UN PÉPTIDO CÍCLICO PARA ATRAPAR LA INTERLEUCINA-1 BETA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes provisionales de patente de Estados Unidos n.º 63/598.567 presentada el 14 de noviembre de 2023 y 63/717.339 presentada el 7 de noviembre de 2024, cuyo contenido completo se incorpora por referencia al presente documento.

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS PRESENTADO ELECTRÓNICAMENTE

[0002] El contenido del listado electrónico de secuencias (25836-WO-PCT_SL.xml; Tamaño: 2.104.813 bytes; y Fecha de creación: 31 de octubre de 2024) se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

CAMPO

[0003] La presente divulgación se refiere a determinados péptidos cíclicos que atrapan la interleucina-1β (IL-1β), a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos péptidos y a métodos para usar los compuestos para tratar, inhibir o mejorar una o más patologías cardiovasculares que podrían beneficiarse del atrapamiento de IL-1β, incluyendo la ateroesclerosis.

ANTECEDENTES

[0004] La ateroesclerosis es una enfermedad de las arterias caracterizada por la acumulación de placas de colesterol en la pared interior de la arteria. La progresión de la ateroesclerosis puede dar como resultado el endurecimiento o estrechamiento de las arterias y aumenta el riesgo de rotura de la placa. Estas roturas liberan glóbulos de colesterol y otros materiales al torrente sanguíneo, lo que puede dar como resultado el bloqueo del flujo sanguíneo al cerebro, al corazón o a otro órgano. Médicamente, se conocen como eventos cardíacos adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés).

[0005] Los factores de riesgo para el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés) incluyen el colesterol elevado, la hipertensión arterial, la dieta rica en grasas saturadas, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes, la falta de ejercicio y los niveles elevados de proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés), un marcador de inflamación.

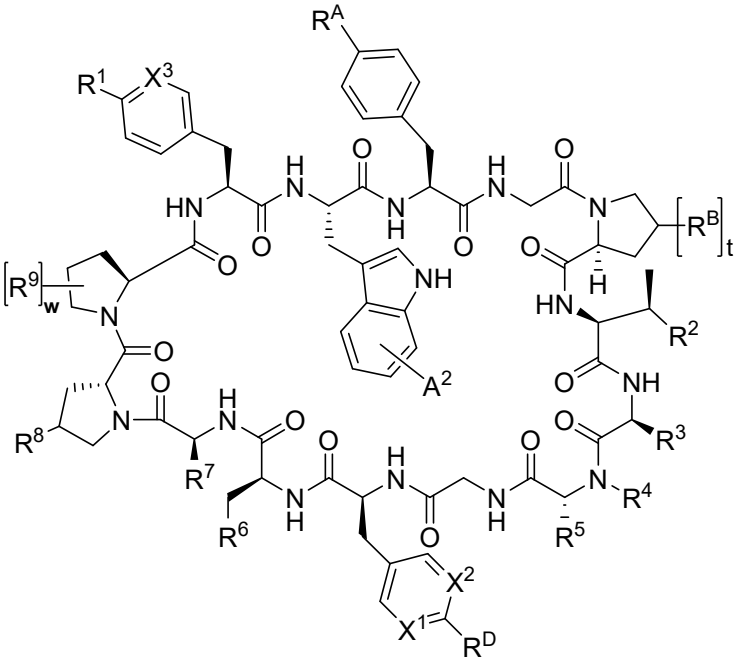
[0006] La primera línea de tratamiento para prevenir la progresión de la ASCVD es una dieta sana y ejercicio, sin embargo, en general, el cumplimiento es escaso. Los tratamientos farmacológicos de la ASCVD se han centrado en gran medida en los medicamentos que reducen el colesterol, tales como las estatinas, los inhibidores de la absorción del colesterol y los inhibidores de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés). Estos medicamentos son muy eficaces para reducir la acumulación de depósitos de ácidos grasos y mejorar la salud arterial. Otros medicamentos que se prescriben para la ASCVD que no mejoran la patología incluyen los anticoagulantes, tales como aspirina, para evitar la aglutinación de plaquetas en arterias estrechas, y medicamentos para la tensión arterial, para reducir el riesgo y la gravedad de los infartos de miocardio. Las opciones quirúrgicas para una intervención más agresiva en casos avanzados de ASCVD incluyen la angioplastia, la colocación de stents, la endarterectomía (extirpación quirúrgica de las placas) y la cirugía de bypass.

[0007] Aunque los medicamentos para reducir el colesterol han sido un tratamiento de referencia importante para ralentizar la progresión de la ateroesclerosis, los datos clínicos respaldan un papel crítico adicional de la inflamación en la progresión de la ASCVD que ha permanecido sin tratar. Los biomarcadores de inflamación, tales como la CRP, se asocian a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de los niveles de colesterol. El estudio *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study* (Estudio de resultados antiinflamatorios sobre la trombosis con canakinumab, CANTOS, por sus siglas en inglés) fue el primer ensayo clínico que demostró que la reducción de la inflamación vascular en ausencia de una disminución concomitante de los lípidos reduce las tasas de episodios cardiovasculares. *N Engl J Med* 2017; 377:1119-1131. El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano anti-interleucina-1 beta (IL-1β) aprobado para su uso clínico en trastornos reumatológicos. La IL-1β es una citocina proinflamatoria que induce la IL-6 y, por lo tanto, eleva la CRP de alta sensibilidad biomarcadora inflamatoria corriente abajo (hsCRP, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, CANTOS proporciona una prueba de concepto de que las terapias dirigidas a la IL-1β podrían reducir las tasas de MACE en determinados pacientes de forma complementaria y potencialmente aditiva al tratamiento de referencia de reducción de las LDL.

[0008] Se necesitan enfoques terapéuticos no quirúrgicos adicionales, más allá de los fármacos de referencia para reducir el colesterol, para ralentizar la progresión de la ateroesclerosis y disminuir el riesgo de MACE. Además, los pacientes que padecen trastornos inflamatorios se beneficiarían de agentes administrados por vía oral que bloqueen la misma citocina, IL-1β, que el canakinumab.

SUMARIO

[0009] La presente divulgación proporciona determinados péptidos cíclicos que reducen la inflamación mediante la unión a la citocina IL-1β e impiden el acoplamiento con el receptor de IL-1, dando como resultado la inhibición de la señalización proinflamatoria corriente abajo. Estos péptidos cíclicos pueden ser compuestos farmacéuticamente activos valiosos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y trastornos inflamatorios. En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (I)



(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0010] Los compuestos pueden atrapar la IL-1β y afectar de este modo a la vía de señalización proinflamatoria corriente abajo, que puede estar asociada a trastornos cardiovasculares. En consecuencia, en otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno cardiovascular (por ejemplo, ateroesclerosis, inflamación vascular) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente divulgación a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la administración comprende una administración oral del compuesto.

