

**COMPUESTO DE SULFONAMIDA, MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL
MISMO, Y USO FARMACÉUTICO DEL MISMO**

CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente solicitud pertenece al campo técnico de los productos farmacéuticos químicos y proporciona un compuesto de sulfonamida, un método de preparación del mismo y un uso farmacéutico del mismo.

ANTECEDENTES

- 10 LPA es el nombre de un gen que codifica la apolipoproteína (a) (apo(a)), el gen se expresa principalmente en el hígado y su expresión se limita a seres humanos y no primates. La apolipoproteína (a) se une a la apo(B)-100 mediante enlaces disulfuro y se combina con un núcleo lipídico para formar partículas de lipoproteína (a) (Lp(a)). Las partículas de Lp(a) son lipoproteínas especiales de molécula grande ricas en colesterol, con una superficie
- 15 recubierta de colesterol y fosfolípidos, e integrada con los componentes de apolipoproteína hidrófilos, la apolipoproteína (a) y la apo(B)-100. La Lp(a) puede entrar y depositarse en la pared vascular, lo que puede promover la aterosclerosis. La Lp(a) es estructuralmente homóloga al plasminógeno (PLG) y puede competir con el plasminógeno por la unión a los sitios de fibrina,
- 20 inhibiendo así la hidrólisis del fibrinógeno y promoviendo la trombosis. Por lo tanto, la Lp(a) está estrechamente relacionada con la aterosclerosis y la trombosis. Los estudios han demostrado que la concentración de Lp(a) en sangre es un factor de riesgo independiente para la vasculopatía, el accidente cerebrovascular y la estenosis aterosclerótica. El nivel de Lp(a) en los seres
- 25 humanos se determina por los genes y no cambia significativamente con los

cambios en la dieta, el ejercicio u otros estilos de vida.

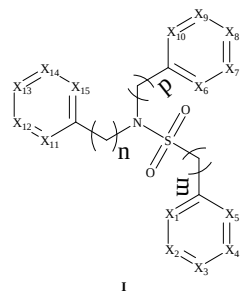
Actualmente, los inhibidores de LP(a) informados son principalmente fármacos de molécula grande o de ácidos nucleicos pequeños, por ejemplo: El documento WO2023046093A1 divulga un polipéptido de fusión biespecífico; el documento CN111465694A divulga un ácido nucleico para inhibir la expresión de LPA en las células; el documento CN108368506A también divulga una composición y un método para inhibir la expresión génica de LPA; y el documento CN113166759A divulga una construcción de ARNi modificada químicamente y su uso. En la actualidad, no existen fármacos de LP(a) de molécula pequeña disponibles en el mercado. Entre los proyectos en investigación, solo la patente CN114008021A informa de un compuesto de pirrolidina como fármaco de LP(a) de molécula pequeña. Por lo tanto, existe la necesidad urgente de proporcionar más fármacos de LP(a) de molécula pequeña.

15 **SUMARIO**

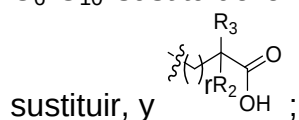
En vista de los problemas de la técnica anterior, la presente solicitud proporciona a fármaco de LP(a) de molécula pequeña para solucionar la falta de fármacos de LP(a) de molécula pequeña en la técnica anterior.

La presente solicitud se implementa a través de la siguiente solución técnica:

La presente solicitud proporciona un compuesto de sulfonamida, o un isómero del mismo, o un racemato del mismo, o una sal farmacéutica del mismo, en donde una estructura del compuesto de sulfonamida es como se muestra en la fórmula general I:



en donde X_1 - X_{15} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -N- y - CR_1 , R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -OH, - NH_2 , -CN, - NO_2 , -COOH, - SO_3H , alquilo C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, alcoxi C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3 - C_{10} sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o sin sustituir, arilo C_6 - C_{10} sustituido o sin sustituir, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o sin



al menos uno de X_1 - X_{15} es -N-; o

cuando X_1 - X_{15} se seleccionan cada uno independientemente de - CR_1 , en donde al menos un R_1 no es hidrógeno, al menos un R_1 en X_1 - X_5 se selecciona

independientemente de , y al menos un R_1 en X_6 - X_{10} se selecciona

independientemente de ; o

cuando X_1 - X_{15} se seleccionan cada uno independientemente de - CR_1 , dos cualesquiera R_1 adyacentes en X_1 - X_{15} , junto con átomos de carbono conectados, forman arilo C_6 - C_{10} sustituido o sin sustituir o heteroarilo de 5-10 miembros;

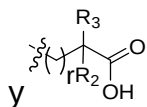
R_2 se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir y alcoxi C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir;

R_3 se selecciona de $-(CH_2)_q$ -(heterociclilo de 5-8 miembros);

los sustituyentes en alquilo C_1-C_6 sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido, heterocicloalquilo de 3-10 miembros sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros sustituido se seleccionan
 5 independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquilo halogenado C_1-C_6 , alcoxi halogenado C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalcoxi C_3-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y una combinación de los mismos; y

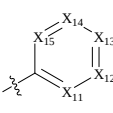
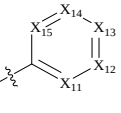
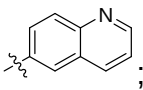
10 n, p y r son números enteros seleccionados independientemente de 1, 2 o 3, y m y q son números enteros seleccionados de 0, 1, 2 o 3.

Como solución técnica preferida de la presente solicitud, R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -COOH, alquilo C_1-C_6 , alquilo halogenado C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi
 15 halogenado C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o sin sustituir, arilo C_6-C_{10} sustituido o sin sustituir, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o sin sustituir,

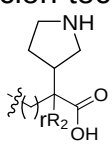
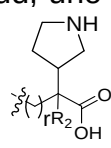


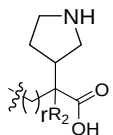
sustituido o sin sustituir; R_3 se selecciona de heterociclilo de 5-8 miembros; y
 20 los sustituyentes en cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido, heterocicloalquilo de 3-10 miembros sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros sustituido se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquilo halogenado C_1-C_6 , alcoxi halogenado C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo

de 3-6 miembros, cicloalcoxi C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y una combinación de los mismos.

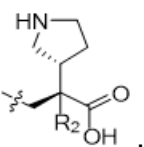
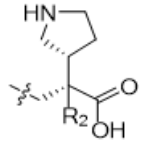
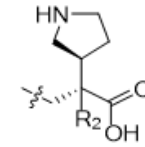
Como solución técnica preferida de la presente solicitud,  se selecciona de quinolilo; y  es más preferentemente .

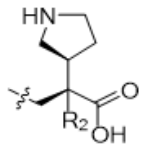
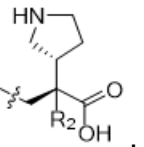
5 Como solución técnica preferida de la presente solicitud, uno de X₄ o X₅

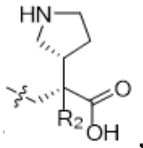
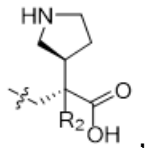
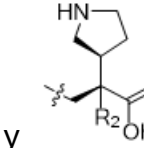
se selecciona de ; uno de X₉ o X₁₀ se selecciona de ; y uno de

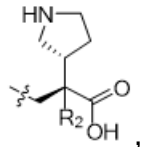
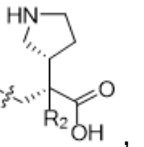
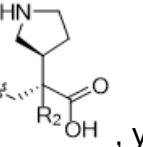
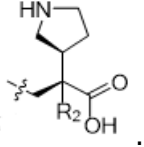
X₁₁ o X₁₂ se selecciona de .

Como solución técnica preferida de la presente solicitud, X₄ o X₅ se

selecciona del grupo que consiste en , , , y

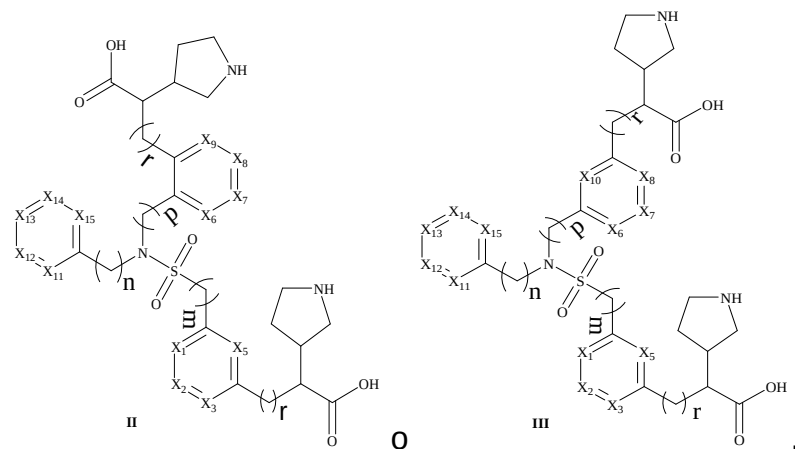
10 ; X₉ o X₁₀ se selecciona del grupo que consiste en ,

, , y ; y X₁₁ o X₁₂ se selecciona del grupo que

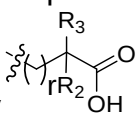
consiste en , , , y .

Como solución técnica preferida de la presente solicitud, una estructura del compuesto de sulfonamida es como se muestra en la fórmula general II o

15 III:

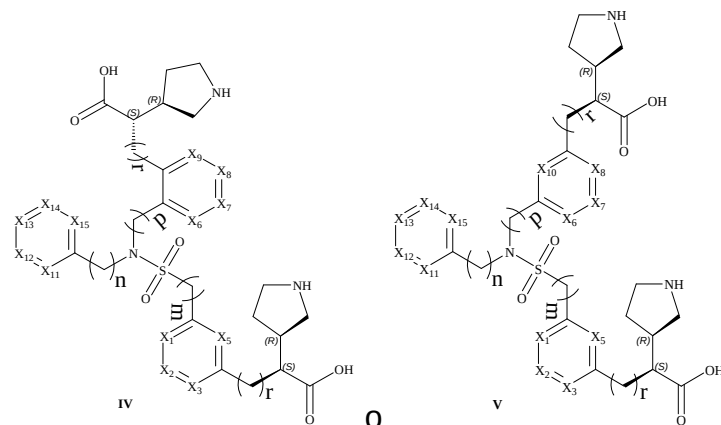


en donde X_1 - X_{15} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -N- y -CR₁, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁-C₆ sustituido o sin

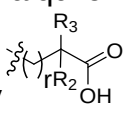
5 sustituir, y ; R₂ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; R₃ se selecciona de heterociclilo de 5-8 miembros; y los sustituyentes en alquilo C₁-C₆ sustituido y alcoxi C₁-C₆ sustituidos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo halogenado C₁-C₆, alcoxi halogenado C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3-6
10 miembros, cicloalcoxi C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y una combinación de los mismos.

Como solución técnica preferida de la presente solicitud, una estructura del compuesto de sulfonamida es como se muestra en la fórmula general IV o

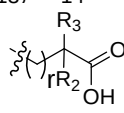
15 V:

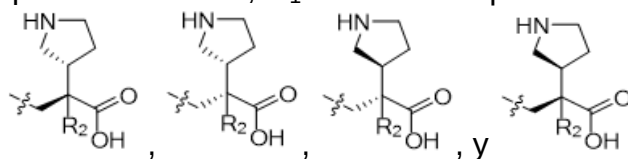


en donde X_1 - X_{15} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -N- y - CR_1 , R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, alcoxi C_1 - C_6 sustituido o sin

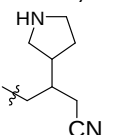
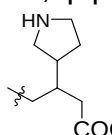
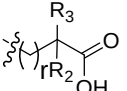
5 sustituir, y  ; R_2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir; R_3 se selecciona de heterocicli de 5-8 miembros; y los sustituyentes en alquilo C_1 - C_6 sustituido y alcoxi C_1 - C_6 sustituidos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo C_1 - C_6 , alquilo halogenado C_1 - C_6 , alcoxi halogenado C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 , heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalcoxi C_3 - C_6 , arilo C_6 - C_{10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y una combinación de los mismos.

Como solución técnica preferida de la presente solicitud, uno cualquiera de X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} o X_{15} se selecciona independientemente de - CR_1 , y R_1 se

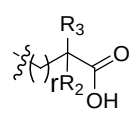
15 selecciona de  ; y preferentemente, R_1 es uno cualquiera seleccionado

del grupo que consiste en  , y

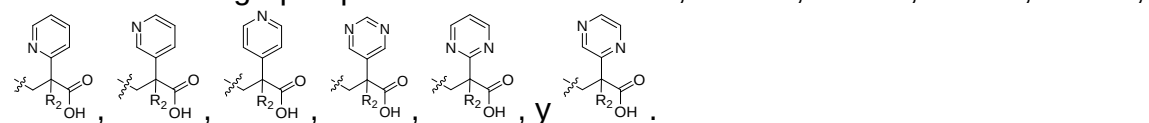
Como solución técnica preferida de la presente solicitud, R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, piperazinilo, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$, , , y ; y R_3 se

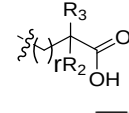
5 selecciona de pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Como solución técnica preferida de la presente solicitud,  se

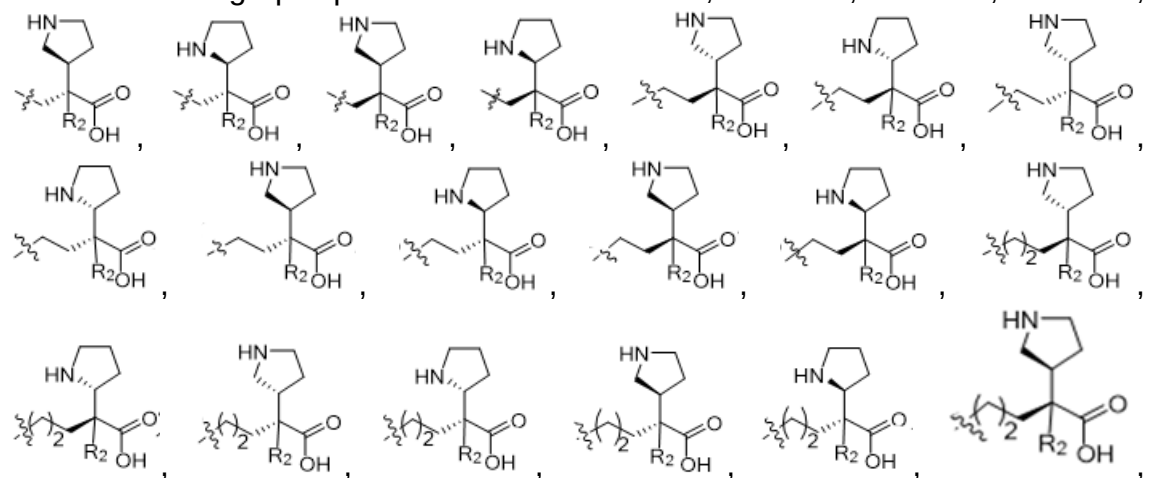
selecciona del grupo que consiste en:

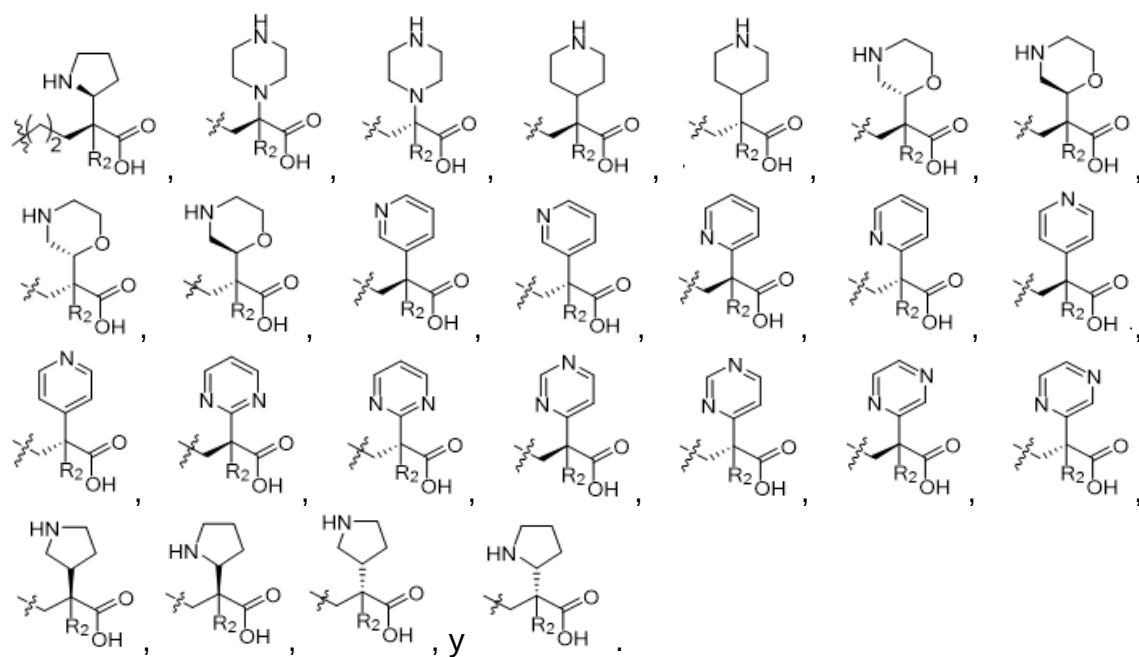


10

Como solución técnica preferida de la presente solicitud,  se

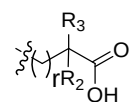
selecciona del grupo que consiste en:





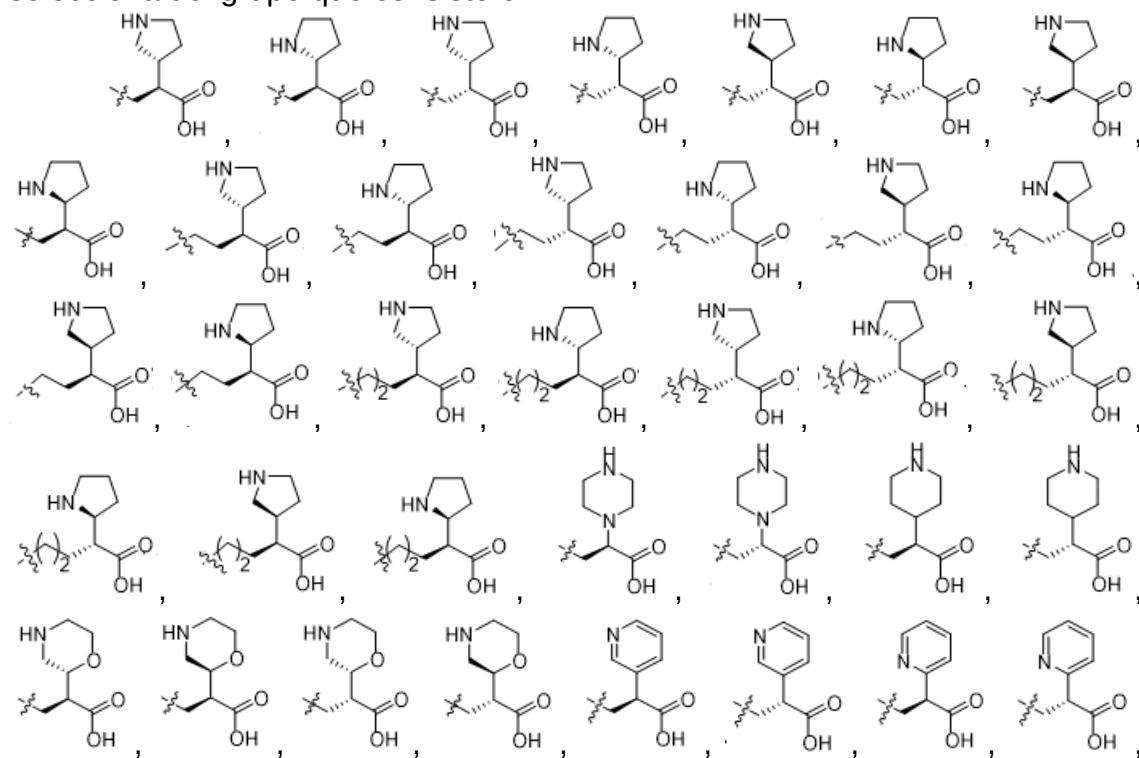
5

Como solución técnica preferida de la presente solicitud,

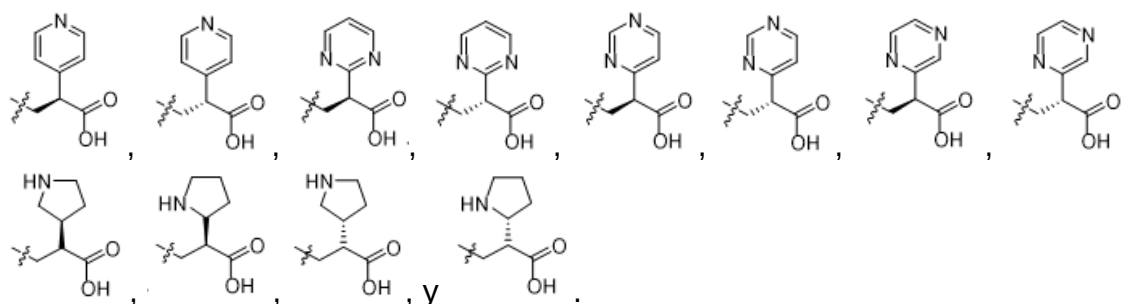


se

selecciona del grupo que consiste en:



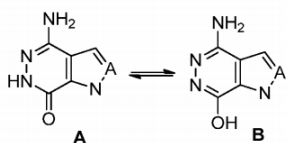
10



En la estructura química del compuesto de la presente solicitud, un enlace "/" representa una configuración no especificada, es decir, si hay un isómero quiral en la estructura química, el enlace "/" puede ser "▲" o "●", o contiene simultáneamente dos configuraciones de "▲" y "●".