[0011] La divulgación proporciona además procesos para preparar compuestos de la divulgación y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0012] La FIG. 1 describe las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1-465 y sus propiedades asociadas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos de la divulgación

[0013] En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I) como se ha mostrado anteriormente en donde:

R^1 es

(i) R^{1a}-C(O)N(H)-CH_2CH_2-O-, en donde

R^{1a} es

(a) alquilo C_1-C_3 o

(b) $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-M-, en donde:

M es -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2CH_2-, o -O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-;

(ii) $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-O-;

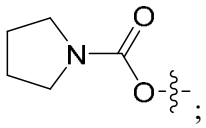
(iii)C^1, en donde C^1 es:

(a) fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

(b) un heterocicloalquilo 5 a 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros está saturado y contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

en donde C^1 está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C1} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, carboxi, alcoxi C_1-C_3, acilo C_2-C_3 y alcoximetilo C_1-C_3;

(iii) $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-O-; o

(iv) un grupo  ;

R^A es:

(i) -CO_2H;

(ii) -CO_2NH_2;

(iii) -$S(O)_2NH_2$; o

(iv) un heteroarilo de 5 miembros que contiene 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

en donde el heteroarilo de 5 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, oxo y alcoximetilo C_1-C_3;

R^B es amino, hidroxi o flúor;

R^2 es

(i) naftilo; o

(ii) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

en donde R^2 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 R^{2a} sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3;

R^3 es $–(CH_2)_mCO_2H$, $–(CH_2)_mCO_2NH_2$, $–(CH_2)_mCO_2N(CH_3)_2$, $–(CH_2)_mCH_2N(H)C(O)NH_2$ o $–(CH_2)_m$-C^3;

en donde C^3 es un heteroarilo de 5 miembros que contiene de 2 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

en donde C^3 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo C_1-C_3;

R^4 es alquilo C_1-C_3;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3 o $-CH_2CO_2H$;

o, como alternativa, R^4 y R^5 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo o azepinilo;

X^1, X^2 y X^3 son independientemente C(H) o N;

R^D es:

(i) anillo C^D, en donde el anillo C^D es:

(a) fenilo; o

(b) ciclohexilo;

en donde el anillo C^D está sustituido con un A^1; en donde A^1 es $-CO_2H$, $-CONH_2$ o $-N(H)SO_2CH_3$;

(ii) hidroxi;

(iii) $-CO_2NH_2$; o

(iv) $-OCH_2CH_2C(O)N(H)C(O)CH_3$;

A^2 es H, halo o alquilo C_1-C_3;

R^6 es -H, $-NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$; $-(CH_2)_nNH_2$; $-(CH_2)_nN(H)CH_3$; $-(CH_2)_nN(CH_3)_3$; -OH; $-(CH_2)_nOH$; $-OCH_3$; $-(CH_2)_nOCH_3$; $-(CH_2)_nCH_3$; $-(CH_2)_nN(H)C(O)NH_2$; $-(CH_2)_nCH_2C(O)OH$; $-(CH_2)_nN(H)C(O)CH_2CH_2O(CH_2CH_2-O)_q-CH_2CH_2N(CH_3)_3$; o $-C^6$;

C^6 es

(i) un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

(ii) un arilo o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y

(iii) un cicloalquilo mono o bicíclico de 3 a 8 miembros;

en donde C^6 está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C6} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, amino, hidroxi, carboxi, alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3 y alcoximetilo C_1-C_3;

R^7 es H, alquilo C_1-C_4, $-(CH_2)_uOH$, $-(CH_2)_uC(O)N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_uN(CH_3)_3$, $-(CH_2)_uOCH_3$, $-(CH_2)_uC(O)NC(O)NH_2$, $-(CH_2)_uN(H)C(O)CH_2CH_2O(CH_2CH_2-O)_v-CH_2CH_2N(CH_3)_3$ o $-CH_2-C^7$;

C^7 es:

(i) un heteroarilo de 5 miembros que contiene de 2 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; o

(ii) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros está saturado y contiene 1 átomo de O;

en donde C^7 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3 y alcoximetilo C_1-C_3;

R^8 es -H, -F, -OH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_3$, $(CH_3)_3N-(CH_2)_r-C(O)-$ o $(CH_3)_3N-CH_2CH_2-O-(CH_2CH_2-O)_s-CH_2CH_2-C(O)-$

R^9 es $-C^9$ o –CH2-C^9;

C^9 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

en donde C^9 está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C9} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, amino, hidroxi, alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3;

en donde C^9 está opcionalmente sustituido con 1 anillo R^{C9C}, el anillo R^{C9C} es:

(a) fenilo; o

(b) un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

el subíndice m es 1 o 2;
el subíndice n es 1, 2 o 3; y
el subíndice q es 1, 2 o 3;
el subíndice r es 3, 4, 5 o 6;
el subíndice s es 1 o 2;
el subíndice t es 0 o 1;
el subíndice u es 0, 1, 2, 3 o 4;
el subíndice v es 1, 2 o 3; y
el subíndice w es 0 o 1; o
una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0014] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde:
C^1 es fenilo;
R^2 es indolilo o naftilo;
C^6 es fenilo, indolilo, piridilo, piridazinilo o biciclo[1.1.1]pentanilo; y
C^9 es fenilo o pirimidinilo.

[0015] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es CH_3-C(O)N(H)-CH_2CH_2-O- o 4-fluorofenilo.

[0016] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-M-, en donde M es CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2CH_2- o -O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-.

[0017] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es C^1.

[0018] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde A^2 es H, flúor, cloro o metilo.

[0019] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es naftilo o indolilo sin sustituir o sustituido.

[0020] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 es $–(CH_2)_mCO_2H$.

[0021] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde el subíndice m es 1.

[0022] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 y R^5 son metilo.

[0023] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde:

X^1 y X^2 son C(H) y

A^1 es carboxi.

[0024] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde:

(i) un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 átomos de N; o

(ii) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo bicíclico contiene de 1 a 2 átomos de N.

[0025] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^6 es indolilo.

[0026] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^7 es H.

[0027] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^8 es -H, -OH, $-NH_2$, $(CH_3)_3N-(CH_2)_5-C(O)-$ o $(CH_3)_3N-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(O)-$.

[0028] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^8 es H o $-NH_2$.

[0029] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^9 está sustituido en la posición 4 del anillo de pirrolidinilo ilustrado.

[0030] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde C^9 es fenilo o pirimidinilo sustituido o sin sustituir.

[0031] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R^9 es $-CH_2$-(4-fluorofenilo) o pirimidin-5-ilo.

[0032] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde:

R^1 es CH_3-C(O)N(H)-CH_2CH_2-O- o 4-fluorofenilo;

R^2 es naftilo o indolilo sin sustituir o sustituido;

R^3 es $–(CH_2)_mCO_2H$;

R^4 y R^5 son metilo;

X^1 y X^2 son C(H);

A^1 es carboxi;

A^2 es H;

R^6 es

(i) un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 átomos de N; o

(ii) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros contiene de 1 a 2 átomos de N;

R^7 es H;

R^8 es H o $-NH_2$; y

R^9 está sustituido en la posición 4 del anillo de pirrolidinilo ilustrado.

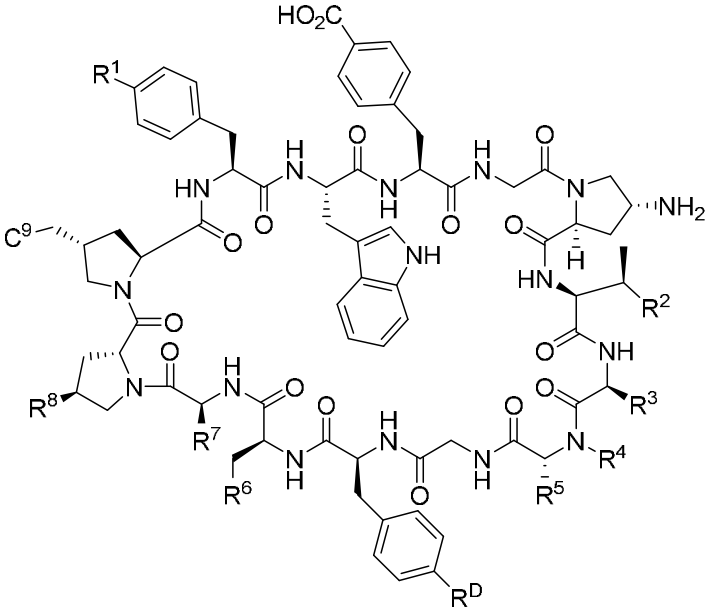
[0033] En un aspecto de la presente realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde:

R^6 es indolilo;

R^9 es $-CH_2$-(4-fluorofenilo) o pirimidin-5-ilo, sustituido en la posición 4 del anillo de pirrolidinilo ilustrado; y

el subíndice m es 1.

[0034] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la Fórmula (IA)



(IA),

en donde:

R^1 es:

(i) R^{1a}-C(O)N(H)-CH_2CH_2-O-, en donde R^{1a} es:

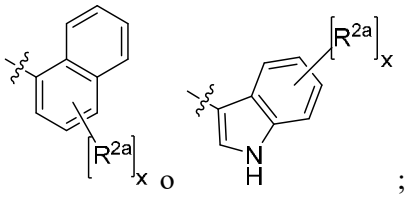
(a) metilo; o

(b) $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-;

(ii) $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-O-; o

(iii) 4-carboxifenilo;

R^2 es un grupo



;

R^{2a} es halo o metilo;

el subíndice x es 0 o 1;

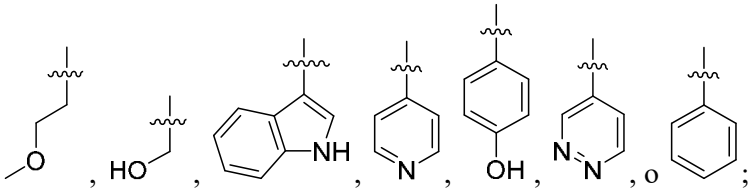
R^3 es -CH_2CO_2H o -CH_2-tetrazolilo;

R^4 y R^5 son metilo;

o, como alternativa, R^4 y R^5 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de piperidinilo;

R^D es 4-carboxifenilo o hidroxi;

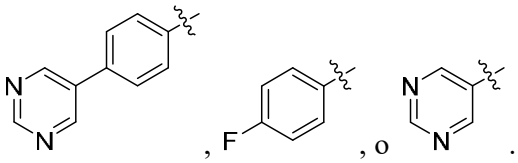
R^6 es un grupo seleccionado de:



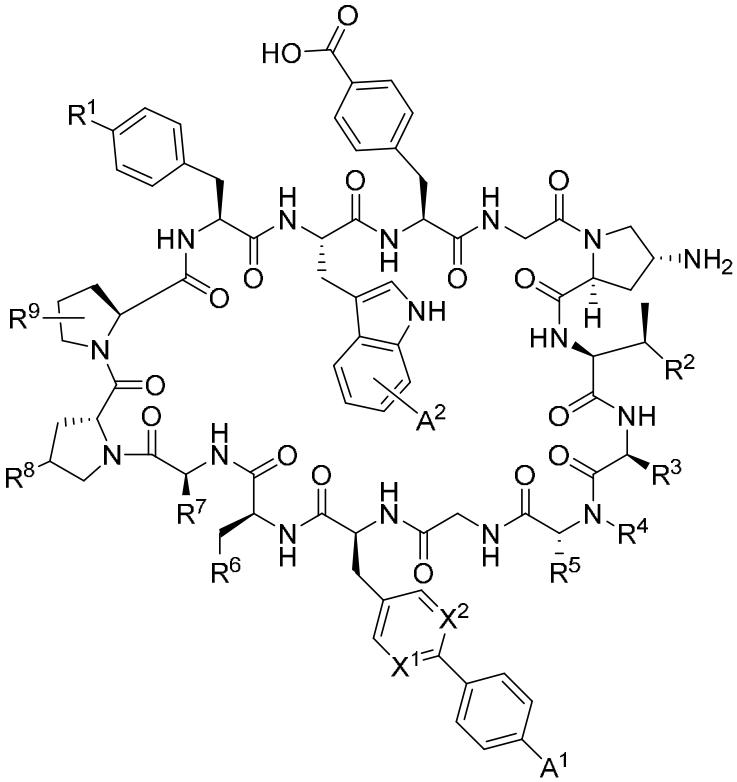
R^7 es H o metilo;

R^8 es -H, $-NH_2$ o -OH;

C^9 es un grupo seleccionado de



[0035] En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la Fórmula (IB):



(IB)

en donde:

R^1 es

(i) R^{1a}-C(O)N(H)-CH_2CH_2-O-, en donde

R^{1a} es

(a) alquilo C_1-C_3 o

(b) $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-M-, en donde

M es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2CH_2-$, o $-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$; o

(ii) C^1, en donde C^1 es fenilo o un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; en donde C^1 está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C1} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, carboxi, alcoxi C_1-C_3 y acilo C_2-C_3;