En la estructura química del compuesto de la presente solicitud, un enlace "//" no especifica una configuración, es decir, puede ser una configuración *Z* o una configuración *E*, o contiene simultáneamente dos configuraciones.

El compuesto y los intermedios de la presente solicitud también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas se encuentran dentro del alcance de la presente divulgación. El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales con diferentes energías que pueden experimentar interconversión mediante barreras energéticas bajas. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros de transferencia de protón) incluyen la interconversión mediante transferencia de protón, tal como la isomerización cetona-enol, imina-enamina y lactama-lactima. Un caso de equilibrio lactama-lactima se da entre A y B, como se muestra a continuación.



Todos los compuestos de la presente solicitud pueden representarse como de tipo A o de tipo B. Todas las formas tautoméricas se encuentran dentro del alcance de la presente divulgación. La denominación de los compuestos no excluye ningún tautómero.

5 Como solución técnica preferida de la presente solicitud, alquilo C_1-C_6 es preferentemente alquilo C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 o C_1-C_5 . Los casos del alquilo incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *sec*-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, *terc*-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, sec-hexilo, *terc*-hexilo, 10 neo-hexilo, 2-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo y 1-etilbutilo.

 Como solución técnica preferida de la presente solicitud, alcoxi C_1-C_6 es preferentemente alcoxi C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 o C_1-C_5 y, además, el alcoxi se selecciona específicamente del grupo que consiste en metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

15 Como solución técnica preferida de la presente solicitud, cicloalquilo C_3-C_{10} se selecciona preferentemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , y cicloalquilo C_3-C_5 , preferentemente cicloalquilo C_3-C_8 , y el cicloalquilo se selecciona específicamente del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

20 Como solución técnica preferida de la presente solicitud, en algunas realizaciones, "heterociclilo" es heterociclilo de 5-10 miembros que consiste en 5-10 átomos anulares. En otras realizaciones, "heterociclilo" es heterociclilo de 5-8 miembros que consiste en 5-8 átomos anulares. En otras realizaciones, "heterociclilo" es heterociclilo de 6-8 miembros que consiste en 6-8 átomos 25 anulares. En otras realizaciones, "heterociclilo" es heterociclilo de 5-6

miembros que consiste en 5-6 átomos anulares. Los casos del heterociclilo incluyen, pero sin limitación: piranilo, tetrahidropiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, piperidilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolinilo, 5 pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, oxatolanilo, ditiolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-tiapiiran-1,1-dióxido y 1,4-diazepanilo.

Como solución técnica preferida de la presente solicitud, en algunas realizaciones, "heterocicloalquilo" es preferentemente heterocicloalquilo de 3- 10 12 miembros, más preferentemente heterocicloalquilo de 3-10 miembros, más preferentemente heterocicloalquilo de 5-8 miembros, y lo más preferentemente heterocicloalquilo de 5-6 miembros. Los casos del heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación: aziridinilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, 15 isooxazolidinilo, tiazolidilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo, tiazanilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo y 2,6-diaza- 20 espiro[3.3]heptilo. Los casos más particulares del heterocicloalquilo son pirrolidilo, pirazolidilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isooxazolidinilo, tiazolidilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo, tiazanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptilo.

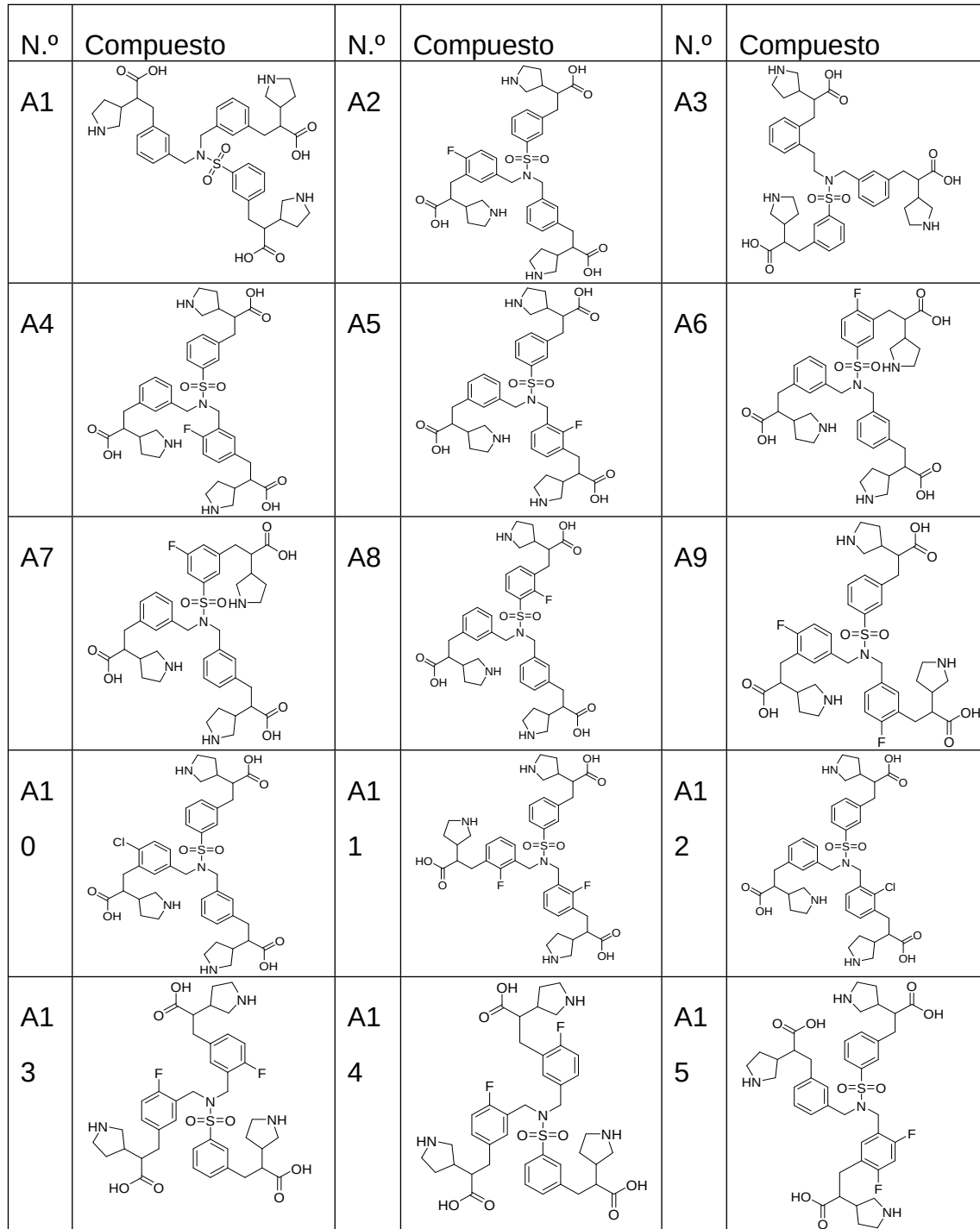
25 Como solución preferida de la presente solicitud, arilo C₆-C₁₀ sustituido o

sin sustituir es preferentemente arilo C₆-C₈ sustituido o sin sustituir, y arilo C₆-C₇ sustituido o sin sustituir. Cuando el arilo está sustituido, los sustituyentes se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, alquilo C₁-C₆, alquilo halogenado C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi halogenado C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir, y heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir, y el arilo se selecciona específicamente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo, y similares.

Heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o sin sustituir es preferentemente heteroarilo de 5-8 miembros sustituido o sin sustituir, heteroarilo de 5-7 miembros sustituido o sin sustituir o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido o sin sustituir. Cuando el heteroarilo está sustituido, los sustituyentes se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, alquilo C₁-C₆, alquilo halogenado C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi halogenado C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o sin sustituir, y los heteroátomos en el heteroarilo son uno o más de N, O y S. El heteroarilo se selecciona preferentemente del grupo que consiste en: imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrilo, tetrazilo, piridilo, pirimidinilo, tiadiazol, pirazina, , , , pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, triazolilo y tetrazilo, y similares.

Como solución técnica preferida de la presente solicitud, el compuesto de sulfonamida, o el isómero del mismo, o el racemato del mismo, o la sal

N.º	Compuesto	N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
A1		A2		A3	
A4		A5		A6	
A7		A8		A9	
A10		A11		A12	
A13		A14		A15	



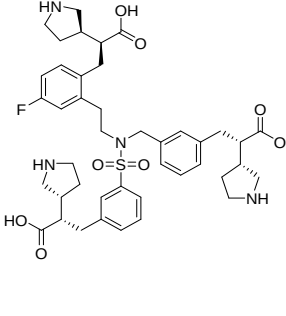
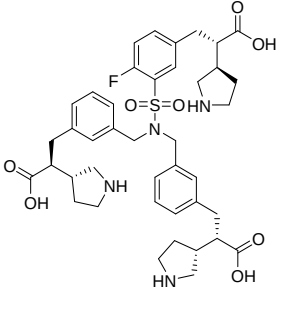
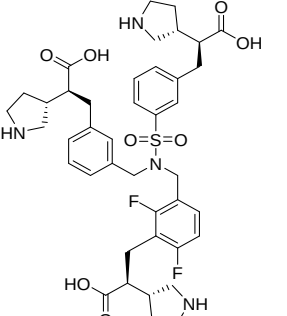
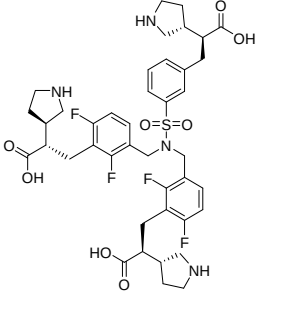
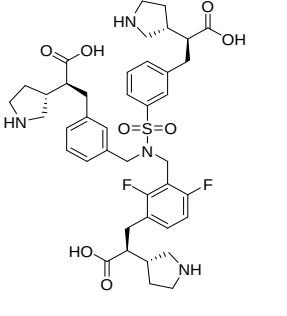
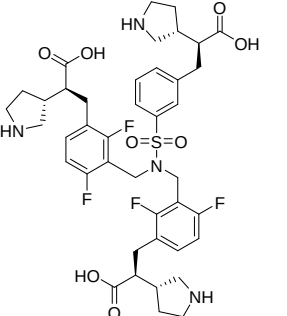
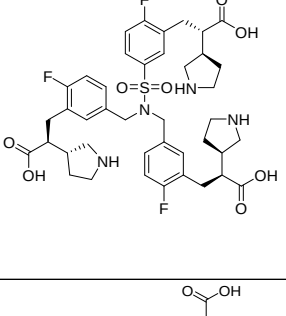
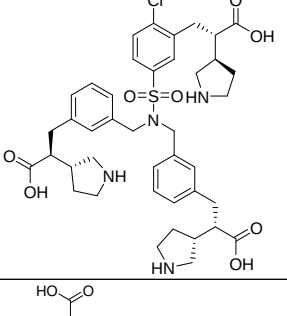
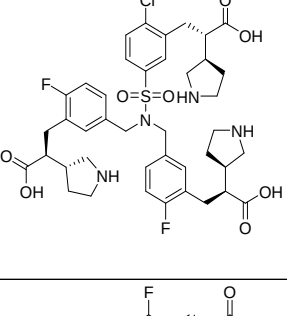
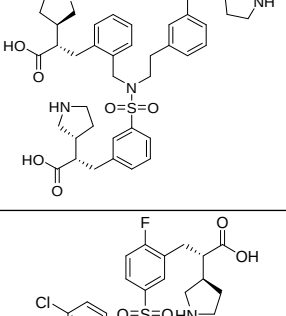
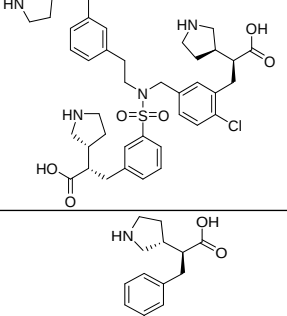
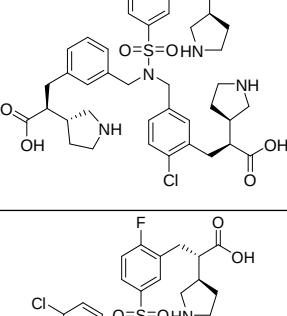
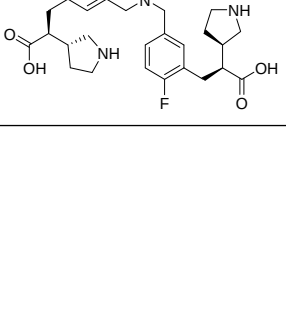
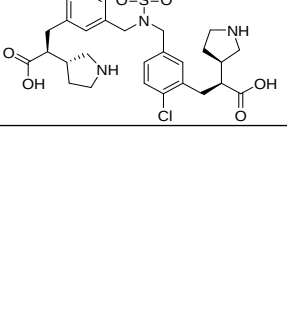
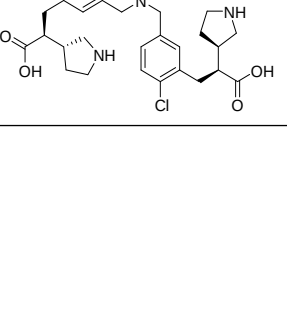
A1 6		A1 7		A1 8	
A1 9		A2 0		A2 1	
A2 2		A2 3		A2 4	
A2 5		A2 6		A2 7	
A2 8		A2 9		A3 0	

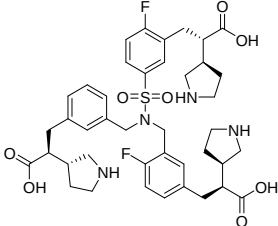
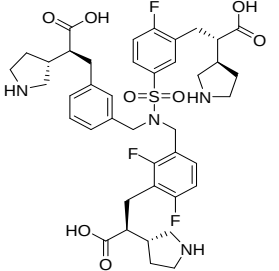
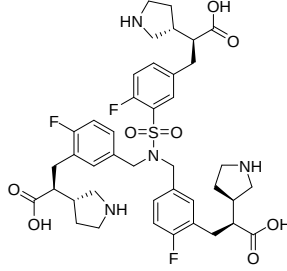
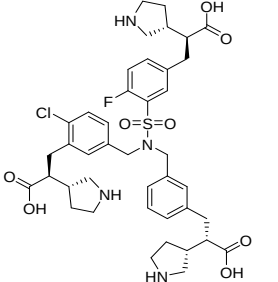
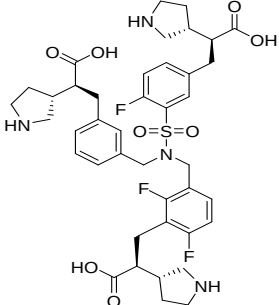
A3 1		A3 2		A3 3	
A3 4		A3 5		A3 6	
A3 7		A3 8		A3 9	
A4 0		A4 1		A4 2	
A4 3		A4 4		A4 5	
A4 6		A4 7			

Tabla 1B

N.º	Compuesto	N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	

28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	

43		44		45	
46		47			

La presente solicitud también proporciona un método de preparación para el compuesto de sulfonamida, o el isómero del mismo, o el racemato del mismo, o la sal farmacéutica del mismo, y la preparación se realiza con referencia a un método en la patente CN114008021A y métodos conocidos en la técnica.

La presente solicitud también proporciona una composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica incluye el compuesto de sulfonamida, o el isómero del mismo, o el racemato del mismo, o la sal farmacéutica del mismo en la fórmula general I, fórmula general II, fórmula general III, fórmula general IV o fórmula general V, y uno o más excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

La presente solicitud también proporciona una aplicación de un compuesto de sulfonamida, o un isómero del mismo, o un racemato del mismo, o una sal farmacéutica del mismo, en la preparación de medicinas para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con la LP(a).

Además, la enfermedad relacionada con la Lp(a) se selecciona de una vasculopatía.

Además, la vasculopatía se selecciona del grupo que consiste en accidente cerebrovascular, aterosclerosis, trombosis, cardiopatía coronaria, estenosis aórtica y cualquier otra enfermedad relacionada con un nivel elevado de Lp(a).

En comparación con la técnica anterior, la presente solicitud incluye, pero sin limitación, los siguientes efectos beneficiosos:

en comparación con la técnica anterior, el compuesto de sulfonamida de la presente solicitud tiene un valor de CI_{90} inferior.

Para mayor claridad, los términos generales usados en la descripción de los compuestos se definen en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario, se pretende que los siguientes términos y expresiones usados en el presente documento tengan los siguientes significados. Ningún término o expresión debe considerarse incierto o ambiguo sin una definición específica, sino que debe entenderse de acuerdo con su significado común. Cuando aparece un nombre comercial en el presente documento, pretende referirse al producto correspondiente o a su principio activo. La expresión "farmacéuticamente aceptable" usada en este caso se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales, dentro del marco del criterio médico fiable, sin excesiva toxicidad, irritación, reacciones alérgicas u otros problemas o complicaciones, y con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "sal farmacéutica" se refiere a una sal del compuesto de la

presente solicitud, y se prepara a partir de compuestos con sustituyentes específicos descubiertos en la presente solicitud y un ácido o base farmacéuticos.

Además de la forma de sal, el compuesto proporcionado por la presente solicitud también se presenta como profármaco. Un profármaco del compuesto descrito en el presente documento experimenta fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas, transformándose así en el compuesto de la presente solicitud. Además, el profármaco puede convertirse en el compuesto de la presente solicitud mediante métodos químicos o bioquímicos en el entorno *in vivo*.

Algunos compuestos de la presente solicitud pueden existir en forma no solvatada o solvatada, incluyendo una forma de hidrato. En términos generales, tanto la forma solvatada como la no solvatada son equivalentes y se encuentran dentro del alcance de la presente solicitud.

El compuesto de la presente solicitud puede presentar formas geométricas o estereoisoméricas específicas. La presente solicitud abarca todos estos compuestos, incluyendo los isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereómeros, isómeros (*D*), isómeros (*L*), así como mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas, tales como mezclas enriquecidas con enantiómeros o diastereómeros, todas las cuales se encuentran dentro del alcance de la presente solicitud. Puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales en los sustituyentes alquilo y otros. Todos estos isómeros y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la presente solicitud.

Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos, así como los isómeros *D* y

L, pueden prepararse mediante síntesis quiral, reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se desea obtener un enantiómero de un determinado compuesto de la presente solicitud, este puede prepararse mediante síntesis asimétrica o derivatización con adyuvantes quirales, en
5 donde se separa una mezcla de diastereómeros resultante, y se escinde un grupo auxiliar para proporcionar el enantiómero puro deseado. Como alternativa, cuando las moléculas contienen grupos funcionales alcalinos (tales como amino) o grupos funcionales ácidos (tales como carboxilo), se forman sales de diastereómeros con ácidos o bases ópticamente activos apropiados y,
10 a continuación, los diastereómeros se separan usando métodos convencionales conocidos en la técnica, seguidos de recuperación para obtener el enantiómero puro. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se logra típicamente a través del uso de cromatografía, que emplea fases estacionarias quirales y, opcionalmente, se combina con métodos
15 de derivatización química (tal como la generación de carbamato a partir de amina).

"Alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados, incluyendo grupos lineales y ramificados con 1 a 20 átomos de carbono. Se prefiere el alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes
20 incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, y diversos isómeros ramificados de los mismos. El alquilo puede estar sustituido o sin sustituir, cuando el alquilo está sustituido, los sustituyentes pueden sustituirse en cualquier punto de enlace disponible, y los sustituyentes son
25 preferentemente uno o más de los siguientes grupos, que se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₆, alquiniloxi C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalquenilo C₅-C₈, cicloalcoxi C₃-C₆, heterocicloalcoxi de 3-6 miembros, cicloalqueniloxi C₅-C₈, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-6 miembros. Alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₆, alquiniloxi C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalquenilo C₅-C₈, cicloalcoxi C₃-C₆, heterocicloalcoxi de 3-6 miembros, cicloalqueniloxi C₅-C₈, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más de halógeno, deuterio, hidroxilo, oxo, nitro y ciano.

El término "alcoxi" se refiere a -O-(alquilo) y -O-(cicloalquilo sin sustituir), en donde la definición de alquilo es como se ha descrito anteriormente. Los casos no limitantes de alcoxi incluyen: metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi y ciclohexoxi.

El término "alcoxi halogenado" se refiere a alcoxi, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno en el alcoxi se ha sustituido por los mismo o diferentes átomos de halógeno. La expresión "alcoxi completamente halogenado" se refiere a alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno del alcoxi se han sustituido por los mismos o diferentes átomos de halógeno. Los casos del alcoxi halogenado incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxí, trifluorodimetiletoxí y pentafluoroetoxi. El alcoxi halogenado particular es trifluorometoxi y 2,2-difluoroetoxi.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "cicloalquilo" o la expresión "anillo carboaromático" se refiere

a un sustituyente hidrocarburo cíclico policíclico saturado monocíclico o policíclico, en donde un anillo cicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono, más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los casos no limitantes de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.; y el cicloalquilo policíclico incluye cicloalquilo espirocíclico, cíclico condensado y cíclico puenteado.

El término "arilo" o la expresión "anillo aromático" se refiere a un grupo de 6-10 miembros compuesto únicamente por carbono monocíclico o policíclico condensado (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes) con un sistema de electrones π conjugado, que es preferentemente de 6-8 miembros, tales como fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" o la expresión "anillo heteroaromático" se refiere a un sistema heteroaromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos y de 5 a 12 átomos anulares, en donde los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno. El heteroarilo es preferentemente heteroarilo de 5-10 miembros y de 5-8 miembros, más preferentemente, heteroarilo de 5 o 6 miembros. Pirrilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofurilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, indilo, isoindilo, isobenzofurilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo y quinoxalilo. El heteroarilo particular incluye pirrilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo,

tetrazilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidilo, isoxazolilo e isotiazolilo. El heteroarilo más particular incluye imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 2-fluoropiridilo, 3-fluoropiridilo, 4-fluoropiridilo, 2-cloropiridilo, 3-cloropiridilo, 4-cloropiridilo, 2,3-difluoropiridilo, 3,4-difluoropiridilo, 4,5-difluoropiridilo, 3,5-difluoropiridilo, 2-cloro-3-fluoro-piridilo, 3-fluoro-4-cloro-piridilo, 3-fluoro-5-cloro-piridilo, 4-fluoropirimidilo, 5-fluoropirimidilo, 4-cloropirimidilo, 5-cloropirimidilo, 4-cloro-5-fluoropirimidilo, 4-cianopirimidilo, 5-cianopirimidilo, 4,5-dicianopirimidilo, 4-metilpirimidilo, 5-metilpirimidilo 4,5-dimetilpirimidilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, heterociclilo monocíclico), un sistema heterocíclico policíclico (es decir, heterociclilo policíclico), o un sistema anular heteroaromático, que contiene al menos un (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en su anillo (dicho nitrógeno puede oxidarse opcionalmente para formar óxidos de nitrógeno; y dicho azufre puede oxigenarse opcionalmente para formar sulfóxido o sulfona, pero no incluye -O-O-, -O-S- o -S-S-), y tiene de 3 a 20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20) átomos anulares (es decir, heterociclilo de 3-20 miembros). El heterociclilo es preferentemente heterociclilo con de 3 a 12 átomos anulares (es decir, heterociclilo de 3-12 miembros); más preferentemente, heterociclilo con de 3 a 8 átomos anulares (es decir, heterociclilo de 3-8 miembros); más preferentemente, heterociclilo con de 5 a 8 átomos anulares (es decir, heterociclilo de 5-8 miembros); y lo más preferentemente, heterociclilo con de 5

a 6 átomos anulares (es decir, heterociclilo de 5-6 miembros). En algunos ejemplos, el heterociclilo de 5-8 miembros se selecciona del grupo que consiste en: heterocicloalquilo de 5-8 miembros, y heteroarilo de 5-8 miembros y, en algunos ejemplos, el heterociclilo de 5-6 miembros se selecciona del grupo que
 5 consiste en: heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo con átomos de carbono en el mismo sustituidos por 1-4 heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en N, O, S, y una combinación de los mismos; preferentemente heterocicloalquilo de 3-12
 10 miembros, más preferentemente heterocicloalquilo de 3-10 miembros, más preferentemente heterocicloalquilo de 5-8 miembros, y lo más preferentemente heterocicloalquilo de 5-6 miembros. Los casos del heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación: aziridinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirazolidilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo,
 15 isooxazolidinilo, tiazolidilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo, tiazanilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptilo. Los casos más particulares del heterocicloalquilo son
 20 pirrolidilo, pirazolidilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isooxazolidinilo, tiazolidilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo, tiazanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptilo.

25 Los átomos de las moléculas del compuesto de la presente solicitud son

isótopos, y la derivatización isotópica generalmente puede usarse para prolongar la semivida, reducir la tasa de aclaramiento, estabilizar el metabolismo, aumentar la actividad *in vivo* y lograr otros efectos. Se incluye una realización, en la que al menos un átomo se sustituye por un átomo con el mismo número atómico (número de protones) y diferente número másico (suma de protones y neutrones). Los casos de isótopos incluidos en el compuesto de la presente solicitud incluyen átomos de hidrógeno, átomos de carbono, átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, átomos de fósforo, átomos de azufre, átomos de flúor y átomos de cloro, que incluyen ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. En particular, los isótopos radiactivos, tales como ^3H o ^{14}C , que emiten radiación al desintegrarse, pueden usarse para el examen anatómico local de formulaciones de fármacos o compuestos *in vivo*. Los isótopos estables no se desintegran ni varían en cantidad, ni presentan radiactividad, por lo que pueden usarse con seguridad. Cuando los átomos que constituyen las moléculas del compuesto de la presente solicitud son isótopos, los isótopos pueden convertirse mediante un método general, reemplazando los reactivos usados en la síntesis por reactivos que contengan los isótopos correspondientes.

La expresión "alquilo halogenado" se refiere a alquilo con uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por halógeno, tales como trifluorometilo y trifluoroetilo.

La expresión "alcoxi halogenado" se refiere a alcoxi con uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por halógeno, tales como trifluorometoxi y trifluoroetoxi.

El compuesto de la presente solicitud puede contener proporciones no

naturales de isótopos atómicos en uno o más de sus átomos constituyentes. Por ejemplo, el compuesto puede estar marcado con isótopos radiactivos, tales como deuterio (^2H), yodo-125 (^{125}I) o C-14 (^{14}C). Las transformaciones de todas las composiciones isotópicas del compuesto de la presente solicitud, ya sean
5 radioactivas o no, se incluyen dentro del alcance de la presente solicitud.

Además, el compuesto de la presente solicitud tiene uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por el isótopo deuterio (^2H). Después de la deuteración, el compuesto de la presente solicitud tiene efectos tales como una semivida prolongada, una menor tasa de aclaramiento, un metabolismo estable
10 y una mayor actividad *in vivo*.

Un método de preparación de derivados isotópicos normalmente incluye: un método de catálisis por transferencia de fase. Por ejemplo, un método de deuteración preferido usa un catalizador de transferencia de fase (tal como sales de tetraalquilamonio, NBu_4HSO_4). El uso del catalizador de transferencia
15 de fase para intercambiar los protones de metileno de los compuestos de difenilmetano da como resultado la introducción de niveles de deuterio más altos en comparación con el uso de silano deuterado (tal como trietilsilano deuterado) en presencia de ácidos (tales como ácido metanosulfónico) o el uso de ácidos de Lewis, tales como tricloruro de aluminio para reducir con borato
20 de sodio deuterado.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier portador o medio de formulación capaz de suministrar cantidades efectivas de la sustancia activa de la presente solicitud, sin interferir con la actividad biológica de la sustancia activa y sin efectos tóxicos ni secundarios
25 para el hospedador o los pacientes. Los portadores representativos incluyen

agua, aceite, verduras y minerales, bases para cremas, bases para lociones, bases de ungüentos, etc. Estas bases incluyen agentes de suspensión, agentes espesantes, potenciadores transdérmicos, etc. Sus formulaciones se conocen bien por los expertos en la técnica de cosmética y fármacos tópicos.

- 5 Para obtener más información sobre el portador, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.^a Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia.

El término "excipiente" típicamente se refiere a un portador, diluyente y/o medio necesario para la formulación de una composición farmacéutica eficaz.

- 10 Para fármacos o agentes farmacológicamente activos, la expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéutica eficaz" se refiere a una cantidad suficiente de fármacos o agentes no tóxicos que puede lograr el efecto esperado. Para una forma farmacéutica oral de la presente solicitud, la "cantidad eficaz" de una sustancia activa en la composición se refiere a la
- 15 cantidad necesaria para lograr el efecto esperado al combinarse con otra sustancia activa en la composición. La determinación de la cantidad eficaz varía de una persona a otra, dependiendo de la edad y el estado general de un receptor, así como de la sustancia activa específica. La cantidad eficaz apropiada en cada caso particular se puede determinar por expertos en la
- 20 técnica de acuerdo con experimentos de rutina.

La expresión "principio activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo" se refiere a una entidad química que puede tratar eficazmente trastornos, enfermedades o afecciones objetivo.

- "Opcional" u "opcionalmente" se refiere a la posibilidad, pero no
- 25 necesariamente, de que se describa un acontecimiento o situación posterior, y

la descripción incluye las circunstancias en las que dicho acontecimiento o situación tiene lugar y las circunstancias en las que el acontecimiento o situación no tiene lugar.

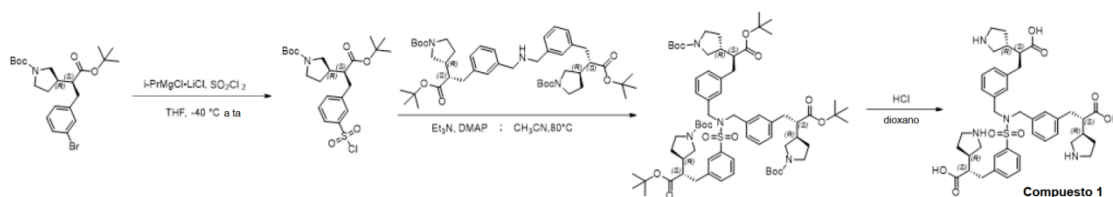
DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 5 La presente solicitud se describe además en detalle a continuación junto con los ejemplos, pero el contenido de la presente solicitud no se limita a los ejemplos.

Ejemplo 1

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-((3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonylazadiil)bis(metilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)

Una ruta sintética específica es la siguiente:



Etapa A: Síntesis de (R)-3-(S)-1-terc-butoxi-3-(3-clorosulfonyl)fenil-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- A temperatura ambiente, se disolvió (R)-3-(S)-3-(3-bromofenil)-1-terc-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,44 mmol) en THF anhidro (3 ml), con protección de nitrógeno, la agitación se realizó a -40°C , a continuación se añadieron cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio líquido (1,1 ml, 2,5 mol/l) para permitir la reacción durante dos horas, a continuación se añadió cloruro de sulfurilo (101 mg, 0,53 mmol), la temperatura se elevó lentamente a la temperatura ambiente, la agitación se continuó durante 14,0 horas, a continuación se realizó la detección sobre una placa de

puntos de TLC, después de que los materiales de partida reaccionaran completamente, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml) a -30 °C para la inactivación, se usó EA (20 ml x 3 veces) para la extracción, una fase orgánica recogida se secó con sulfato de sodio anhidro, se realizó la
 5 destilación a presión reducida, y el producto en bruto se sometió a cromatografía en columna a través de n-hexano: acetato de etilo = 3:1 para obtener 113 mg de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(3-clorosulfonil)fenil-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS: TR = 2,17 min, [M+H]⁺ = 474,17.

**Etapas B: Síntesis de (3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-
 10 butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato) de 3,3'-((2S,2'S)-di-*terc*-butilo**

A temperatura ambiente, se disolvió (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(3-clorosulfonil)fenil-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (55 mg,
 15 0,12 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml), se agitó, a continuación se añadieron 3,3'-((2S,2'S)-((azadiil bis(metilenil))bis(3,1-fenilenil))bis-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil))(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-formiato) de di-*terc*-butilo (101 mg, 0,13 mmol), 4-dimetilamino piridina (4,0 mg, 0,036 mmol) y trietilamina (15,4 mg,
 20 0,15 mmol), después de la agitación a 80 °C durante 14 horas, se realizó la detección por TLC, la reacción se terminó después de que los materiales de partida reaccionaran completamente, se añadió agua (6 ml) para la inactivación, se usó acetato de etilo (10 ml x 3 veces) para la extracción, una fase orgánica recogida se secó con sulfato de sodio anhidro, se realizó la
 25 destilación a presión reducida, se obtuvo un producto en bruto y se sometió a

cromatografía en columna a través de n-hexano: acetato de etilo = 3:1 para obtener 100 mg de (3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato) de 3,3'-((2S,2'S)-di-*terc*-butilo.

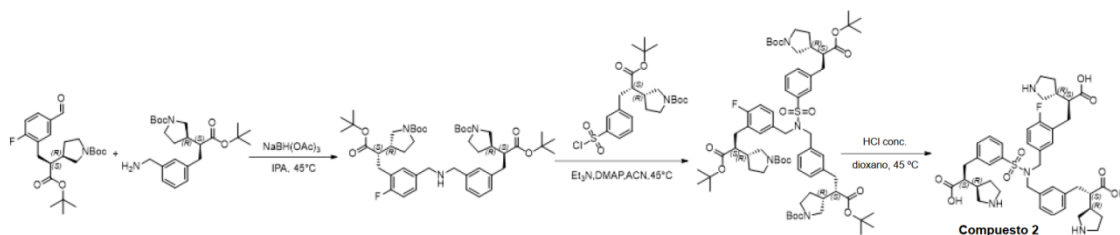
Etapas C: Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-((3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)

Se disolvió (3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato) de 3,3'-((2S,2'S)-di-*terc*-butilo (100 mg, 0,081 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) para permitir la reacción a temperatura ambiente durante 10 horas, se realizó la detección por LCMS, y la reacción se terminó si la reacción se había completado. Se realizó la concentración al vacío para obtener un producto en bruto de un producto diana, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para obtener 5,2 mg de ácido (2S,2'S)-3,3'-((3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico). LCMS: TR = 1,49 min, [M-H]⁻ = 759,43, HPLC: 90,22 %.

Ejemplo 2

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)azadiil)bis(metilenil)bis(6-fluoro-3,1-fenilenil))bis(2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico)

Una ruta sintética específica es la siguiente:



EtapA: Síntesis de (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(3-(((3-(S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-4-fluorobencil)amino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo

A temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(2-fluoro-5-formilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo (200 mg, 0,47 mmol), (R)-3-((S)-3-(3-(aminometil)fenil)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo (192 mg, 0,47 mmol) e isopropanol anhidro (5 ml), la temperatura se elevó a 45 °C y a continuación se añadió en tres lotes triacetoxil borohidruro de sodio (201 mg, 0,94 mmol) para permitir la reacción a 45 °C durante 18 horas.

La reacción terminó, se añadió una solución acusa saturada de cloruro de amonio (10 ml) para la inactivación, se usó acetato de etilo (20 ml x 2 veces) para la extracción, la concentración se realizó a sequedad, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 2/1) para obtener 210 mg de (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(3-(((3-(S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-4-fluorobencil)amino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo. LCMS: TR = 2,03 min, [M+H]⁺ = 810,08.

EtapA: (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(3-(((3-(S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-N-(3-((S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-

(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-4-fluorobencil)fenil)sulfonilamino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A temperatura ambiente, se añadieron (R)-3-((S)-1-(*terc*-butoxi)-3-(3-
 5 (((3-(S)-3-(*terc*-butoxi)-2-((R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-4-fluorobencil)amino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo (172 mg, 0,21 mmol), (R)-3-((S)-1-(*terc*-butoxi)-3-(3-(clorosulfonil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo (100 mg, 0,2 mmol), acetonitrilo (3 ml), trietilamina (32 mg, 0,32 mmol) y 4-dimetilamino piridina (9 mg,
 10 0,07 mmol), se realizó el desplazamiento de nitrógeno, y la temperatura se elevó a 80 °C para permitir la reacción durante 2 horas.

La reacción terminó, se añadieron agua corriente (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) para la extracción, la concentración se realizó a sequedad para obtener un producto en bruto, y el producto en bruto se usó directamente para
 15 la siguiente etapa.

Etapas C: ácido (2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)azadiil)bis(metilenil)bis(6-fluoro-3,1-fenilenil))bis(2-(((R)-pirrolid-3-il)propanoico)

A temperatura ambiente, el producto en bruto de la última etapa, se
 20 añadieron dioxano (2,5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) para permitir la reacción a 45 °C durante 18 horas.

La reacción terminó, la concentración se realizó a sequedad, y el residuo se purificó a través de cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para obtener 18 mg de ácido (2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-
 25 il)etil)bencil)azadiil)bis(metilenil)bis(6-fluoro-3,1-fenilenil))bis(2-(((R)-pirrolid-3-

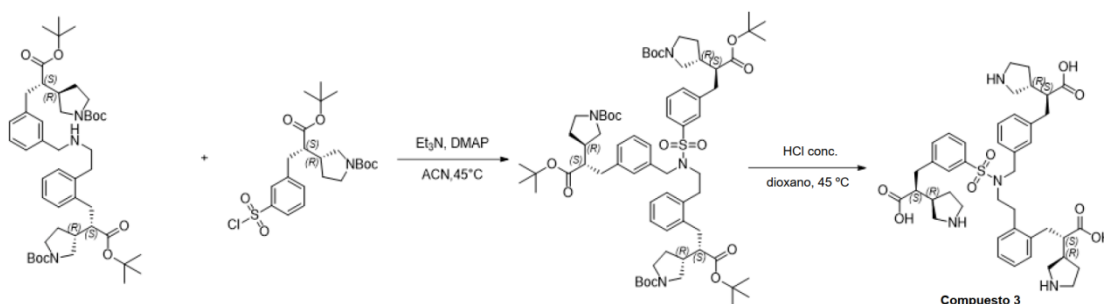
il)propanoico). LCMS: TR = 1,58 min, $[M-H]^- = 777,30$.

Ejemplo 3

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(((3-(S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)-N-(2-((S)-2-carboxil-2-(R)pirrolid-3-il)etil)fenetil)fenil)sulfonamido)metil)fenil)-2-

5 ((R)-pirrolid-3-il)propanoico

Una ruta sintética específica es la siguiente:

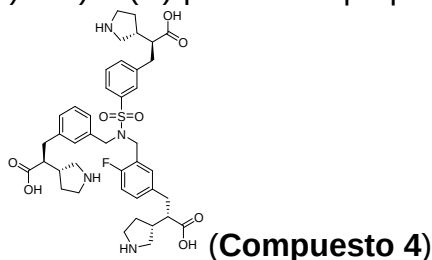


La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 2.