R^2 es

(i) naftilo; o

(ii) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

en donde R^2 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes R^{2a} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo;

R^3 es $-(CH_2)_mCO_2H$, $-(CH_2)_mCO_2NH2$, $-(CH_2)_mCO_2N(CH_3)_2$ o $-(CH_2)_m$-tetrazolilo;

R^4 es alquilo C_1-C_3;

R^5 es H o alquilo (C_1-C_3);

o, como alternativa, R^4 y R^5 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo o azepinilo;

X^1 y X^2 son independientemente C(H) o N;

A^1 es $-CO_2H$ o $-N(H)SO_2CH_3$;

A^2 es H, halo o alquilo C_1-C_3;

R^6 es $-(CH_2)_nNH_2$; $-(CH_2)_nN(H)CH_3$; $-(CH_2)_nOH$; $-(CH_2)_nOCH_3$; $-(CH_2)_nN(H)CH_2CH_2O(CH_2CH_2-O)_q-CH_2CH_2N(CH_3)_3$; o $-C^6$;

C^6 es

(i) un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

(ii) un arilo o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y

(iii) un cicloalquilo mono o bicíclico de 3 a 8 miembros;

en donde C^6 está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C6} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, amino, hidroxi, carboxi, alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3;

R^7 es H o alquilo (C_1-C_4);

R^8 es -H, -OH, $-NH_2$, $(CH_3)_3N$-$(CH_2)_r$-C(O)- o $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-O-$(CH_2CH_2$-O$)_s$-CH_2CH_2-C(O)-

R^9 es -C^9 o –CH2-C^9;

C^9 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

en donde C^9 está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C9} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, amino, hidroxi, alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3 y fenilo;

el subíndice m es 1 o 2;

el subíndice n es 1, 2 o 3; y

el subíndice q es 1 o 2;

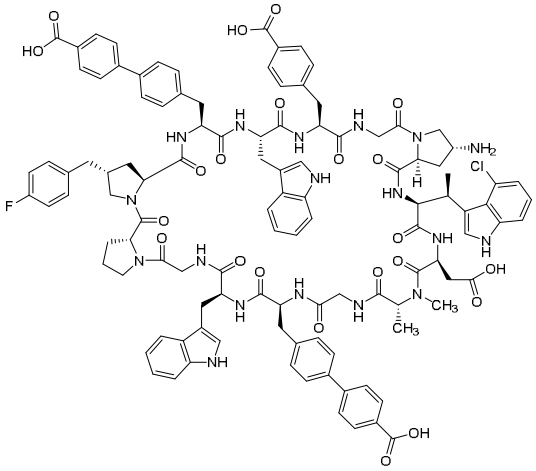
el subíndice r es 3, 4, 5 o 6;

el subíndice s es 1 o 2; o

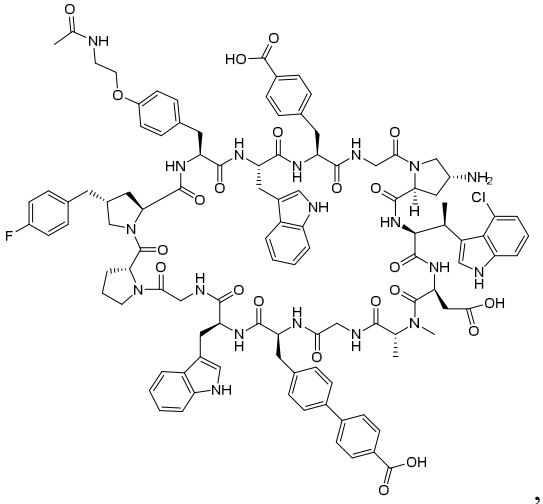
una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0036] En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-465 que se exponen en la Figura 1. En realizaciones específicas, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-103 que se exponen en la Figura 1.

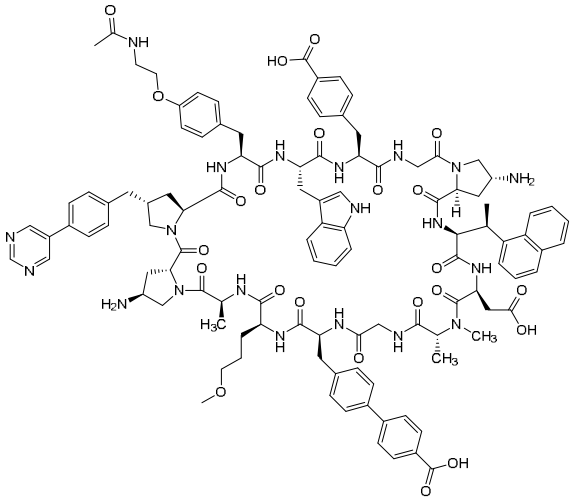
[0037] En realizaciones específicas, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en (las SEQ ID NO: 1, 2, 78, 80, 82, 92, 94, 95, 98, 99, 100, 101 102, 215, 216, 217 y 218, respectivamente):