LCMS: TR = 1,45 min, $[M-H]^- = 773,31$.

10 Ejemplo 4

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(N-(5-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-2-fluorobencil)-N-(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il-propanoico



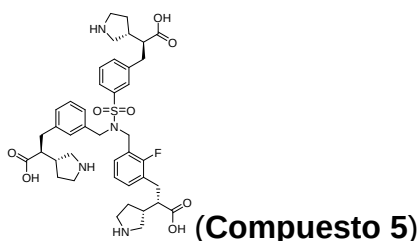
15 La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 2.

LCMS: TR = 1,52 min, $[M+H]^+ = 779,16$. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,61 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84-6,78 (m, 3H), 4,31 (s, 4H), 3,51-3,28

(m, 6H), 3,21-3,12 (m, 3H), 2,98-2,73 (m, 6H), 2,72-2,24 (m, 9H), 2,10-2,03 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 3H).

Ejemplo 5

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-etil)-2-fluorobencil)-N-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il-propanoico

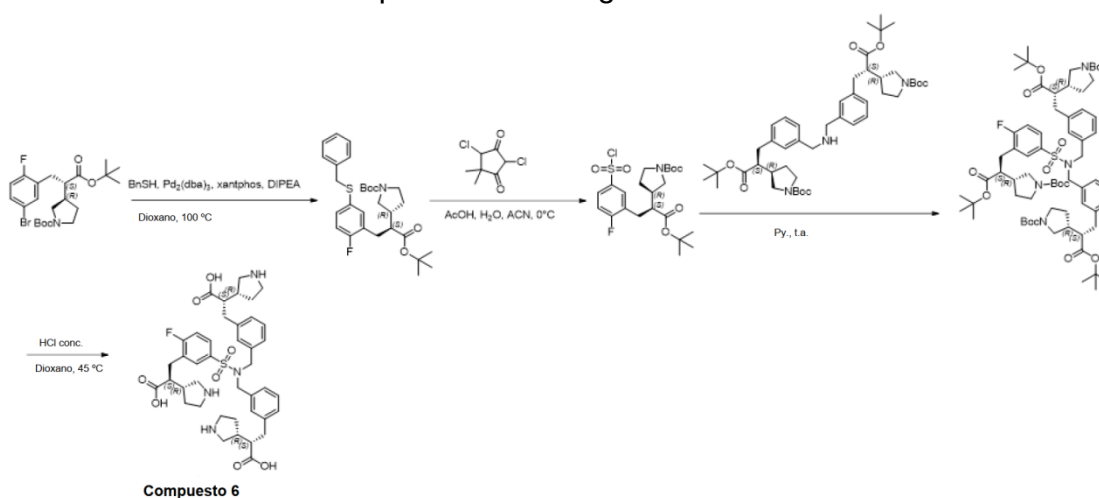


La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 2.
LCMS: TR = 1,51 min, $[M+H]^+ = 779,21$.

10 Ejemplo 6

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-4-fluorofenil-sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)

Una ruta sintética específica es la siguiente:



Etapa A: Síntesis de (R)-3-(S)-3-(5-(benciltio)-2-fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A temperatura ambiente, se disolvieron (R)-3-(S)-3-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo
 5 (2,0 g, 4,23 mmol), bencil mercaptano (630 mg, 5,08 mmol), 4,5-bisdifenilfosfina-9,9-dimetilxanteno (245 mg, 0,42 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (194 mg, 0,21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,1 g, 8,46 mmol) en dioxano (40 ml), y la temperatura se elevó a 100 °C para permitir la reacción durante 5 horas. La filtración por
 10 succión se realizó una vez terminada la reacción, el filtrado se sometió a concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener 2,0 g de (R)-3-(S)-3-(5-(benciltio)-2-fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS: TR =
 15 2,52 min, [M+H-Boc]⁺ = 416,13.

Etapa B: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(5-clorosulfonil)-2-fluorofenil-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

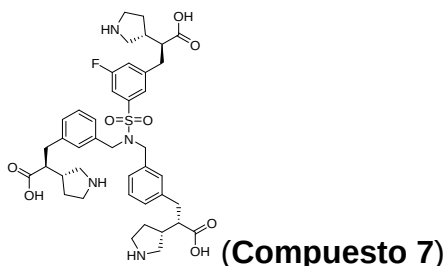
Se disolvió (R)-3-(S)-3-(5-(benciltio)-2-fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 1,94 mmol) en ácido
 20 acético/agua/acetonitrilo (1,1/0,7/30 ml), se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo (2 ml) de 1,3-dicloro-5,5-dimetil hidantoína (760 mg, 3,88 mmol) en una solución obtenida en un baño de hielo y, después de la adición, se realizó la agitación hasta que la solución se volvió de color rojo. Una vez terminada la reacción, se añadió agua para la dilución, una mezcla se extrajo con acetato de
 25 etilo (30 ml x 2 veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una

solución salina saturada (20 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para
 5 obtener 0,8 g de (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi-3-(5-clorosulfonil)-2-fluorofenil-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. LCMS: TR = 2,29 min, [M+H-Boc-*tert*-butilo]⁺ = 336,01.

La preparación en la etapa C y la etapa D se realizó con referencia al método para el Compuesto 2. LCMS: TR = 1,52 min, [M+H]⁺ = 779,16. ¹H RMN
 10 (400 MHz, D₂O) δ 7,66 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,79 (s, 2H), 4,26 (c, 4H), 3,53-3,47 (m, 3H), 3,40-3,34 (m, 3H), 3,27-3,12 (m, 3H), 3,11-2,84 (m, 6H), 2,78-2,36 (m, 9H), 2,14-2,09 (m, 3H), 1,77-1,64 (m, 3H).

15 Ejemplo 7

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'((3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-5-fluorofenilsulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)

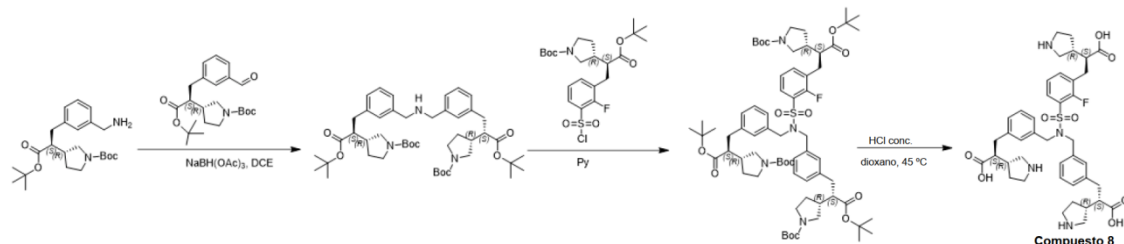


20 La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 2. LCMS: TR = 1,51 min, [M+H]⁺ = 779,21.

Ejemplo 8

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'((3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-2-fluorofenilsulfonil)azadiil(dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)

Una ruta sintética específica es la siguiente:



5

EtapA: Síntesis de 3,3'-((2S,2'S)-(azadiil dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*tert*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato)

A temperatura ambiente, se disolvieron (R)-3-(S)-3-(3-aminometil)fenil)-1-*tert*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,74 mmol) y (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi-3-(3-formilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,74 mmol) en DCE (6 ml), se añadió en
10 lotes triacetoxil borohidruro de sodio (551 mg, 2,6 mmol), la temperatura se elevó a 45 °C, y la agitación se continuó durante 16 horas.

Una vez completada la reacción bajo control por TLC, se añadió una
15 solución acuosa (1 ml) para interrumpir la reacción, y el producto en bruto obtenido se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/5). Se obtuvieron 450 mg de 3,3'-((2S,2'S)-(azadiil dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*tert*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato). LC-MS: TR = 2,02 min, [M+H]⁺ =
20 792,61.

EtapA B: Síntesis de 3,3'-(((3-(S)-3-*tert*-butoxi)-2-(R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-2-

fluorofenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato)

A temperatura ambiente, se disolvió 3,3'-((2S,2'S)-(azadiil dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato) (200 mg, 0,25 mmol) en piridina (4 ml), y se añadió lentamente una solución en acetonitrilo (2 ml) de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(3-clorosulfonil)-2-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (149 mg, 0,30 mmol) para permitir la reacción a la temperatura ambiente durante 0,5 horas.

Una vez que se detectó que la reacción había terminado a través de TLC, se usó acetato de etilo (10 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (5 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 60 mg de 3,3'-(((3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-2-fluorofenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato).

Etapa C: Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-2-fluorofenilsulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)

A temperatura ambiente, se disolvió 3,3'-(((3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-2-fluorofenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-

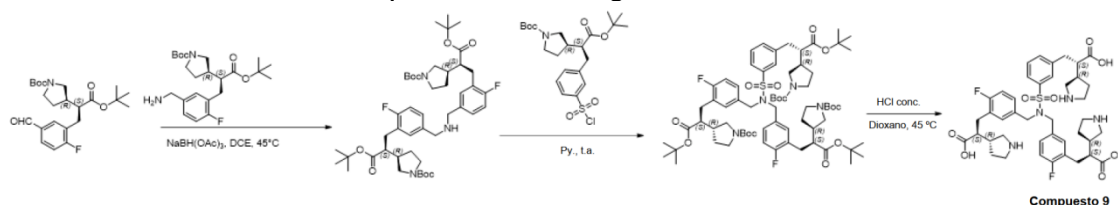
1-carboxilato) (60 mg, 0,05 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (2 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml), y la temperatura se elevó a 45 °C para permitir la reacción durante 4 horas.

La reacción estuvo bajo control por LC-MS hasta que se completó, la concentración al vacío se realizó, y el residuo se purificó a través de cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para obtener 16 mg de ácido (2S,2'S)-3,3'((3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-2-fluorofenilsulfonil)azadiil(dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico). LCMS: TR = 1,51 min, $[M-H]^- = 777,1$.

10 Ejemplo 9

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'((3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil(dimetilenil)bis(6-fluoro-3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)

Una ruta sintética específica es la siguiente:



15

Etapas A: Síntesis de carboxilato de 3,3'((2S,2'S)-(azadiildimetilenil)bis(6-fluoro-3,1-fenilenil)bis(3-*tert*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-*tert*-butilo)

A temperatura ambiente, se disolvieron (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi-3-(2-fluoro-5-formilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 0,83 mmol) y (R)-3-(S)-3-(5-aminometil)-2-fluorofenil)-1-*tert*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (420 mg, 1,00 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (5 ml), la temperatura se elevó a 45 °C para permitir la

20

reacción durante 3 horas, a continuación se añadió en lotes triacetoxil borohidruro de sodio (528 mg, 2,49 mmol) para permitir la reacción a 45 °C durante 4 horas, una vez finalizada la reacción, se añadió agua para la dilución, una mezcla se extrajo usando acetato de etilo (20 ml x 2 veces), las fases
 5 orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (20 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/3) para obtener 350 mg de 3,3'-((2S,
 10 2'S)-(azadiil dimetilenil)bis(6-fluoro-3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato). LCMS: TR = 2,11 min, [M+H]⁺ = 828,29.

Etapas B: Síntesis de carboxilato de 3,3'-(3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(6-
 15 fluoro-3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-*terc*-butilo)

A temperatura ambiente, se disolvió 3,3'-((2S,2'S)-(azadiil dimetilenil)bis(6-fluoro-3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-
 diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato) (170 mg, 0,20 mmol) en piridina (2 ml),
 20 y se añadió una solución en acetonitrilo (1,2 ml) de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(3-clorosulfonil)fenil-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (116 mg, 0,25 mmol) para permitir la reacción a la temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez terminada la reacción, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en
 25 columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/3) para

obtener 50 mg de carboxilato de 3,3'-(3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(6-fluoro-3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-*terc*-butilo).

- 5 Etapa C: Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(6-fluoro-3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il propanoico)

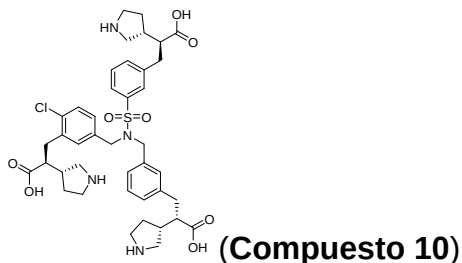
Se disolvió carboxilato de 3,3'-(3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(6-fluoro-3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-*terc*-butilo) (50 mg, 0,040 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml), y se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,3 ml) para permitir la reacción a 45 °C durante 6 horas. Una vez terminada la reacción, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener 26,2 mg de ácido (2S,2'S)-3,3'((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(6-fluoro-3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il propanoico).

LCMS: TR = 1,53 min, [M-H]⁻ = 795,12. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,70-7,62 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,92-6,80 (m, 4H), 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,54 (dd, J = 11,8, 7,8 Hz, 3H), 3,40-3,35 (m, 3H), 3,31-3,14 (m, 3H), 3,09-2,81 (m, 6H), 2,81-2,30 (m, 9H), 2,15-2,08 (m, 3H), 1,77-1,64 (m, 3H).

Ejemplo 10

- 25 Síntesis de ácido (S)-3-(3-(N-(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-etil)-4-

clorobencil)-N-(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico



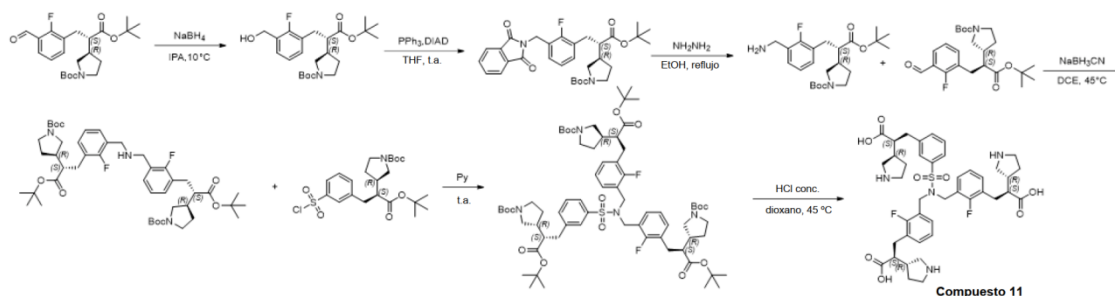
La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

- 5 LCMS: TR = 1,54 min, $[M+H]^+ = 795,11$. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,62 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84-6,76 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,53-3,27 (m, 6H), 3,23-3,06 (m, 3H), 2,98-2,73 (m, 6H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,55-2,16 (m, 6H),
10 2,09-2,06 (m, 3H), 1,73-1,59 (m, 3H).

Ejemplo 11

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil))bis(2-fluoro-3,1-fenilenil)bis((2-(R)pirrolid-3-il propanoico)

- 15 Una ruta sintética específica es la siguiente:



Etapas A: (R)-3-((S)-1-(*tert*-Butoxi)-3-(2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo

A temperatura ambiente, se añadieron (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(2-fluoro-3-formilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo (320 mg, 0,76 mmol) e isopropanol anhidro (5 ml), la temperatura se redujo a través de hielo-agua y a continuación se añadió en tres lotes borohidruro de sodio
 5 (28 mg, 0,76 mmol) para permitir la reacción en un baño de agua enfriada con hielo durante 1 hora.

La reacción terminó, se añadió una solución acusa saturada de cloruro de amonio (10 ml) para la inactivación, se usó acetato de etilo (10 ml x 2 veces) para la extracción, el lavado se realizó usando una solución acuosa saturada
 10 de cloruro de sodio (10 ml x 1 vez), el secado se realizó a través de sulfato de sodio, y la concentración se realizó a sequedad para obtener 350 mg de (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo. LCMS: TR = 2,13 min, [M-Boc+H]⁺ = 324,17.

Etapa B: (R)-3-((S)-1-(*tert*-Butoxi)-3-(3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo
 15

A temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo (350 mg, 0,83 mmol), ftalimida (157 mg, 1,07 mmol), trifenilfosfina (434 mg, 1,65 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml) y a continuación se añadió
 20 lentamente gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (333 mg, 1,65 mmol) para permitir la reacción a la temperatura ambiente durante 2 horas.

La reacción terminó, la concentración se realizó a sequedad, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener 630 mg de (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-1-oxoprop-2-
 25

il)pirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo.

Etapa C: (R)-3-((S)-1-(*terc*-Butoxi)-3-(2-fluoro-3-(aminometil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo

A temperatura ambiente, se añadió (R)-3-((S)-1-(*terc*-butoxi)-3-(3-((1,3-
5 dioxoisindolin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo (630 mg, 1,14 mmol), se usó etanol (10 ml) para la disolución, a continuación se añadió hidrazina hidrato (80 %, 178 mg, 2,84 mmol), y la temperatura se elevó a 85 °C para permitir la reacción durante 3 horas.

La reacción terminó, se eliminó por filtración un sólido de color blanco, la
10 torta de filtro se lavó usando acetato de etilo (20 ml x 2 veces), el filtrado se combinó y se concentró a sequedad, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo (que contenía trietilamina al 0,5 % v/v)/n-hexano = 9/1) para obtener 264 mg de (R)-3-((S)-1-(*terc*-butoxi)-3-(2-fluoro-3-(aminometil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-
15 formiato de *terc*-butilo. LCMS: TR = 1,82 min, [M+H]⁺ = 423,16.

Etapa D: 3,3'-di-*terc*-Butil((2S,2'S)-((azadiil bis(metilenil))bis(2-fluoro-3,1-fenilenil))-bis(3-(*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil))(3R,3'R)-dipirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo

A temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente (R)-3-((S)-1-
20 (*terc*-butoxi)-3-(2-fluoro-3-formilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo (216 mg, 0,51 mmol), (R)-3-((S)-1-(*terc*-butoxi)-3-(2-fluoro-3-(aminometil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo (260 mg, 0,61 mmol) y 1,2-dicloroetano (6 ml), la temperatura se elevó a 45 °C y a continuación se añadió en tres lotes triacetoxil borohidruro de sodio (326 mg,
25 1,54 mmol) para permitir la reacción a 45 °C durante 18 horas.

La reacción terminó, se añadió una solución acusa saturada de cloruro de amonio (10 ml) para la inactivación, se usó diclorometano (10 ml x 2 veces) para la extracción, la concentración se realizó a sequedad, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/1) para obtener 405 mg de 3,3'-di-*terc*-butil((2S,2'S)-((azadiil bis(metilenil))bis(2-fluoro-3,1-fenilenil))-bis(3-(*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil))(3R,3'R)-dipirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo.

LCMS: TR = 2,04 min, $[M+H]^+ = 828,31$.

Etapa E: ((2S,2'S)-(3-((S)-3-(*terc*-Butoxi)-2-((R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil))bis(2-fluoro-3,1-fenilenil)bis(3-(*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil))(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-formiato) de 3,3'-di-*terc*-butilo

A temperatura ambiente, se añadieron 3,3'-di-*terc*-butil((2S,2'S)-((azadiil bis(metilenil))bis(2-fluoro-3,1-fenilenil))-bis(3-(*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil))(3R,3'R)-dipirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo (300 mg, 0,36 mmol) y piridina (3 ml), y después de la disolución completa, se añadió gota a gota (R)-3-((S)-1-(*terc*-butoxi)-3-(3-(clorosulfonil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo (2,1 ml, 100 mg/ml, solución en acetonitrilo, 0,43 mmol) para permitir la reacción a la temperatura ambiente durante 2 horas.

La reacción terminó, la concentración se realizó a sequedad, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/3) para obtener 226 mg de ((2S,2'S)-(3-((S)-3-(*terc*-butoxi)-2-((R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil))bis(2-fluoro-3,1-fenilenil)bis(3-(*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil))(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-formiato) de 3,3'-di-*terc*-

butilo.

Etapa F: Ácido (2S,2'S)-3,3'(3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil))bis(2-fluoro-3,1-fenilenil)bis((2-(R)pirrolid-3-il propanoico)

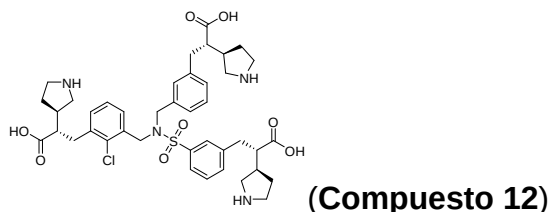
- 5 A temperatura ambiente, se añadieron ((2S,2'S)-(3-((S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil))bis(2-fluoro-3,1-fenilenil)bis(3-(*tert*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil))(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-formiato) de 3,3'-di-*tert*-butilo (220 mg, 0,17 mmol), dioxano (2,5 ml) y ácido clorhídrico concentrado
10 (0,5 ml) para permitir la reacción a 45 °C durante 4 horas.

La reacción terminó, la concentración se realizó a sequedad, y el residuo se purificó a través de cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para obtener 104 mg de ácido (2S,2'S)-3,3'(3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil))bis(2-fluoro-3,1-fenilenil)bis((2-

- 15 (R)pirrolid-3-il propanoico). LCMS: TR = 1,48 min, [M-H]⁻ = 795,12. ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 7,60-7,52 (m, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 6,99 (dt, J = 16,0, 7,1 Hz, 4H), 6,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,45-4,28 (m, 4H), 3,50-3,27 (m, 6H), 3,16 (ddd, J = 17,0, 12,6, 7,2 Hz, 3H), 2,97-2,69 (m, 5H), 2,57 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 2,48-2,29 (m, 6H), 2,03 (dd, J = 6,4, 3,4 Hz, 3H), 1,65 (ddt, J =
20 22,2, 13,1, 9,2 Hz, 3H).

Ejemplo 12

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(N-(3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)-2-clorobencil)-N-(3-((S)-2-carboxil-2-((R)pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico

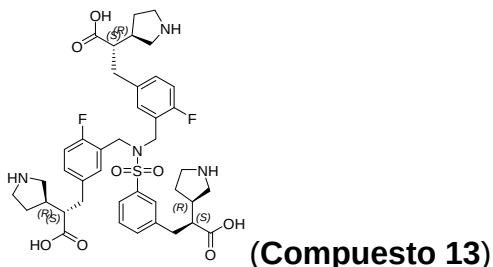


La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

LCMS: TR = 1,49 min, $[M-H]^-$ = 793,07. ^1H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 7,60 (dt, J = 6,3, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,11-7,00 (m, 4H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,51-4,24 (m, 4H), 3,42 (dt, J = 11,5, 7,3 Hz, 2H), 3,32 (ddt, J = 11,6, 7,7, 3,1 Hz, 4H), 3,22-3,08 (m, 3H), 2,94-2,59 (m, 8H), 2,50 (dd, J = 13,4, 4,4 Hz, 1H), 2,46-2,24 (m, 6H), 2,05 (d, J = 16,2 Hz, 3H), 1,75-1,57 (m, 3H).

Ejemplo 13

10 Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenilsulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(4-fluoro-3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)



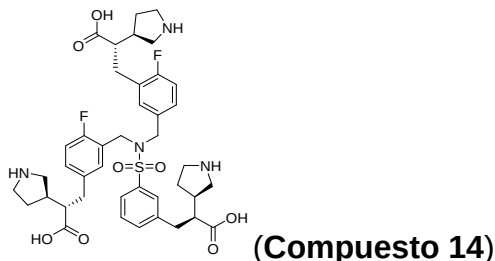
Una ruta sintética específica es la siguiente:

15 La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 11. LCMS: TR = 1,51 min, $[M-H]^-$ = 795,09.

Ejemplo 14

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(5-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-etil)-2-fluorobencil)-N-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-4-fluorobencil)aminosulfonil)fenil)-2-

(R)-pirrolid-3-il propanoico

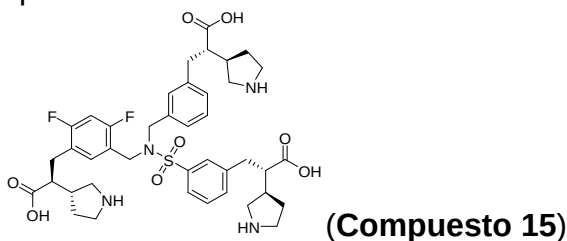


La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

LCMS: TR = 1,49 min, $[M-H]^-$ = 795,24. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84-6,76 (m, 3H), 4,37-4,21 (m, 4H), 3,46 (td, J = 13,1, 12,5, 7,4 Hz, 3H), 3,34 (t, J = 4,1 Hz, 3H), 3,18 (td, J = 11,4, 10,1, 5,1 Hz, 3H), 2,98-2,79 (m, 5H), 2,69-2,56 (m, 4H), 2,54-2,33 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,77-1,60 (m, 3H).

10 Ejemplo 15

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(N-(5-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)-2,4-difluorobencil)-N-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico



15 La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

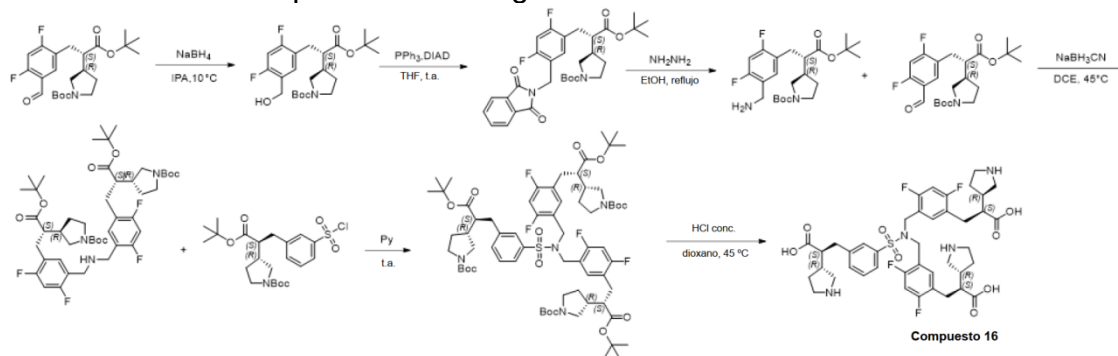
LCMS: TR = 1,50 min, $[M-H]^-$ = 795,20. ^1H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 7,65-7,55 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91-6,80 (m, 3H), 6,66 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 4,38-4,20 (m, 4H), 3,60-3,46 (m, 3H), 3,37 (dd, J = 11,7, 8,6 Hz, 3H), 3,20 (ddd, J = 11,8, 9,7,

7,3 Hz, 3H), 3,07-2,85 (m, 5H), 2,74 (dt, $J = 16,5, 6,4$ Hz, 4H), 2,69-2,57 (m, 3H), 2,50 (dc, $J = 19,1, 9,4, 9,0$ Hz, 3H), 2,18-2,06 (m, 3H), 1,70 (dc, $J = 13,2, 9,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 16

- 5 Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-(3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil))bis(4,6-difluoro-3,1-fenilenil)bis(2-(R)pirrolid-3-il)propanoico)

Una ruta sintética específica es la siguiente:

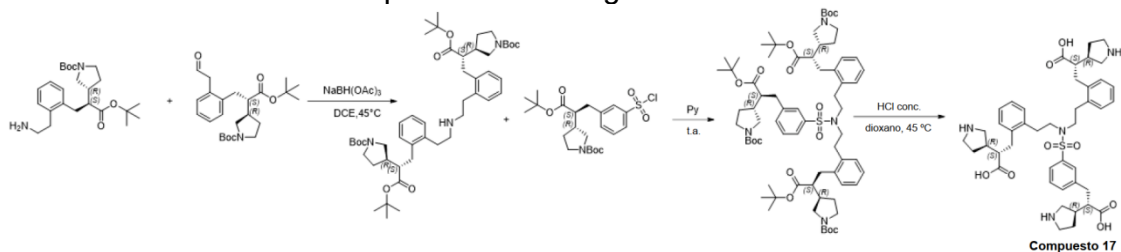


- 10 La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 11. LCMS: TR = 1,51 min, $[M-H]^- = 831,06$. ^1H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 7,60 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 6,92 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,69 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H), 4,38-4,23 (m, 4H), 3,54 (dd, $J = 11,9, 8,1$ Hz, 3H), 3,37 (ddd, $J = 12,0, 8,4, 3,7$ Hz, 3H), 3,26-3,15 (m, 3H), 3,01 (c, $J = 10,6$ Hz, 3H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 5H), 2,62-2,42 (m, 5H), 2,12 (ddt, $J = 13,7, 7,2, 3,8$ Hz, 3H), 1,77-1,63 (m, 3H).

Ejemplo 17

- Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(etano-2,1-diil)bis(2,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)
- 20

Una ruta sintética específica es la siguiente:

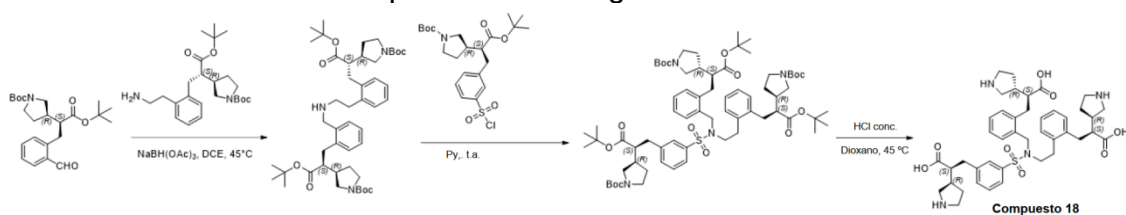


La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.
LCMS: TR = 1,51 min, $[M+H]^+ = 787,06$.

5 Ejemplo 18

Síntesis de ácido (S)-3-(2-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-N-(2-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)fenil)sulfonamido)etil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico

Una ruta sintética específica es la siguiente:



10

La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.
LCMS: TR = 1,54 min, $[M-H]^- = 773,12$. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 7,12-6,99 (m, 4H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,47 (dd, J = 11,8, 7,2 Hz, 2H), 3,40-3,30 (m, 3H), 3,29-3,03 (m, 6H), 2,95 (dd, J = 11,8, 7,2 Hz, 2H), 2,86-2,66 (m, 6H), 2,68-2,24 (m, 9H), 2,05 (s, 3H), 1,84-1,39 (m, 3H).

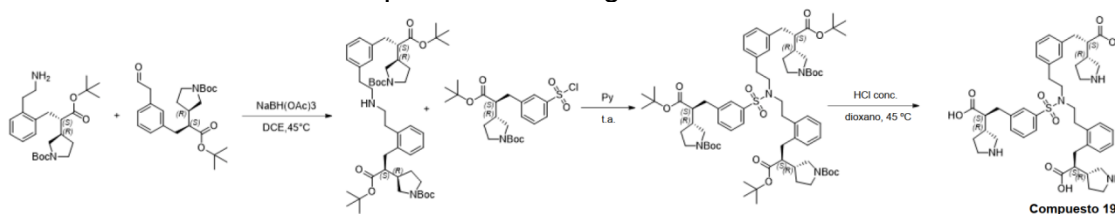
15

Ejemplo 19

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)-N-(2-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenetil)fenil)sulfonamido)etil)fenil)-2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico

20

Una ruta sintética específica es la siguiente:



La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

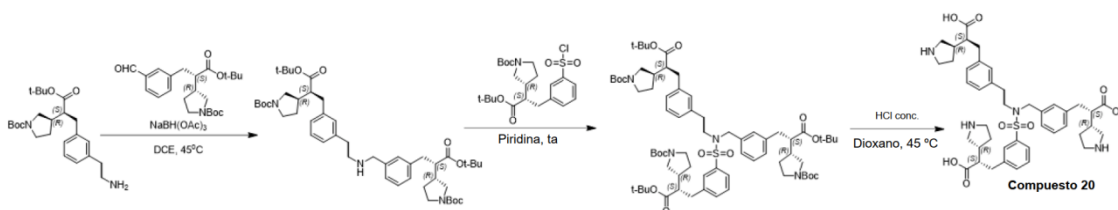
LCMS: TR = 1,51 min, $[M-H]^- = 787,20$. ^1H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ

7,57-7,50 (m, 2H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 4H), 7,01 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,54-3,42 (m, 3H), 3,35 (tc, J = 8,9, 5,7, 5,2 Hz, 5H), 3,25-3,09 (m, 5H), 2,98 (td, J = 10,7, 6,7 Hz, 3H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,81 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (ddt, J = 28,8, 15,1, 7,2 Hz, 9H), 2,48 (dp, J = 25,0, 8,5 Hz, 3H), 2,09 (ddt, J = 14,1, 10,7, 7,1 Hz, 3H), 1,78-1,60 (m, 3H).

Ejemplo 20

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-N-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)fenil)sulfonamido)etil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico

Una ruta sintética específica es la siguiente:



La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

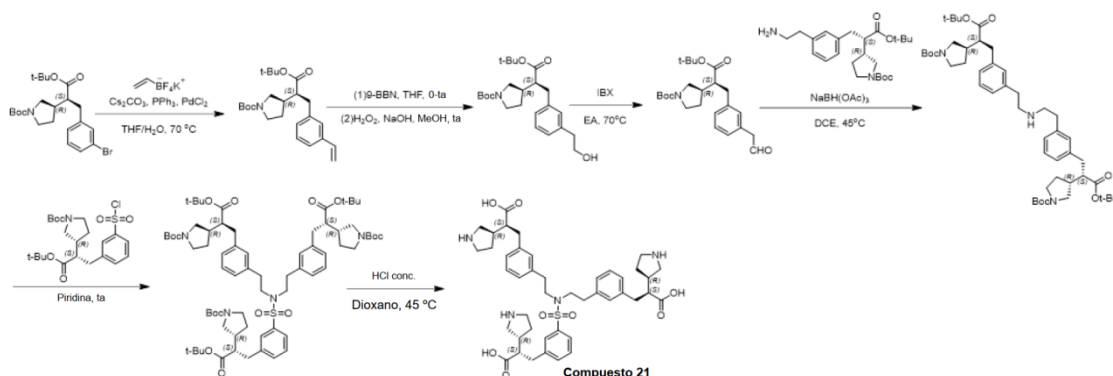
LCMS: TR = 1,49 min, $[M-H]^- = 773,26$.

Ejemplo 21

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'(3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-

il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(etano-2,1-diil))bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)

Una ruta sintética específica es la siguiente:



5 Etapa A: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-1-oxo-3-(3-vinilfenil)propil-2-ilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A temperatura ambiente, en un matraz de reacción se añadieron secuencialmente (R)-3-(S)-3-(3-bromofenil)-1-terc-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 33,0 mmol), trifenilfosfina (866 mg, 3,30 mmol), carbonato de cesio (32,3 g, 99 mmol), dicloruro de paladio (292 mg, 1,65 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (7,57 g, 49,5 mmol), se realizó el desplazamiento de nitrógeno 3 veces, a continuación se añadieron tetrahidrofurano (150 ml) y agua purificada (30 ml), la temperatura se elevó a 70 °C para la reacción durante una noche, una vez se controló que la reacción había terminado a través de TLC, la temperatura se redujo a la temperatura ambiente. se añadió agua (150 ml) para la dilución, a continuación se usó acetato de etilo (150 ml, 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (150 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se

purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/8) para obtener 13,2 g de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-1-oxo-3-(2-vinilfenil)propil-2-il pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS: TR = 2,35 min, $[M+H]^+ = 402,23$.

5 Etapa B: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(3-(2-hidroxietyl)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un baño de agua enfriada con hielo, se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (132 ml, 0,5 mol/l) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en una solución en tetrahidrofurano (130 ml) de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-1-oxo-3-(2-vinilfenil)propil-2-il pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,2 g, 32,87 mmol),
10 la agitación se realizó a la temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se añadieron metanol (50 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio (104 ml, 3 mol/l) y peróxido de hidrógeno al 30 % (22,4 g) en un líquido de reacción en un baño de hielo para permitir la reacción a la
15 temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez se controló que la reacción había terminado a través de TLC, se añadió una cantidad excesiva de una solución saturada de hidrogenosulfato de sodio para interrumpir la reacción, la agitación se realizó durante 10 minutos, se añadió agua (100 ml) para la dilución, a continuación se usó acetato de etilo (200 ml x 2 veces) para la
20 extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (150 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) para
25 obtener 9,6 g de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(2-hidroxietyl)fenil-1-oxoprop-2-

il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS: TR = 2,14 min, [M+H-*terc*-butil-*terc*-butoxicarbonilo]⁺ = 320,22.

Etapa C: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-1-oxo-3-(3-(2-oxoetil)fenil)prop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 A temperatura ambiente, se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (3,9 g, 13,90 mmol) en una solución en acetato de etilo (100 ml) de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(2-hidroxietil)fenil-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,3 g, 12,63 mmol), la temperatura se elevó a 70 °C para permitir la reacción durante 8 horas, una vez se controló que la reacción había terminado a través
10 de TLC, se realizó la filtración por succión, la torta de filtro se lavó usando acetato de etilo, el filtrado se sometió a concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/3) para obtener 2,6 g de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-1-oxo-3-(2-oxoetil)fenil)prop-2-il pirrolidin-1-carboxilato de
15 *terc*-butilo. LCMS: TR = 2,21 min, [M+H]⁺ = 418,25.

Etapa D: Síntesis de 3,3'-((2S,2'S)-(azadiil dietano-2,1-diil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato)

Se disolvieron (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-1-oxo-3-(3-(2-oxoetil)fenil)prop-2-
20 il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,60 mmol) y (R)-3-(S)-3-(3-(2-aminoetil)fenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato (251 mg, 0,60 mmol) en 1,2-dicloroetano y, a continuación, se añadió en lotes triacetoxil borohidruro de sodio (444 mg, 2,1 mmol) para permitir la reacción a 45 °C durante una noche. Una vez terminada la reacción, el disolvente se eliminó a
25 través de destilación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a

través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 150 mg de 3,3'-((2S,2'S)-(azadiil dietano-2,1-diil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato). LCMS: TR = 2,07 min, [M+H]⁺ = 820,39.

5 Etapa E: Síntesis de 3,3'-(3-(S)-3-*terc*-butoxi-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(etano-2,1-diil))bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato)

A temperatura ambiente, se disolvió 3,3'-((2S,2'S)-(azadiil dietano-2,1-diil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato) (250 mg, 0,30 mmol) en piridina anhidra (2 ml), a continuación se añadió lentamente gota a gota una solución en acetonitrilo (174 mg, 0,37 mmol, 2 ml) de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(3-clorosulfonil)fenil-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, se realizó la detección por TLC, una vez que los
10
15 materiales de partida se hicieron reaccionar completamente, se realizó la evaporación rotatoria para eliminar la piridina y, a continuación, el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 100 mg de 3,3'-(3-(S)-3-*terc*-butoxi-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(etano-2,1-diil))bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato).
20

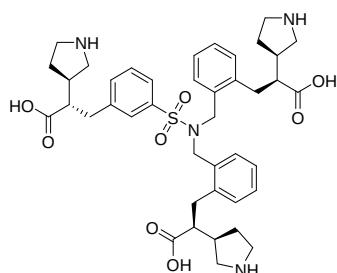
Etapa F: Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-(3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(etano-2,1-diil))bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)

25 Se disolvió 3,3'-(3-(S)-3-*terc*-butoxi-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-

il)-3-oxopropil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(etano-2,1-diil))bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-
 butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato) (100 mg,
 0,079 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado
 (0,5 ml) para permitir la reacción a 45 °C durante una noche. Una vez
 5 terminada la reacción, el disolvente se eliminó a través de destilación a presión
 reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía líquida de
 alto rendimiento preparativa para obtener 20 mg de ácido (2S,2'S)-3,3'-(3-((S)-2-
 carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(etano-2,1-diil))bis(3,1-
 fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico). LCMS: TR = 1,51 min, [M-H]⁻ =
 10 787,15. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,46 (dd, J = 18,4, 10,8 Hz, 4H), 7,15 (t, J =
 7,6 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,83 (s, 2H), 3,49
 (ddd, J = 19,2, 11,8, 7,9 Hz, 3H), 3,40-3,25 (m, 7H), 3,22-3,11 (m, 3H), 3,04-
 2,87 (m, 4H), 2,80-2,74 (m, 4H), 2,73-2,57 (m, 8H), 2,45 (dd, J = 17,2, 8,6 Hz,
 3H), 2,16-2,04 (m, 3H), 1,68 (p, J = 10,1 Hz, 3H).