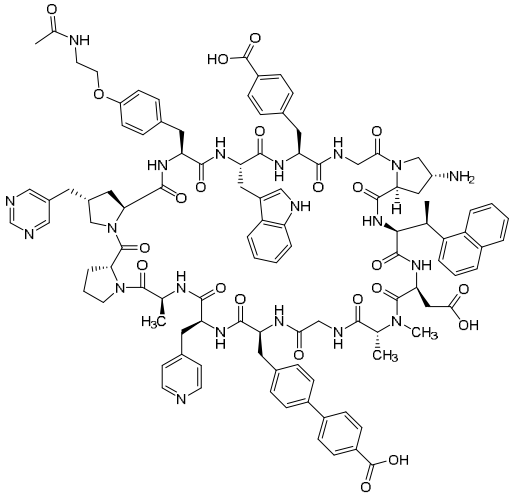
,



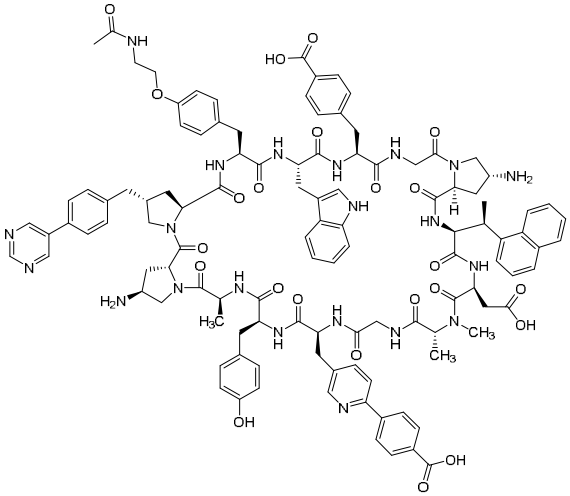
,



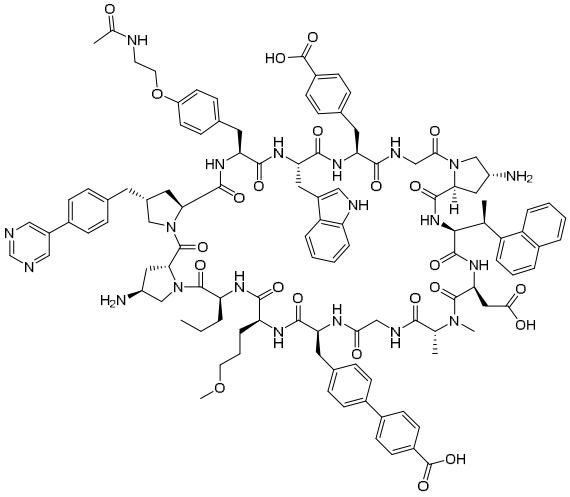
,



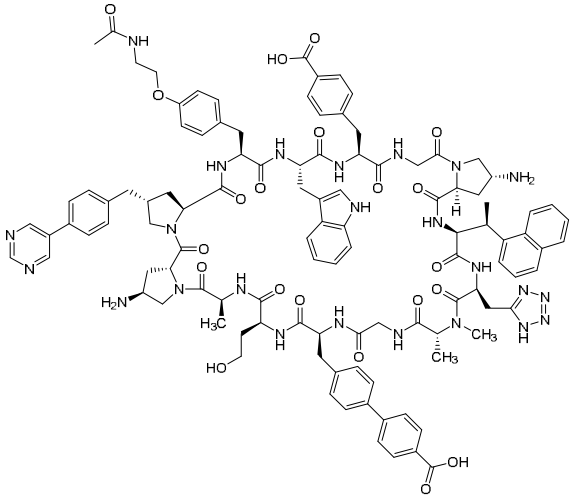
,



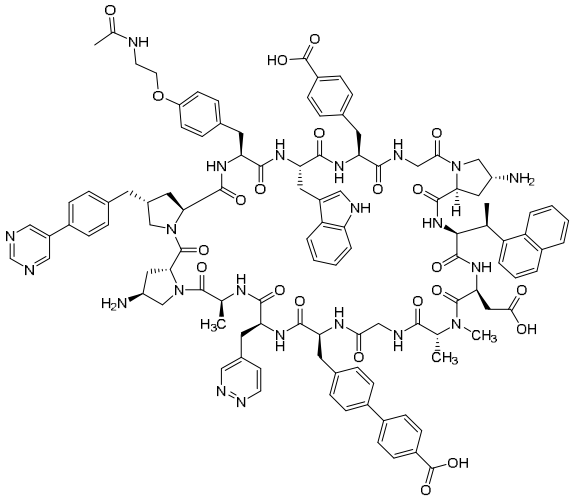
,



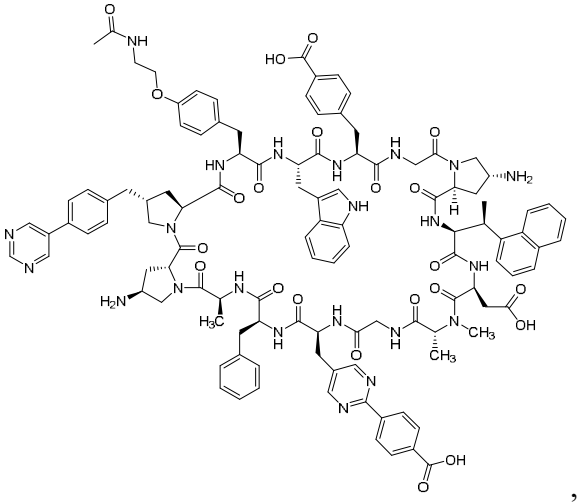
,



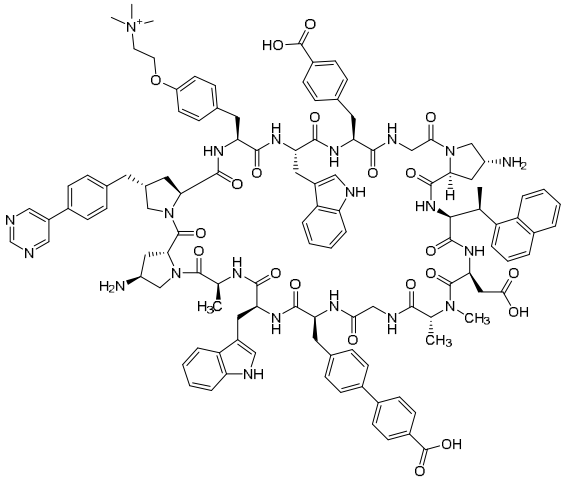
,



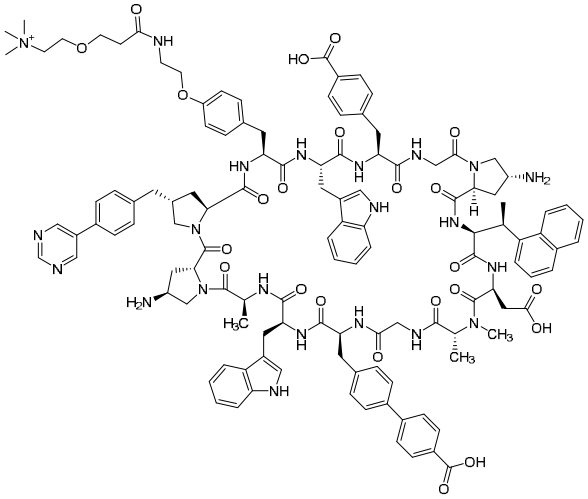
,



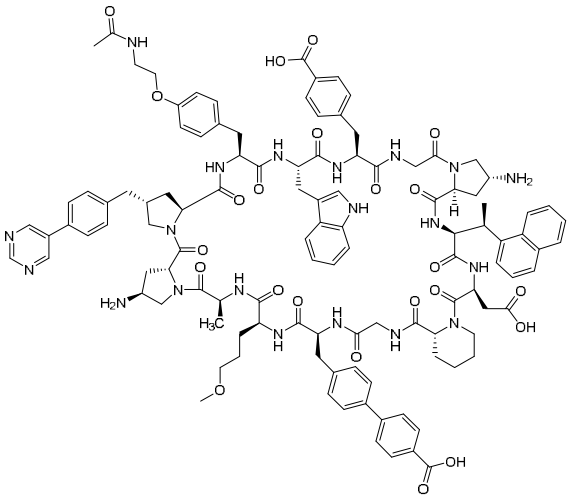
,



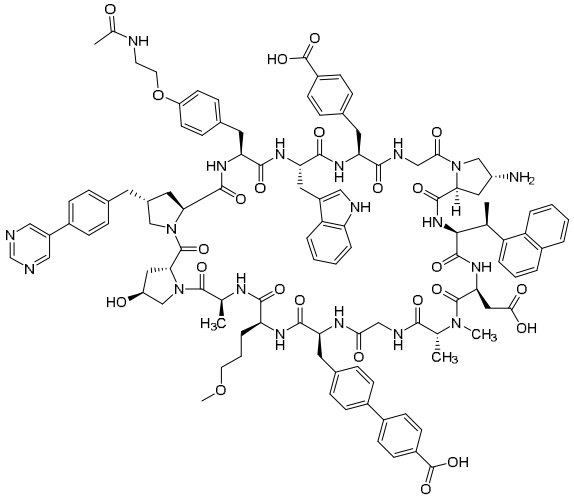
,



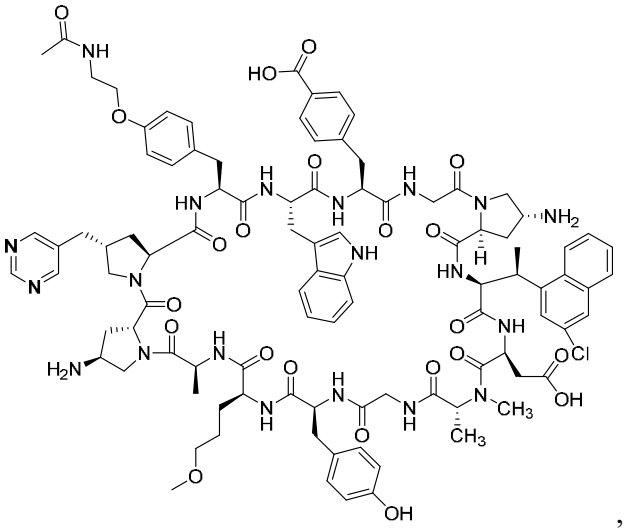
,



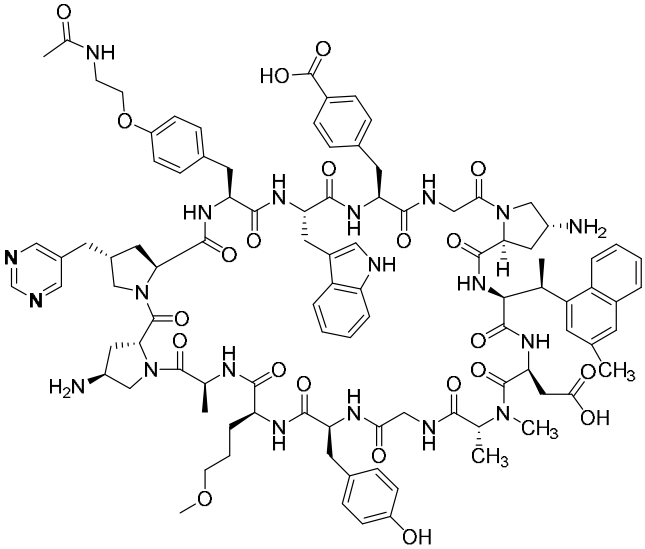
,



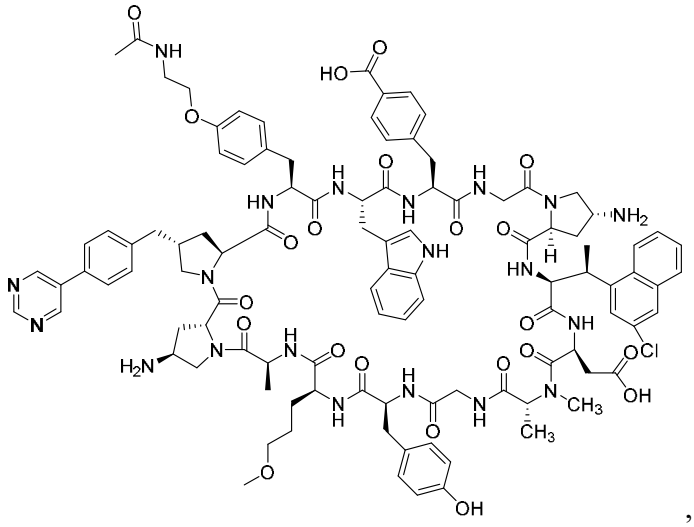
,



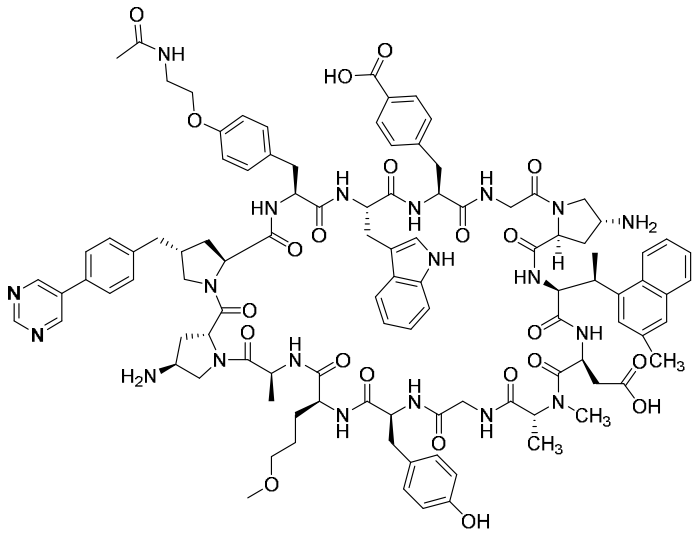
,



,



, y



.

[0038] Sin desear quedar ligados a ninguna teoría específica, los Solicitantes creen que los compuestos de la divulgación atrapan la interleucina-1β, impiden la señalización a través del receptor de IL-1 y, por lo tanto, reducen los marcadores corriente abajo IL-6 y CRP. Por ende, los compuestos puedan ser útiles para tratar los componentes inflamatorios de enfermedades cardiovasculares tales como la ASCVD y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF, por sus siglas en inglés). Los compuestos también pueden ser útiles para tratar trastornos inflamatorios tales como la hidradenitis supurativa (acné inverso), la enfermedad inflamatoria intestinal y la osteoartritis.

Definiciones

[0039] A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

[0040] Como se usan a lo largo de la presente divulgación, "un compuesto de la divulgación", "un compuesto de la presente divulgación" y "un compuesto divulgado en el presente documento" se usan indistintamente y ha de entenderse que incluyen los péptidos cíclicos divulgados y los compuestos de Fórmula (I). La referencia a los compuestos de Fórmula (I) en el presente documento abarca los compuestos de cada una de las Fórmulas (IA) y (IB), y todas las realizaciones y clases de los mismos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente divulgación. Se entiende que la referencia a un compuesto de la divulgación (o compuesto de Fórmula (I)) en el presente documento incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal" o "sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene un resto básico, tal como, pero sin limitación, un grupo amino, pirrolidina o imidazol, y un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y estos se incluyen dentro del término "sal" o "sales" como se usa en el presente documento. En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable (es decir, no tóxica, fisiológicamente aceptable). En otra realización, la sal es diferente de una sal farmacéuticamente aceptable. Pueden formarse sales de los compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

[0041] "Acilo" significa un grupo alquil-C(O)-, en donde alquilo es como se define a continuación. El enlace con el grupo parental es a través del átomo de carbono del grupo carbonilo.

[0042] "Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alq/alc", tales como alcoxi, y similares, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, o combinaciones de las mismas, que contienen el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, un alquilo C_1-C_6 significa un grupo alquilo que tiene desde uno (es decir, metilo) hasta 6 átomos de carbono (es decir, hexilo). En realizaciones particulares, los grupos alquilo lineales tienen 1-6 átomos de carbono y los grupos alquilo ramificados tienen 3-7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec* y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares.

[0043] "Alcoxi" y "alquil-O-" se usan indistintamente y se refieren a un grupo alquilo unido a oxígeno.

[0044] "Amino" significa un grupo H_2N-. El enlace con el grupo parental se realiza a través del átomo de nitrógeno.

[0045] "Aminoácido" se refiere a α-aminoácidos de origen natural y sus estereoisómeros, así como aminoácidos no naturales (tales como β-aminoácidos y aminoácidos sustituidos) y sus estereoisómeros. En las secuencias dadas para los péptidos (compuestos) de acuerdo con la presente divulgación, los restos de aminoácidos tienen su significado convencional. Por lo tanto, "G" es glicina, "W" es triptófano, "A" es alanina, "S" es serina y así sucesivamente. Ha de entenderse que los isómeros de "D" se designan mediante una "d" delante del código de una sola letra o del nombre del aminoácido, de manera que, por ejemplo, dA es el isómero D de la L-alanina. Los restos de aminoácidos no abarcados por lo anterior tienen las definiciones proporcionadas en la Tabla de la sección Ejemplos a continuación.

[0046] "Arilo", como se usa en el presente documento, representa un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros o bicíclico de 10 miembros, en donde al menos un anillo es aromático y todos los átomos del anillo son de carbono.

[0047] "Sistema de anillo bicíclico" se refiere a dos anillos unidos. Los anillos pueden estar condensados, es decir, compartir dos átomos adyacentes, o ser "espirocíclico", es decir, compartir sólo un único átomo.

[0048] "Carboxi" significa un grupo HO_2C-. El enlace con el grupo parental se realiza a través del átomo de carbono del componente carbonilo.

[0049] "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo cíclico saturado. En realizaciones particulares, el grupo cicloalquilo tiene 3-12 átomos de carbono, formando 1-3 anillos carbocíclicos. Los anillos pueden ser condensados o "espirocíclicos", es decir, comparten un único átomo, o "unidos en puente", es decir, comparten tres o más átomos con dos átomos de cabeza de puente conectados por un puente que contiene al menos un átomo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y similares.

[0050] "Fluoroalquilo" incluye grupos alquilo monosustituidos así como múltiples fluorosustituidos, hasta alquilo perfluoro-sustituido. Por ejemplo, se incluyen fluorometilo, 1,1-difluoroetilo, trifluorometilo o 1,1,1,2,2-pentafluorobutilo.

[0051] "Halógeno" o "halo", a menos que se indique otra cosa, incluye flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) y yodo (yodo). En una realización, halo es fluoro (-F) o cloro (-Cl).

[0052] "Heterocicloalquilo" o "heterociclilo" significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de

anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento diferente del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los anillos del anillo bicíclico y tricíclico pueden ser condensados o "espirocíclicos", es decir, comparten un único átomo, o "unidos en puente", es decir, comparten tres o más átomos con dos átomos de cabeza de puente conectados por un puente que contiene al menos un átomo. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillo. En algunas realizaciones, los heterocicloalquilos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterocicloalquilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente en forma de un átomo de anillo. En algunas realizaciones, el átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de anillos de heterocicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo y similares.

[0053] "Heteroarilo" se refiere a estructuras de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico aromáticas en las que uno o más átomos en el anillo, el heteroátomo o heteroátomos, son un elemento distinto de carbono. Los heteroátomos son normalmente O, S o N. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, piridazinilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo e imidazolilo.

[0054] Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^{C1}) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (I) u otras fórmulas genéricas en el presente documento, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. En la elección de compuestos de la presente divulgación, un experto en la materia reconocerá que los diversos sustituyentes, por ejemplo, R^{C9}, deben elegirse de conformidad con los principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de la estructura química. A menos que se indique expresamente lo contrario, se permite la sustitución por un sustituyente nombrado en cualquier átomo de un anillo (por ejemplo, arilo, un anillo heteroarilo o un anillo heteroarilo saturado) a condición de que dicha sustitución del anillo esté químicamente permitida y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezca esencialmente inalteradas durante un período de tiempo suficiente para permitir su uso para los fines descritos en el presente documento (por ejemplo, la administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

[0055] Se considerará que el término "sustituido" incluye múltiples grados de sustitución con un sustituyente nombrado. Cuando se divulgan o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede sustituirse independientemente con uno o más de los restos sustituyentes divulgados o reivindicados, individual o pluralmente. Por sustituido independientemente, se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0056] A menos que se represente expresamente o se describa otra cosa, las variables representadas en una fórmula estructural con un enlace "flotante", se permiten en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo al que está unida la variable. Cuando se indique que un resto está "opcionalmente sustituido" en la Fórmula (I) o en cualquier realización de la misma, significa que la Fórmula (I) o la realización de la misma abarca compuestos que contienen el sustituyente (o sustituyentes) indicado en el resto y también compuestos que no contienen el sustituyente (o sustituyentes) indicado en el resto.

[0057] La línea ondulada ∿∿∿, como se usa en el presente documento, indica un punto de unión con el resto del compuesto.