15 Ejemplo 22

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-
 il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil)bis(2,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-
 il)propanoico)



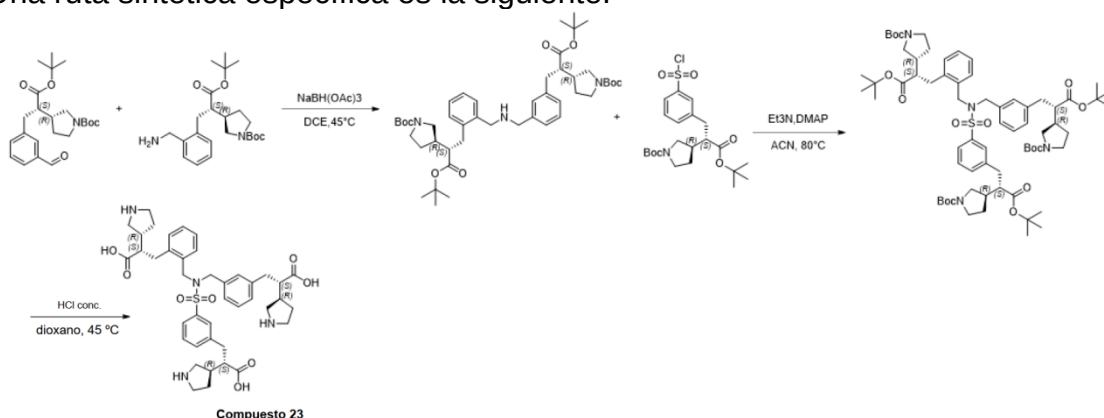
(Compuesto 22)

20 La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.
 LCMS: TR = 1,51 min, [M-H]⁻ = 759,15.

Ejemplo 23

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(((3-(S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)-N-(2-((S)-2-carboxil-2-(R)pirrolid-3-il)etil)bencil)fenil)sulfonamido)metil)fenil)-2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico

5 Una ruta sintética específica es la siguiente:



Etapa A: (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(2-(((3-(S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)bencil)amino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo

10 A temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(3-formilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,48 mmol), ((R)-3-((S)-3-(2-(aminometil)fenil)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,97 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 ml), la temperatura se elevó a 45 °C y a continuación se añadió en tres

15 lotes triacetoxil borohidruro de sodio (1,8 mg, 8,68 mmol) para permitir la reacción a 45 °C durante 18 horas.

La reacción terminó, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) para la inactivación, se usó diclorometano (20 ml x 2 veces) para la extracción, la concentración se realizó a sequedad, y el residuo se

purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/1) para obtener 1,3 g de (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(2-(((3-(S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)bencil)amino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo. LCMS: TR = 2,03 min, [M+H]⁺ = 792,08.

Etapa B: (R)-3-((S)-1-(*tert*-Butoxi)-3-(2-(((3-((S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-N-(3-((S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil))fenil)sulfonilamino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo

A temperatura ambiente, Se añadieron (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(2-(((3-(S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)bencil)amino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo (130 mg, 0,16 mmol), (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(3-(clorosulfonil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo (95 mg, 0,20 mmol), acetonitrilo (3 ml), trietilamina (32 mg, 0,32 mmol) y 4-dimetilamino piridina (9 mg, 0,07 mmol), se realizó el desplazamiento de nitrógeno, y la temperatura se elevó a 80 °C para permitir la reacción durante 2 horas.

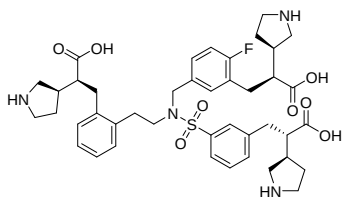
La reacción terminó, se añadieron agua corriente (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) para la extracción, la concentración se realizó a sequedad, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/3) para obtener 110 mg de (R)-3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-3-(2-(((3-((S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-N-(3-((S)-3-(*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil))fenil)sulfonilamino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *tert*-butilo.

Etapa C: Ácido (S)-3-(3-(((3-(S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)-N-(2-((S)-2-carboxil-2-(R)pirrolid-3-il)etil)bencil)fenil)sulfonamido)metil)fenil)-2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico

- A temperatura ambiente, Se añadieron (R)-3-((S)-1-(*terc*-butoxi)-3-(2-
 5 (((3-((S)-3-(*terc*-butoxi)-2-((R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-N-(3-((S)-3-(*terc*-butoxi)-2-((R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil))fenil)sulfonilamino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo (110 mg, 0,09 mmol), dioxano (2,5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) para permitir la reacción a 45 °C durante 4 horas.
- 10 La reacción terminó, la concentración se realizó a sequedad, y el residuo se purificó a través de cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para obtener 44 mg de ácido (S)-3-(3-(((3-(S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)-N-(2-((S)-2-carboxil-2-(R)pirrolid-3-il)etil)bencil)fenil)sulfonamido)metil)fenil)-2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico. LCMS: TR = 1,49 min, [M-H]⁻ = 759,19. ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 7,71 (dc, J = 6,7, 4,5, 3,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 7,02-6,92 (m, 3H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,40-4,24 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,60-3,29 (m, 6H), 3,26-3,12 (m, 3H), 3,09-2,86 (m, 5H), 2,82-2,36 (m, 10H), 2,11 (ttd, J = 12,4, 6,4, 5,7, 3,2 Hz, 3H), 1,80-1,58 (m, 3H).

20 **Ejemplo 24**

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-etil)-4-fluorobencil)-N-(2-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenetil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il propanoico

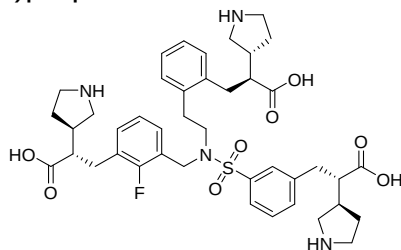
**(Compuesto 24)**

La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

LCMS: TR = 1,50 min, $[M-H]^-$ = 791,16. Datos de RMN: ^1H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 7,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,01 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,60-3,42 (m, 3H), 3,36 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 3,30-3,13 (m, 5H), 3,07-2,86 (m, 5H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,67 (m, 7H), 2,47 (d, J = 16,1 Hz, 3H), 2,10 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 1,69 (t, J = 10,5 Hz, 3H).

Ejemplo 25

10 Síntesis de ácido (S)-3-(3-(N-(3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)-2-fluorobencil)-N-(2-(S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)fenetil)aminosulfonil)fenil)-2-(((R)-pirrolid-3-il)propanoico

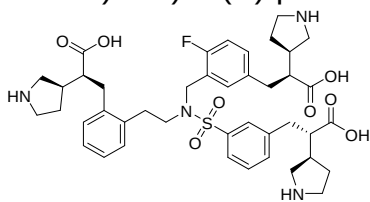
**(Compuesto 25)**

La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

15 LCMS: TR = 1,49 min, $[M-H]^-$ = 791,19. ^1H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 7,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 3H), 7,16-7,03 (m, 5H), 6,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,50-3,39 (m, 3H), 3,39-3,24 (m, 5H), 3,16 (dd, J = 17,2, 10,8 Hz, 3H), 2,95-2,81 (m, 3H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,67 (dd, J = 17,2, 6,9 Hz, 6H), 2,49-2,32 (m, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,73-1,59 (m, 3H).

Ejemplo 26

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(5-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-2-fluorobencil)-N-(2-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenetil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico

**(Compuesto 26)**

5

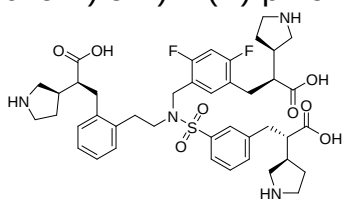
La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9. LCMS: TR = 1,54 min, $[M+H]^+ = 793,16$. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) 7,55 (dd, J = 5,6, 3,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,05 (h, J = 4,8 Hz, 4H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,62-3,22 (m, 8H), 3,22-3,08 (m, 3H), 2,96-2,48 (m, 11H), 2,44-2,23 (m, 6H), 2,10-1,93 (m, 3H), 1,68-1,57 (m, 3H).

10

Ejemplo 27

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(N-(5-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-2,4-difluorobencil)-N-(2-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenetil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il propanoico

15

**(Compuesto 27)**

La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9. LCMS: TR = 1,55 min, $[M-H]^- = 809,12$. Datos de RMN: ^1H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 8,27 (s, 2H), 7,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,75 (t, J = 10,0 Hz, 1H),

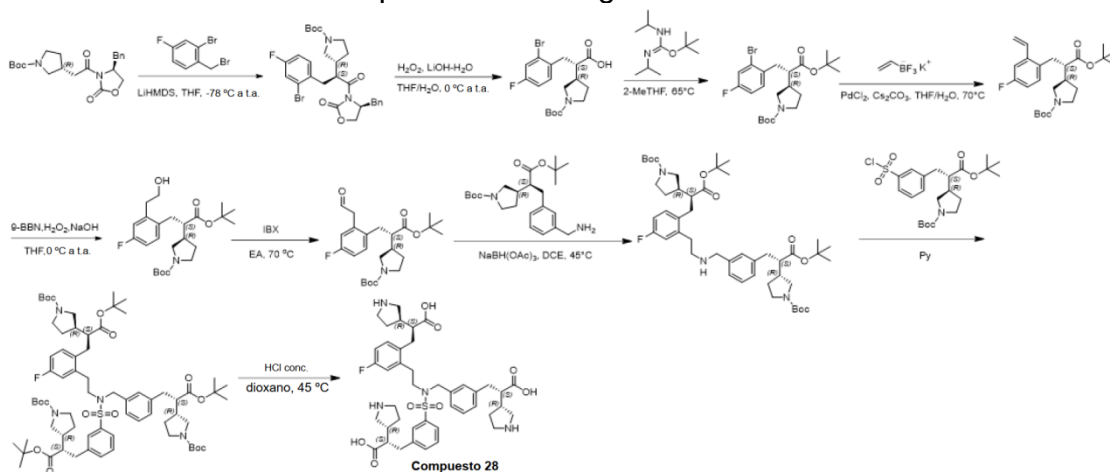
20

4,24 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 3,48 (m, 3H), 3,33 (m, 5H), 3,25-3,10 (m, 3H), 3,01-2,88 (m, 3H), 2,81 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,55-2,33 (m, 6H), 2,16-1,97 (m, 3H), 1,76-1,56 (m, 3H).

Ejemplo 28

- 5 Síntesis de ácido (S)-3-(3-(2-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-5-fluorofenetil)-N-(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il propanoico

Una ruta sintética específica es la siguiente:



- 10 Etapa A: Síntesis de (R)-3-(S)-1-(S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-3-(2-bromo-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A -78 °C, se añadió lentamente gota a gota una solución en tetrahydrofurano (67 ml, 1,0 mol/l) de bis(trimetilsilil)amida de litio en una solución en tetrahydrofurano (200 ml) de (R)-3-(2-(S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 g, 51,48 mmol). Después de la reacción durante 0,5 horas, se añadió lentamente una solución en tetrahydrofurano (30 ml) de 2-bromo-1-bromometil-4-fluorobenceno (15 g, 55,99 mmol) y, a continuación, la temperatura se elevó a la temperatura

ambiente de forma natural para permitir la reacción durante una noche.

Una vez controlada la finalización de la reacción a través de LC-MS, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la inactivación, se usó acetato de etilo (200 ml x 2 veces) para la extracción, las fases
5 orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (50 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 17 g de (R)-3-(S)-1-(S)-
10 4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-3-(2-bromo-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS: TR = 2,29 min, [M+H-Boc]⁺ = 475,02.

Etapas B: Síntesis de ácido (S)-3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)propanoico

En un baño de agua enfriada con hielo, se disolvió (R)-3-(S)-1-(S)-4-
15 bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-3-(2-bromo-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 26,13 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (6 g, 52,26 mmol), después de 0,5 horas, se añadió una solución acuosa (15 ml) de hidróxido de litio monohidrato (2,2 g, 52,26 mmol), y la temperatura se elevó a la temperatura ambiente para permitir
20 la reacción durante 3 horas.

Una vez controlada la finalización de la reacción a través de LC-MS, se añadió lentamente una cantidad excesiva de solución saturada de hidrogenosulfato de sodio en un líquido de reacción para interrumpir la reacción, la agitación se realizó durante 10 minutos, a continuación se añadió
25 una solución acuosa saturada de ácido cítrico para ajustar el pH a 5, se usó

acetato de etilo (100 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (50 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se
5 purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 7,8 g de ácido (S)-3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)propanoico. LC-MS: TR = 2,29 min, $[M-H]^- = 414,04$.

Etapa C: Síntesis de (R)-3-(S)-3-(2-bromo-4-fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-
10 oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A temperatura ambiente, se disolvieron ácido (S)-3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)propanoico (7,8 g, 18,8 mmol) y (Z)-N,N'-diisopropilcarbamato de *terc*-butilo (11,3 g, 56,4 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (80 ml), se realizó el desplazamiento de nitrógeno
15 3 veces, y la temperatura se elevó a 65 °C para permitir la reacción durante una noche.

Una vez controlada la finalización de la reacción a través de LC-MS, se realizó la filtración, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo, el filtrado se diluyó con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando
20 una solución salina saturada (100 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener 6,7 g de (R)-3-(S)-3-(2-bromo-4-fluorofenil)-1-*terc*-
25 butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS: TR =

2,29 min, $[M+H-Boc]^+ = 372,10$.

Etapa D: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(4-fluoro-2-vinilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A temperatura ambiente, se disolvieron (R)-3-(S)-3-(2-bromo-4-
5 fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,7 g, 14,2 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (2,86 g, 21,3 mmol), cloruro de paladio (83 mg, 0,71 mmol), trifenilfosfina (370 mg, 1,4 mmol) y carbonato de cesio (13,87 g, 42,67 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 ml/7 ml), se realizó el desplazamiento de N₂ tres veces y, a continuación, la temperatura se elevó a
10 75 °C para permitir la reacción durante una noche.

Una vez se controló que la reacción había terminado a través de TLC, la temperatura se redujo a la temperatura ambiente. se añadió agua (10 ml) para la dilución, a continuación se usó acetato de etilo (100 ml, 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución
15 salina saturada (50 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 4,9 g de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(4-fluoro-2-vinilfenil)-1-oxoprop-2-
20 il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Etapa E: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(4-fluoro-2-(2-hidroxietil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un baño de agua enfriada con hielo, se disolvió (R)-3-(S)-1-*terc*-
butoxi-3-(4-fluoro-2-vinilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-
25 butilo (3 g, 7,15 mmol) se en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió una solución

en tetrahidrofurano de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (28,6 ml, 0,5 mol/l), se realizó la agitación durante una noche con la temperatura elevada a la temperatura ambiente, y después de añadir metanol (10 ml) agitar durante diez minutos, se añadieron una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (4,87 g, 5 42,9 mmol) y una solución acuosa (10 ml) de hidróxido de sodio (2,72 g, 67,9 mmol) para continuar la reacción durante 1 hora.

Una vez controlada la finalización de la reacción a través de LC-MS, una cantidad excesiva de una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio se vertió lentamente en el sistema para interrumpir la reacción, la agitación se 10 realizó durante 30 minutos, se extrajo un licor mixto con acetato de etilo (80 ml x 2 veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (50 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en 15 columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 1,2 g de (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi-3-(4-fluoro-2-(2-hidroxietil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. LC-MS: TR = 2,216 min, [M+H-Boc-*tert*-butilo]⁺ = 282,05.

Etapa F: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi-3-(4-fluoro-2-(2-oxoetil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 20

Se disolvió (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi-3-(4-fluoro-2-(2-hidroxietil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,75 mmol) en acetato de etilo (50 ml), se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (0,85 g, 3,0 mmol), y se realizó la agitación durante 6 horas con una temperatura elevada a 70 °C.

25 Una vez controlada la finalización de la reacción a través de LC-MS, se

realizó la filtración, la torta de filtro se eliminó y se lavó abundantemente con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 490 mg de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(4-fluoro-2-(2-oxoetil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS: TR = 2,15 min, $[M+H-Boc-terc-butilo]^+$ = 280,08.

Etapas G: Síntesis de 3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(2-(3-(S)-3-*terc*-butoxi-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)bencil)amino)etil)-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A temperatura ambiente, se disolvieron (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(4-fluoro-2-(2-oxoetil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (390 mg, 0,9 mmol) y (R)-3-(S)-3-(3-aminometil)fenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (362 mg, 0,9 mmol) en DCE (8 ml), se añadió en lotes triacetoxil borohidruro de sodio (665 mg, 3,15 mmol), la temperatura se elevó a 45 °C, y la agitación se continuó durante 16 horas.

Una vez se controló que la reacción estaba completa a través LC-MS, se añadió una solución acuosa (1 ml) para interrumpir la reacción, y el producto en bruto obtenido se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/5). Se obtuvieron 250 mg de 3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(2-(3-(S)-3-*terc*-butoxi-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)bencil)amino)etil)-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS: TR = 2,02 min, $[M+H]^+$ = 824,51.

Etapas H: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(2-(3-(S)-3-*terc*-butoxi-2-((R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-N-(3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-((R)-1-

(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)bencil)fenil)sulfonamido)etil)-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato

A temperatura ambiente, se disolvió 3-(S)-1-*tert*-butoxi)-3-(2-(3-(S)-3-*tert*-butoxi-2-(R)-1-*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-

5 oxopropil)bencil)amino)etil)-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,30 mmol) en piridina (5 ml) y se añadió lentamente una solución en acetonitrilo (2 ml) de (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi-3-(3-clorosulfonil)fenil-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (172 mg, 0,36 mmol) para permitir la reacción a la temperatura ambiente durante
10 0,5 horas.

Una vez que se detectó que la reacción había terminado a través de TLC, se usó acetato de etilo (10 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (5 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio
15 anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 150 mg de (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi)-3-(2-(3-(S)-3-*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-N-(3-(S)-3-*tert*-butoxi)-2-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-
20 oxopropil)bencil)fenil)sulfonamido)etil)-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato.

Etapa I: Síntesis de ácido (S)-3-(3-(2-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-5-fluorofenetil)-N-(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il propanoico

25 A temperatura ambiente, se disolvió (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi)-3-(2-(3-(S)-

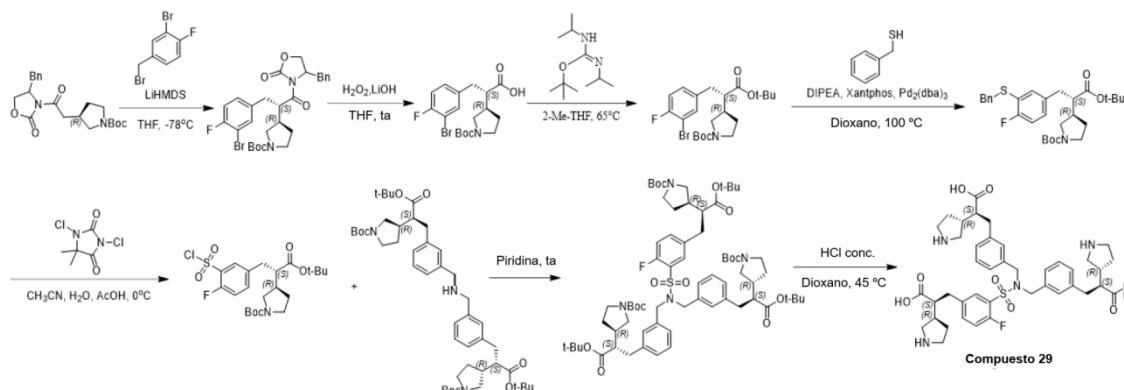
3-*tert*-butoxi)-2-((*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-N-(3-(*S*)-3-*tert*-butoxi)-2-((*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)bencil)fenil)sulfonamido)etil)-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato (150 mg, 0,12 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (3 ml), se
 5 añadió ácido clorhídrico concentrado (0,2 ml), y la temperatura se elevó a 45 °C para permitir la reacción durante 4 horas.

Se controló que la reacción se había completado a través de LC-MS, se realizó la concentración al vacío, y el residuo se purificó a través de cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para obtener 34 mg de
 10 ácido (S)-3-(3-(2-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-5-fluorofenetil)-N-(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il propanoico. LCMS: TR = 1,56 min, [M-H]⁻ = 791,12. Datos de RMN: ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 7,68-7,59 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,6 Hz,
 15 2H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,49-3,26 (m, 8H), 3,23-3,09 (m, 3H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,80 (m, 4H), 2,75-2,62 (m, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,48-2,28 (m, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,03 (m, 3H), 1,76-1,53 (m, 3H).

Ejemplo 29

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'(5-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-2-fluorofenilsulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)
 20

Una ruta sintética específica es la siguiente:



Etapa A: Síntesis de (3R)-3-(2S)-1-(4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A -78 °C, se añadió lentamente gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (19 ml, 19 mmol) en una solución en tetrahidrofurano (60 ml) de (R)-3-(2-((S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-2-oxoetil)pirrolidin-1-formiato de *terc*-butilo (6,0 g, 15,45 mmol), después de la agitación a -78 °C durante 30 minutos, se añadió lentamente una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 2-bromo-4-bromometil-1-fluorobenceno (4,97 g, 19 mmol) en el sistema y, a continuación, la temperatura se elevó de forma natural a la temperatura ambiente para permitir la reacción durante una noche. Una vez se controló que la reacción había terminado a través de TLC, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la inactivación, se usó acetato de etilo (100 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (100 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/3) para obtener 3,1 g de (3R)-3-(2S)-1-(4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS: TR =

2,25 min, $[M+H-Boc]^+ = 475,01$.

Etapa B: Síntesis de ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)propanoico

En un baño de agua enfriada con hielo, se añadió peróxido de hidrógeno
 5 (1,1 g, 30 %, 9,90 mmol) en una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de (R)-3-(S)-1-(S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,8 g, 6,60 mmol) para permitir la reacción durante 30 minutos, a continuación se añadió una solución acuosa (10 ml) de hidróxido de litio monohidrato (237 mg, 9,90 mmol), y la temperatura
 10 se elevó a la temperatura ambiente para permitir la reacción durante 3 horas. Una vez terminada la reacción, se añadió lentamente una cantidad excesiva de solución saturada de hidrogenosulfato de sodio en un líquido de reacción para interrumpir la reacción, la agitación se realizó durante 10 minutos, a continuación se añadió una solución acuosa saturada de ácido cítrico para
 15 ajustar el pH a 3, se usó acetato de etilo (50 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (200 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en
 20 columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/3) para obtener 2,2 g de ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)propanoico. LCMS: TR = 2,06 min, $[M-H]^- = 416,00$.

Etapa C: Síntesis de (R)-3-(S)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 A temperatura ambiente, Se añadió N,N'-diisopropil isourea de O-*terc*-

butilo (3,18 g, 15,85 mmol) en una solución en 2-metil tetrahidrofurano (20 ml) de ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)propanoico (2,2 g, 5,28 mmol), se realizó el desplazamiento de nitrógeno 3 veces, y la temperatura se elevó a 65 °C para permitir la reacción durante una noche. Una vez se controló que la reacción había terminado a través de TLC, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo, el filtrado se diluyó con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (70 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/7) para obtener 2,1 g de (R)-3-(S)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS: TR = 2,36 min, [M+H-Boc]⁺ = 371,98.

Etapa D: Síntesis de (R)-3-(S)-3-(3-benciltio)-4-fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A temperatura ambiente, se disolvieron (R)-3-(S)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,10 g, 4,62 mmol), bencil mercaptano (689 mg, 5,55 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,19 g, 9,24 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil xanteno (267 mg, 0,46 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (211 mg, 0,23 mmol) en dioxano, el nitrógeno se desplazó, y con protección de nitrógeno, se realizó una reacción durante una noche a 100 °C. Una vez terminada la reacción, la temperatura se redujo, se realizó la filtración por succión, el filtrado se sometió a concentración al vacío para obtener un residuo,

y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/7) para obtener 2,1 g de (R)-3-(S)-3-(3-benciltio)-4-fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

5 LCMS: TR = 2,43 min, [M+H-Boc]⁺ = 398,15.

Etapa E: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(3-clorosulfonil)-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un baño de hielo, se disolvió (R)-3-(S)-3-(3-benciltio)-4-fluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,10 g, 4,22 mmol) en acetonitrilo (30 ml), a continuación se añadieron ácido acético (1,5 ml) y agua (1,5 ml), a continuación se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (1,66 g, 8,44 mmol, 10 ml) y se realizó el control por TLC. Una vez terminada la reacción, se añadió agua en el sistema, a continuación se usó acetato de etilo (100 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas se combinaron, se realizó la concentración, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/5) para obtener 1,6 g de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(3-clorosulfonil)-4-fluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

20 Etapa F: Síntesis de 3,3'-((2S,2'S)-(3-((S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-4-fluorofenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato)

A temperatura ambiente, se disolvió 3,3'-((2S,2'S)-(azadiil dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-

bis(pirrolidin-1-carboxilato) (250 mg, 0,32 mmol) en piridina anhidra (2 ml), a continuación se añadió lentamente gota a gota una solución en acetonitrilo (187 mg, 0,38 mmol, 2 ml) de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(3-clorosulfonil)-4-fluorofenil-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, se realizó la
 5 detección por TLC, una vez que los materiales de partida se hicieron reaccionar completamente, se realizó la evaporación rotatoria para eliminar la piridina y, a continuación, el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 60 mg de 3,3'-((2S,2'S)-(3-((S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-
 10 butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-4-fluorofenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato).

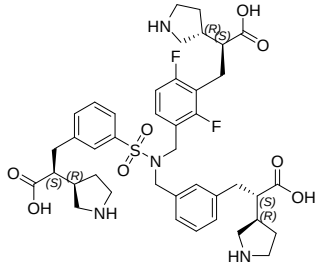
Etapas G: Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-4-fluorofenilsulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-
 15 il)propanoico)

Se disolvió 3,3'-((2S,2'S)-(3-((S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-4-fluorofenil)sulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(3-*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1,2-diil)(3R,3'R)-bis(pirrolidin-1-carboxilato) (60 mg, 0,048 mmol) en
 20 1,4-dioxano (1,5 ml), y se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) para permitir la reacción a 45 °C durante una noche. Una vez terminada la reacción, el disolvente se eliminó a través de destilación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para obtener 18 mg de ácido (2S,2'S)-3,3'(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-4-fluorofenilsulfonil)azadiil)dimetilenil)bis(3,1-fenilenil)bis(2-(R)-
 25

pirrolid-3-il)propanoico). LCMS: TR = 1,53 min, $[M-H]^-$ = 777,12. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,55-7,50 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,22-7,09 (m, 3H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,80 (s, 2H), 4,33 (s, 4H), 3,44 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,32 (ddd, J = 17,0, 10,1, 5,1 Hz, 5H), 3,13 (td, J = 10,7, 7,3 Hz, 3H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,73 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,65 (dd, J = 13,6, 8,9 Hz, 2H), 2,56 (dd, J = 13,5, 4,3 Hz, 2H), 2,45-2,26 (m, 6H), 2,08-1,97 (m, 3H), 1,64 (dc, J = 12,4, 8,9 Hz, 3H).

Ejemplo 30

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-2,4-difluorobencil)-N-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico



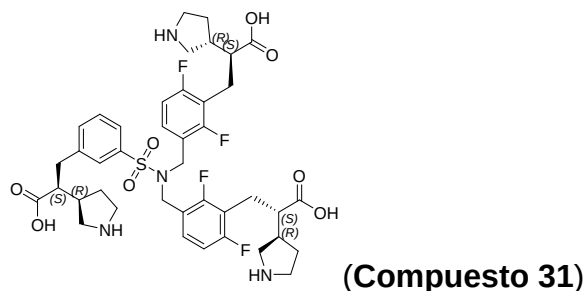
(Compuesto 30)

La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

LCMS: TR = 1,53 min, $[M-H]^-$ = 795,12.

15 Ejemplo 31

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-((3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil))bis(2,6-difluoro-3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)



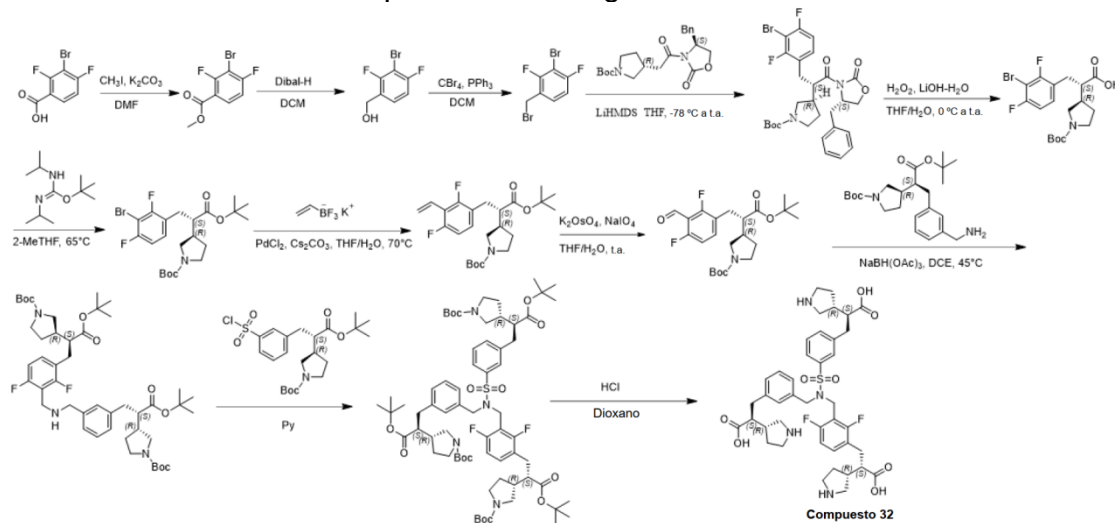
La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

LCMS: TR = 1,53 min, $[M-H]^- = 831,12$.

Ejemplo 32

- 5 Síntesis de ácido (S)-3-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-2,6-difluorobencil)-N-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il propanoico

Una ruta sintética específica es la siguiente:



- 10 Etapa A: Síntesis de 3-bromo-2,4-difluorobenzoato de metilo

A temperatura ambiente, se disolvió 3-bromo-2,4-difluorobenzoato (5 g, 21,19 mmol) en una solución de N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadió carbonato de potasio (5,86 g, 42,4 mmol), después de reducir la temperatura a cero grados Celsius, se añadió lentamente yodometano (3,59 g, 25,3 mmol), y

la temperatura se restauró a la temperatura ambiente para permitir la reacción durante 1 hora.

Después de detectar que la reacción estaba completa a través de TLC, se añadió agua para la dilución, se usó acetato de etilo (100 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (50 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 5,1 g de un sólido de color blanco, 3-bromo-2,4-difluorobenzoato de metilo (rendimiento: 96,7 %).

Etapas B: Síntesis de 3-bromo-2,4-difluorobencil alcohol

En un baño de agua enfriada con hielo, se añadió lentamente gota a gota una solución en n-hexano (41 ml, 1,0 mol/l) de hidruro de diisobutilaluminio en una solución en diclorometano (50 ml) de 3-bromo-2,4-difluorobenzoato de metilo (5,1 g, 20,4 mmol) y la temperatura se restauró a la temperatura ambiente para permitir la reacción durante 2 horas.

Una vez controlada la finalización de la reacción a través de LC-MS, se añadió una solución de 1 M/l de ácido clorhídrico (5 ml) para la inactivación, se usó acetato de etilo (200 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (50 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 4 g de 3-bromo-2,4-

difluorobencilalcohol.

Etapa C: Síntesis de 2-bromo-4-bromometil-1,3-difluorobenceno

A temperatura ambiente, se añadieron tetrabromuro de carbono (6,24 g, 27 mmol) y trifenilfosfina (7,08 g, 27 mmol) en una solución en diclorometano (40 ml) de 3-bromo-2,4-difluorobencilalcohol (4 g, 18,1 mmol) para permitir la reacción durante 2 horas.

Una vez controlada la finalización de la reacción a través de LC-MS, se usó acetato de etilo (100 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (50 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano) para obtener 3,3 g de 2-bromo-4-bromometil-1,3-difluorobenceno.

Etapa D: Síntesis de (R)-3-(S)-1-(S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A -78 °C, se añadió lentamente gota a gota una solución en tetrahidrofurano (14 ml, 1,0 mol/l) de bis(trimetilsilil)amida de litio en una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de (R)-3-(2-(S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,06 g, 10,5 mmol). Después de la reacción durante 0,5 horas, se añadió lentamente una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 2-bromo-4-bromometil-1,3-difluorobenceno (3,3 g, 11,5 mmol) y, a continuación, la temperatura se elevó a la temperatura ambiente de forma natural para permitir la reacción durante una noche.

Una vez controlada la finalización de la reacción a través de LC-MS, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la inactivación,

se usó acetato de etilo (100 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (50 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el
 5 residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 2 g de (R)-3-(S)-1-(S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-3-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS: TR = 2,09 min, [M+H-Boc]⁺ = 493,02.

10 Etapa E: Síntesis de ácido (S)-3-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il propanoico

En un baño de agua enfriada con hielo, se disolvió ((R)-3-(S)-1-(S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-3-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se
 15 añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (0,77 g, 6,8 mmol), después de 0,5 horas, se añadió una solución acuosa (5 ml) de hidróxido de litio monohidrato (0,29 g, 6,8 mmol), y la temperatura se elevó a la temperatura ambiente para permitir la reacción durante 3 horas.

Una vez controlada la finalización de la reacción a través de LC-MS, se
 20 añadió lentamente una cantidad excesiva de solución saturada de hidrogenosulfato de sodio en un líquido de reacción para interrumpir la reacción, la agitación se realizó durante 10 minutos, a continuación se añadió una solución acuosa saturada de ácido cítrico para ajustar el pH a 5, se usó acetato de etilo (50 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas
 25 combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (20 ml x 2 veces)

en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 850 mg de ácido (S)-3-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il propanoico. LC-MS: TR = 2,07 min, $[M-H]^- = 431,95$.

Etapas F: Síntesis de (R)-3-(S)-3-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A temperatura ambiente, se disolvieron ácido (S)-3-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil pirrolid-3-il propanoico (850 mg, 1,96 mmol) y (Z)-N,N'-diisopropilcarbamatato de *terc*-butilo (1,18 g, 5,88 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (10 ml), se realizó el desplazamiento de nitrógeno 3 veces, y la temperatura se elevó a 65 °C para permitir la reacción durante una noche.

Una vez controlada la finalización de la reacción a través de LC-MS, se realizó la filtración, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo, el filtrado se diluyó con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (10 ml x 2 veces) primero y, a continuación, se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener 680 mg de (R)-3-(S)-3-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS: TR = 2,34 min, $[M+H-Boc]^+ = 390,01$.

Etapas G: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(2,4-difluoro-3-vinilfenil)-1-

oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A temperatura ambiente, se disolvieron (R)-3-(S)-3-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-1-*terc*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (680 mg, 1,39 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (279 mg, 2,09 mmol),
 5 paladio cloruro (8,12 mg, 0,07 mmol), trifenilfosfina (36,4 mg, 0,14 mmol) y carbonato de cesio (1,35 g, 4,17 mmol) en tetrahidrofurano/agua (10 ml/4 ml), se realizó el desplazamiento de N₂ tres veces y, a continuación, la temperatura se elevó a 75 °C para permitir la reacción durante una noche.

Una vez se controló que la reacción había terminado a través de TLC, la
 10 temperatura se redujo a la temperatura ambiente. se añadió agua (10 ml) para la dilución, a continuación se usó acetato de etilo (50 ml, 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (20 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para
 15 obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 510 mg de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(2,4-difluoro-3-vinilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Etapa E: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(2,4-difluoro-3-formilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo
 20

En un baño de agua enfriada con hielo, se disolvió (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(2,4-difluoro-3-vinilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (510 mg, 1,17 mmol) en tetrahidrofurano/agua (8 ml/2 ml), se añadió osmiato de potasio dihidrato (4,29 mg, 0,012 mmol) y se agitó durante
 25 0,5 horas y, a continuación, se añadió peryodato de sodio (548 mg, 2,56 mmol)

para permitir la reacción continua durante 1 hora. La reacción se continuó con la temperatura elevada a la temperatura ambiente, una vez controlada la finalización de la reacción a través de LC-MS, una cantidad excesiva de una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio se vertió lentamente en el sistema para interrumpir la reacción, la agitación se realizó durante 30 minutos, se extrajo un licor mixto con acetato de etilo (50 ml x 2 veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (20 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 220 mg de (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi-3-(2,4-difluoro-3-formilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. LC-MS: TR = 2,26 min, $[M+H-Boc-tert-butilo]^+ = 284,07$.

Etapa G: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi)-3-(3-((3-(S)-3-*tert*-butoxi)-2-(R)-1-*tert*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-2,6-difluorobencil)amino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato

A temperatura ambiente, se disolvieron (R)-3-(S)-1-*tert*-butoxi-3-(2,4-difluoro-3-formilfenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,5 mmol) y (R)-3-(S)-3-(3-aminometil)fenil)-1-*tert*-butoxi-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (202 mg, 0,5 mmol) en DCE (5 ml), se añadió en lotes triacetoxil borohidruro de sodio (371 mg, 1,75 mmol), la temperatura se elevó a 45 °C, y la agitación se continuó durante 16 horas.

Una vez se controló que la reacción estaba completa a través LC-MS, se añadió una solución acuosa (1 ml) para interrumpir la reacción, y el producto en bruto obtenido se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de

sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/5). Se obtuvieron 160 mg de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi)-3-(3-((3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-2,6-difluorobencil)amino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato. LC-MS: TR = 2,05 min, [M+H]⁺ = 828,51.

- 5 Etapa H: Síntesis de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi)-3-(3-((3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-N-(3-(S)-3-*terc*-butoxi-2-((R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-2,6-difluorobencil)fenil)sulfonamido)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato

- A temperatura ambiente, se disolvió (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi)-3-(3-((3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-2,6-difluorobencil)amino)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato (160 mg, 0,19 mmol) en piridina (4 ml), y se añadió lentamente una solución en acetonitrilo (2 ml) de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi-3-(3-clorosulfonil)fenil-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0,23 mmol) para permitir la
15 reacción a la temperatura ambiente durante 0,5 horas.

- Una vez que se detectó que la reacción había terminado a través de TLC, se usó acetato de etilo (10 ml x 2 veces) para la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron usando una solución salina saturada (5 ml x 2 veces) en primer lugar y a continuación se secaron usando sulfato de sodio
20 anhidro, se realizó la concentración al vacío para obtener un residuo, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 170 mg de (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi)-3-(3-((3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-N-(3-(S)-3-*terc*-butoxi-2-((R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-2,6-difluorobencil)fenil)sulfonamido)metil)fenil)-1-oxoprop-2-
25 oxopropil)-2,6-difluorobencil)fenil)sulfonamido)metil)fenil)-1-oxoprop-2-

il)pirrolidin-1-carboxilato.

Etapa I: Síntesis de ácido (S)-3-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-2,6-difluorobencil)-N-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il propanoico

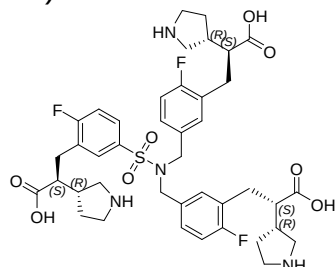
5 A temperatura ambiente, se disolvió (R)-3-(S)-1-*terc*-butoxi)-3-(3-((3-(S)-3-*terc*-butoxi)-2-(R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-N-(3-(S)-3-*terc*-butoxi-2-((R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolid-3-il)-3-oxopropil)-2,6-difluorobencil)fenil)sulfonamido)metil)fenil)-1-oxoprop-2-il)pirrolidin-1-carboxilato (170 mg, 0,13 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (4 ml), se añadió ácido
10 clorhídrico concentrado (0,2 ml), y la temperatura se elevó a 45 °C para permitir la reacción durante 4 horas.

Se controló que la reacción se había completado a través de LC-MS, se realizó la concentración al vacío, y el residuo se purificó a través de cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para obtener 53 mg de
15 ácido (S)-3-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-2,6-difluorobencil)-N-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-il propanoico. LCMS: TR = 1,51 min, [M-H]⁻ = 795,05. Datos de RMN: ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 8,25 (s, 1H), 7,59-7,38 (m, 4H), 7,09 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,64 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,34 (d, J =
20 23,8 Hz, 4H), 3,44 (m, 3H), 3,33 (m, 3H), 3,16 (m, 3H), 2,90 (m, 3H), 2,80 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 5H), 2,06 (m, 3H), 1,67 (m, 3H).

Ejemplo 34

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-4-fluorofenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil))bis(6-fluoro-3,1-fenilenil))bis(2-((R)-

pirrolid-3-il)propanoico)



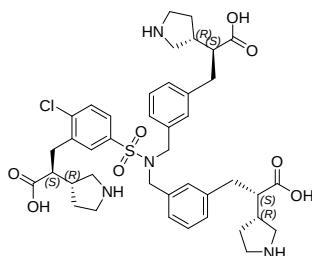
(Compuesto 34)

La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

LCMS: TR = 1,55 min, $[M-H]^- = 813,13$.

5 Ejemplo 35

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)-4-clorofenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil))bis(3,1-fenilenil))bis(2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico)



(Compuesto 35)

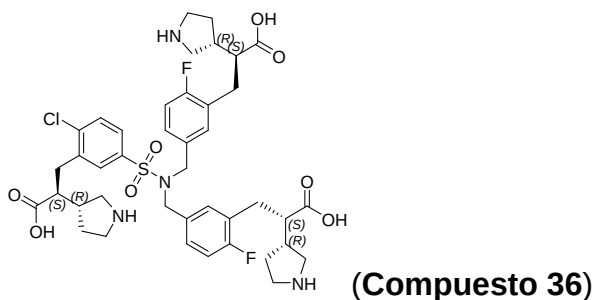
10 La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

LCMS: TR = 1,53 min, $[M-H]^- = 793,09$.

Ejemplo 36

Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)-4-clorofenil)sulfonil)azadiil)bis(metilenil))bis(6-fluoro-3,1-fenilenil))bis(2-((R)-

15 pirrolid-3-il)propanoico)

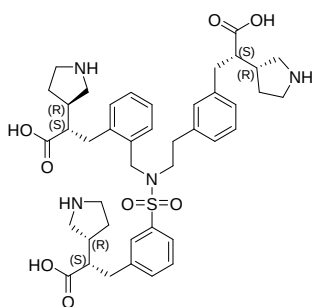


La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

LCMS: TR = 1,53 min, $[M-H]^- = 829,02$.

Ejemplo 37

- 5 Síntesis de ácido (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-N-(2-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)fenil)sulfonamido)etil)fenil)-2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico



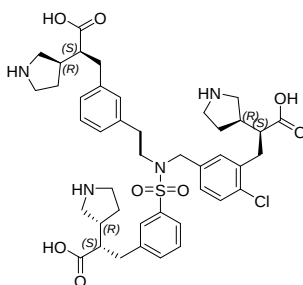
La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

- 10 LCMS: TR = 1,51 min, $[M-H]^- = 773,12$. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,67 (dt, J = 5,0, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,34-7,21 (m, 1H), 7,20-7,04 (m, 4H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,33-4,13 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 3H), 3,42-3,31 (m, 3H), 3,23-3,15 (m, 5H), 3,12-2,83 (m, 5H), 2,78-2,35 (m, 12H), 2,14-2,07 (m, 3H), 1,74-1,65 (m, 3H).

15 Ejemplo 38

Síntesis de ácido (S)-3-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-4-clorobencil)-N-(3-(S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)fenetil)aminosulfonil)fenil)-2-(R)-pirrolid-3-

il propanoico



(Compuesto 38)

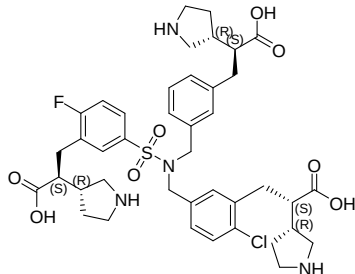
Una ruta sintética específica es la siguiente:

La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

5 LCMS: TR = 1,54 min, $[M-H]^- = 807,11$.

Ejemplo 39

Síntesis de ácido (S)-3-(5-(N-(3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)-4-clorobencil)-N-(3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)bencil)aminosulfonil)-2-fluorofenil)-2-((R)-pirrolid-3-il)propanoico



(Compuesto 39)

10

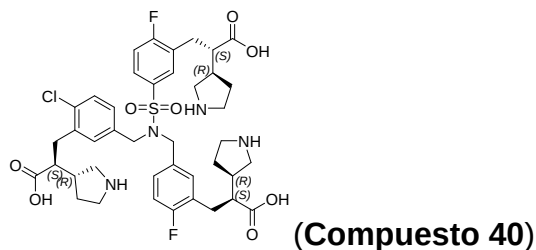
La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

LCMS: TR = 1,55 min, $[M-H]^- = 811,03$. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,69-7,58 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 6,6, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 4,44-4,01 (m, 4H), 3,51 (dd, J = 11,6, 7,4 Hz, 1H), 3,48-3,29 (m, 5H), 3,28-3,10 (m, 3H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,93-2,53 (m, 8H), 2,55-2,28 (m, 6H), 2,17-1,93 (m, 3H), 1,80-1,49 (m, 3H).

15

Ejemplo 40

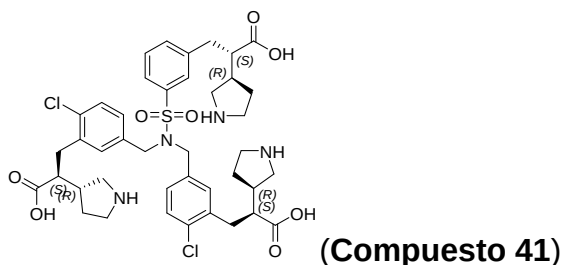
Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-(3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil(dimetilenil)bis(6-cloro-3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)



- 5 La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.
LCMS: TR = 1,52 min, $[M-H]^-$ = 829,21.

Ejemplo 41

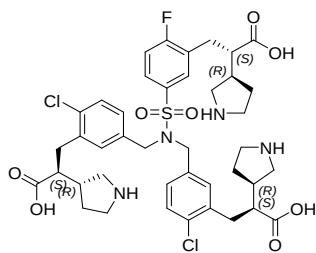
Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-(3-((S)-2-carboxil-2-((R)-pirrolid-3-il)etil)fenil)sulfonil)azadiil(dimetilenil)bis(6-cloro-3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)



- La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.
LCMS: TR = 1,58 min, $[M-H]^-$ = 827,07.

Ejemplo 42

15 Síntesis de ácido (2S,2'S)-3,3'-(3-((S)-2-carboxil-2-(R)-pirrolid-3-il)etil)-4-fluorofenilsulfonil)azadiil(dimetilenil)bis(6-cloro-3,1-fenilenil)bis(2-(R)-pirrolid-3-il)propanoico)



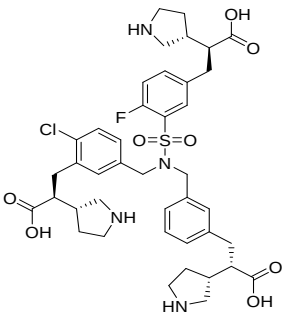
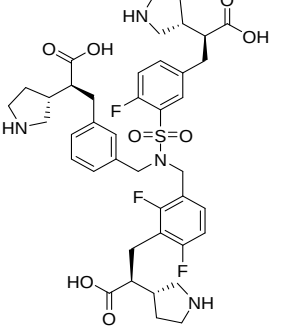
La preparación se realizó con referencia al método para el Compuesto 9.

LCMS: TR = 1,58 min, $[M-H]^-$ = 845,07.

Ejemplos 33 y 43-47

- 5 Los Compuestos 33 y 43-47 se prepararon con referencia a los métodos de preparación para los compuestos en los ejemplos mencionados anteriormente (por ejemplo: Ejemplo 30 o Ejemplo 9)

N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
33	LCMS: $[M-H]^-$ = 831,21	43	LCMS: $[M-H]^-$ = 795,14
44	LCMS: $[M-H]^-$ = 813,13	45	LCMS: $[M-H]^-$ = 813,07

45	 LCMS: $[M-H]^- = 811,17$	47	 LCMS: $[M-H]^- = 813,23$
----	--	----	---

Ejemplo 48 Ensayo de ensamblaje de Lp(a) *in vitro*

Etapas del experimento

La capacidad de los compuestos de los ejemplos para inhibir la formación de partículas de Lp(a) *in vitro* se evaluó mediante un ensayo de ensamblaje celular. Después de la incubación a 37 °C con CO₂ al 5 % durante 96 h, el medio condicionado (complementado con FBS al 10 %, HEPES 20 mM y DMEM con penicilina/estreptomicina 1x) se recogió de células HepG2 de tipo natural confluentes (fuente de ApoB expresada de forma endógena) y de una estirpe celular estable HEK293 que expresaba la proteína Apo(a) humana que contenía 17 repeticiones Kringle (seleccionada en 1 ug/ml de puromicina). El ensayo de ensamblaje *in vitro* se realizó combinando partes iguales de medio acondicionado de HepG2 y HEK293 con los compuestos en estudio añadidos en una serie de diluciones (concentración final de 0,03-1000 nM). La reacción se incubó a 37 °C durante 2 horas y se detuvo añadiendo ácido 6-aminocaproico (EACA) hasta una concentración final de 150 mM. Se usó un ELISA tipo sándwich para detectar Lp(a) usando un anticuerpo de captura anti-Apo(a) (ab242565) y un anticuerpo de detección anti-ApoB conjugado con HRP (ab27622). El ELISA se realizó con tinción TMB y se detuvo con ácido sulfúrico 1 N, y las señales se leyeron a 450 nm en un lector de placas Envision 2104.

Estableciendo una reacción de ensamblaje sin inhibidores al 0 % de inhibición y una reacción de ensamblaje con la cantidad mínima de medio acondicionado de HepG2 (dilución 1:50) al 100 % de inhibición, se determinó el % de inhibición de Lp(a) formada en cada condición de prueba. Los datos se
5 ajustaron a una curva de 4 parámetros para determinar el valor de CI_{90} , los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 Valores de CI_{90} de compuestos de sulfonamida

Compuesto de ejemplo	CI_{90} (nM)	Compuesto de ejemplo	CI_{90} (nM)	Compuesto de ejemplo	CI_{90} (nM)
1	49,89	15	16,01	30	28,96
2	62,63	16	23,76	31	21,11
3	61,05	19	40,88	32	31,45
4	40,28	20	30,74	34	17,7
5	37,85	21	33,92	35	41,28
6	47,77	23	76,18	36	21,58
7	69,92	24	25,75	38	81,77
8	26,09	25	81,7	39	24,87
9	45,79	26	86,71	40	15,72
10	52,31	27	79,58	41	38,15
13	11,5	28	86,47	42	25,05
14	24,42	29	24,87	43	19,5

A partir de los resultados de la Tabla 1 se puede observar que los compuestos de sulfonamida de la presente solicitud tienen una buena actividad
10 de inhibición de LP(a).

Ejemplo 49

Experimento farmacocinético en ratas SD

(1) Materiales experimentales

Ratas SD: machos, de 180-250 g, adquiridas en Guangdong Vitalriver Experimental Animal Technology Co., Ltd.

- 5 Reactivos: solución salina normal, EDTA-K₂ (anticoagulante), TCA (ácido tricloroacético) y propranolol (patrón interno), todos disponibles comercialmente.

Instrumentos: Nexera LC-40; AB SCIEX QTRAP 5500+.

(2) Método experimental

- 10 Los compuestos se pesaron y se disolvieron en un sistema de solución salina normal, después de la administración intragástrica a ratas, se extrajeron 200 µl de sangre venosa a los 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 5 h, 7 h y 24 h (extraída en 5 min adicionales para el grupo iv) en tubos Eppendorf con anticoagulante EDTA-K₂, los tubos se centrifugaron a 12000 rpm durante 2 min y el plasma se
15 recogió y se congeló a -80 °C para su posterior ensayo. Se pesó con precisión una cantidad determinada de las muestras para la prueba y se disolvió en agua ultrapura hasta 2 mg/ml en forma de soluciones madre. Se extrajo con precisión una cantidad adecuada de las soluciones madre de los compuestos y se diluyó con acetonitrilo al 50 %-agua para preparar las soluciones en serie
20 estándar. Se extrajeron con precisión 10 µl de cada una de las soluciones en serie estándar anteriores, se añadieron 90 µl de plasma en blanco, se realizó una mezcla vorticial homogénea para preparar muestras de plasma con concentraciones plasmáticas de 1, 3, 5, 10, 30, 100, 300, 1000 y 3000 ng/ml, y las concentraciones de las muestras de control de calidad fueron de 9, 240 y
25 2400 ng/ml. Se realizó un análisis de dos muestras para cada concentración y

se establecieron las curvas estándar. Se tomaron 30 µl de plasma (diluido 5 veces mediante administración intravenosa durante 5 min, 15 min y 30 min), se añadieron 200 µl de una solución acuosa al 5 % de ácido tricloroacético con el patrón interno propranolol (50 ng/ml), después de la mezcla vorticial homogénea, se realizó la centrifugación a 4000 rpm durante 10 min, los sobrenadantes se recogieron, se añadieron 150 µl de agua purificada, se realizó de nuevo una mezcla vorticial homogénea, y se realizó el análisis por LC-MS/MS. Las condiciones de detección por LC-MS/MS fueron las siguientes:

Columna cromatográfica: YMC Triart C18, 50 x 3,0 mm, 2,1 µm.

10 Fase móvil: agua (ácido fórmico al 0,1 %)-acetonitrilo. La elución en gradiente se realizó de acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla 2 Tabla de elución en gradiente

Tiempo (min)	Agua (que contiene ácido fórmico al 0,1 %)	Acetonitrilo
0	95 %	5 %
0,60	95 %	5 %
1,50	30 %	70 %
3,00	30 %	70 %
3,01	95 %	5 %
3,50	95 %	5 %

(3) Procesamiento de datos

Tras la detección de las concentraciones plasmáticas mediante LC-MS/MS, se calcularon los parámetros farmacocinéticos con un método de
 5 modelo no compartimental usando el software WinNonlin 6.1, los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Parámetros farmacocinéticos en ratas SD de los compuestos de la presente solicitud

Compuesto de ejemplo	Dosis (mg/kg) Vía de administra ción	ABC_{0-t} (h x ng/ml)
Documento CN114008021A, Compuesto 1	5, p.o.	3203

Compuesto 1	5, p.o.	3496
Compuesto 2	5, p.o.	4335
Compuesto 3	5, p.o.	4228
Compuesto 4	5, p.o.	6013
Compuesto 6	5, p.o.	5137
Compuesto 9	5, p.o.	8010
Compuesto 10	5, p.o.	8030
Compuesto 13	5, p.o.	3788
Compuesto 15	5, p.o.	4443
Compuesto 16	5, p.o.	4693
Compuesto 20	5, p.o.	4092

A partir de los resultados de la Tabla 3 se puede observar que los compuestos de la presente solicitud presentan una mayor cantidad expuesta y, además, presentan una semivida más prolongada y una mayor biodisponibilidad.

5 Ejemplo 50

Experimento farmacocinético en monos

(1) Materiales experimentales

Perros beagle: machos, 8-10 kg, adquiridos en Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd.

10 Macaco cangrejero: machos, 3-6 kg, adquiridos en Guangzhou Huazhen biotechnology Co., Ltd. y Hainan Jingang Biotech Co., Ltd.

Reactivos: solución salina normal, EDTA-K₂ (anticoagulante), TCA (ácido tricloroacético) y propranolol (patrón interno), todos disponibles comercialmente.

Instrumentos: Nexera LC-40; AB SCIEX QTRAP 5500+.

(2) Método experimental

Los compuestos se pesaron y se disolvieron en un sistema de solución salina normal, después de la administración intragástrica o por inyección intravenosa a los animales experimentales, se extrajeron 200 µl de sangre venosa a los 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h (extraída en 5 min y 48 h adicionales para el grupo iv) en tubos Eppendorf con anticoagulante EDTA-K₂, los tubos se centrifugaron a 12000 rpm durante 2 min y el plasma se recogió y se congeló a -80 °C para su posterior ensayo. Se pesó con precisión una cantidad determinada de las muestras para la prueba y se disolvió en agua ultrapura hasta 2 mg/ml en forma de soluciones madre. Se extrajo con precisión una cantidad adecuada de las soluciones madre de los compuestos y se diluyó con acetonitrilo al 50 %-agua para preparar las soluciones en serie estándar. Se extrajeron con precisión 10 µl de cada una de las soluciones en serie estándar anteriores, se añadieron 90 µl de plasma en blanco, se realizó una mezcla vorticial homogénea para preparar muestras de plasma con concentraciones plasmáticas de 1, 3, 5, 10, 30, 100, 300, 1000 y 3000 ng/ml, y las concentraciones de las muestras de control de calidad fueron de 9, 240 y 2400 ng/ml. Se realizó un análisis de dos muestras para cada concentración y se establecieron las curvas estándar. Se tomaron 30 µl de plasma (diluido 5 veces mediante administración intravenosa durante 5 min, 15 min y 30 min), se añadieron 200 µl de una solución acuosa al 5 % de ácido tricloroacético con el patrón interno propranolol (50 ng/ml), después de la mezcla vorticial homogénea, se realizó la centrifugación a 4000 rpm durante 10 min, los sobrenadantes se recogieron, se añadieron 150 µl de agua purificada, se

realizó de nuevo una mezcla vorticial homogénea, y se realizó el análisis por LC-MS/MS. Las condiciones de detección por LC-MS/MS fueron las siguientes:

Columna cromatográfica: YMC Triart C18, 50 x 3,0 mm, 2,1 μ m.

5 Fase móvil: agua (ácido fórmico al 0,1 %)-acetonitrilo. La elución en gradiente se realizó de acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla 4 Tabla de elución en gradiente

Tiempo (min)	Agua (que contiene ácido fórmico al 0,1 %)	Acetonitrilo
0	95 %	5 %
0,60	95 %	5 %
1,50	30 %	70 %
3,00	30 %	70 %
3,01	95 %	5 %
3,50	95 %	5 %

(3) Procesamiento de datos

Tras la detección de las concentraciones plasmáticas mediante LC-MS/MS, se calcularon los parámetros farmacocinéticos con un método de modelo no compartimental usando el software WinNonlin 6.1, los resultados se muestran en la Tabla 5 y la Tabla 6.

10

Tabla 5 Parámetros farmacocinéticos en macacos cangrejeros de los compuestos de la presente solicitud

Compuesto de ejemplo	Dosis (mg/kg) Vía de administración	C _{máx} (ng/ml)	ABC _{0-t} (h x ng/ml)	F (%)
Documento CN114008021A, Compuesto 1	5, p.o.	707	12600	4,32
Compuesto 9	5, p.o.	1690	22100	7,49

Tabla 6 Parámetros farmacocinéticos en macacos cangrejeros de los compuestos de la presente solicitud

Compuesto de ejemplo	Dosis (mg/kg) Vía de administración	ABC _{0-t} (h x ng/ml)	T _{1/2} (h)
Documento CN114008021A, Compuesto 1	0,5, i.v.	35900	17,5
Compuesto 1	0,5, i.v.	41000	21
Compuesto 3	0,5, i.v.	33300	31,6

- 5 Se puede observar a partir de los resultados de la Tabla 5 y la Tabla 6 que los compuestos de la presente solicitud presentan una mayor cantidad

expuesta, una mayor biodisponibilidad y una semivida más prolongada.

Cabe señalar que los ejemplos anteriores son implementaciones preferidas de la presente solicitud, pero las implementaciones de la presente solicitud no se limitan por los ejemplos anteriores. Para los expertos en la
5 técnica, se pueden realizar mejoras o transformaciones basadas en la descripción anterior, y todas estas mejoras y transformaciones deben estar dentro del alcance de protección de las reivindicaciones adjuntas a la presente solicitud.