[0058] Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros que tienen diferentes puntos de unión de hidrógeno acompañados por uno o más desplazamientos de dobles enlaces. Por ejemplo, una cetona y su forma de enol son tautómeros ceto-enol. En los compuestos de la presente divulgación se abarcan los tautómeros individuales, así como mezclas de los mismos.

[0059] En los compuestos de la divulgación, los átomos pueden presentar sus abundancias isotópicas naturales o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos de forma artificial en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente divulgación como se describe y se reivindica en el presente documento pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la divulgación y realizaciones de los mismos. Por ejemplo, diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^{1}H) y deuterio (^{2}H, también indicado en el presente documento como D). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, tales como aumentar la semivida *in vivo* o reducir los requisitos de dosificación o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente de la presente divulgación, pueden prepararse sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los

descritos en los esquemas y ejemplos del presente documento usando reactivos y intermedios isotópicamente enriquecidos apropiados.

[0060] La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente divulgación es ácido (o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico), su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Li^+, Na^+ y $K^{+,}$ cationes de metales alcalinotérreos tales como $Ca2^+$ y $Mg2^+$, y otros cationes tales como Al^{3+} y Zn^+. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir, NH_4^+) y iones amonio sustituidos. Son ejemplos de iones de amonio sustituidos adecuados aquellos derivados de metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina y etilendiamina. Cuando un compuesto de la presente divulgación es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ejemplos de dichas sales de adición de ácidos incluyen sales formadas a partir de ácidos hidrohálicos (por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico), ácido fórmico, ácido acético, ácido cáprico y ácido cítrico. Sales que contienen acetato, formiato, caprato, cloruro o sales de sodio son típicas para su uso con los compuestos de la presente divulgación. En algunas realizaciones, las sales de los compuestos de la presente divulgación pueden formarse mediante intercambios bien conocidos por los expertos habituales en la materia, tales como el intercambio aniónico, por ejemplo, el reemplazo de iones trifluoroacetato por iones cloruro.

[0061] Además, los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma amorfa y/o una o más formas cristalinas y, como tales, todas las formas amorfas y cristalinas y mezclas de las mismas de los compuestos de Fórmula (I), incluyendo los Ejemplos, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente divulgación. Además, algunos de los compuestos de la presente divulgación pueden formar solvatos con agua (es decir, un hidrato) o disolventes orgánicos habituales tales como, pero sin limitación, ácido acético o acetonitrilo. Dichos solvatos e hidratos, particularmente los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, de los presentes compuestos se incluyen análogamente dentro del alcance de la presente divulgación, junto con las formas anhidras y no solvatadas.

[0062] Cualquier modificación de profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente divulgación que dé como resultado la conversión *in vivo* en un compuesto dentro del alcance de la presente divulgación también está dentro del alcance de la presente divulgación.

[0063] La presente divulgación también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) que se describen en los siguientes Ejemplos y mediante los cuales pueden obtenerse los compuestos de la divulgación.

[0064] "Tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, obstaculización, control o detención de la progresión de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. Los términos no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad o trastorno.

[0065] "Prevención" o "profilaxis", como se usa en el presente documento, se refiere a la reducción de la probabilidad de contraer una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, o a la reducción de la gravedad de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento.

[0066] Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz (o efectiva)" y descripciones similares tales como "una cantidad eficaz para el tratamiento" o "una dosis eficaz" se refieren a la cantidad de un compuesto de la divulgación que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo. En una realización preferida, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente divulgación que alivia al menos un síntoma clínico en un paciente humano. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz (o efectiva)" y descripciones tales como "una cantidad eficaz para la prevención" se refieren a la cantidad de un compuesto de la presente divulgación que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del evento biológico o médico que se pretende prevenir en un tejido, un sistema, animal o ser humano por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo.

Dosificaciones de los compuestos de la presente divulgación

[0067] La pauta posológica que utiliza un compuesto de la presente divulgación se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la potencia del compuesto elegido para administrar; la vía de administración; y la función renal y hepática del paciente. Una consideración de estos factores está dentro del alcance del médico experto con el fin de determinar la cantidad de dosis terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, contrarrestar o detener la evolución de la afección. Se entiende que una cantidad de dosis diaria específica puede ser simultáneamente una cantidad terapéuticamente eficaz, por

ejemplo, para el tratamiento de una afección oncológica, y una cantidad profilácticamente eficaz, por ejemplo, para la prevención de una afección oncológica.

[0068] Si bien las necesidades individuales varían, la determinación de los intervalos óptimos de cantidades eficaces del compuesto de presente divulgación está dentro del conocimiento de la técnica. Para la administración a un ser humano en el tratamiento curativo o profiláctico de las afecciones y trastornos identificados en el presente documento, por ejemplo, dosis típicas de los compuestos de la presente divulgación pueden ser de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, a un paciente se le administra de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 120 mg/día, tal como 10 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 70 mg/día, 80 mg/día, mg/día, 90 mg/día o 100 mg/día de un compuesto de la presente divulgación. En determinadas realizaciones, a un paciente se le administra de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, tal como 0,5 mg/kg, 0,75 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,25 mg/kg o 1,5 mg/kg de un compuesto de la presente divulgación. Dichas dosis pueden administrarse en una sola dosis o pueden dividirse en múltiples dosis.

Composiciones farmacéuticas

[0069] Los compuestos de la presente divulgación y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a animales, preferentemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas con otros o en forma de composiciones farmacéuticas. El término "sujeto" o "paciente" incluye animales, preferentemente mamíferos y especialmente seres humanos, que utilizan los presentes agentes activos para la prevención o tratamiento de una afección médica. La administración del fármaco al sujeto incluye la autoadministración y la administración al paciente por otra persona. El sujeto puede necesitar o desear el tratamiento de una enfermedad o afección existente, o puede necesitar o desear un tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de aparición de la enfermedad o afección. Como se usa en el presente documento, un sujeto "que necesita" tratamiento de una afección existente o tratamiento profiláctico incluye tanto la determinación de la necesidad por parte de un profesional médico como el deseo del paciente de dicho tratamiento.

[0070] Por lo tanto, la presente divulgación también proporciona los compuestos de la divulgación y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos, su uso para modular la actividad de la citocina IL-1β y, en particular, su uso en la terapia y la profilaxis de las enfermedades o trastornos que se mencionan a continuación, así como su uso

para preparar medicamentos para estos fines. En determinadas realizaciones, los compuestos de la divulgación y sus sales farmacéuticamente aceptables atrapan la IL-1β.

[0071] Además, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo una dosis eficaz de al menos un compuesto de la divulgación y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable habitual, es decir, una o más sustancias vehículo y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

[0072] Por lo tanto, la presente divulgación proporciona, por ejemplo, dicho compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo una dosis eficaz del compuesto de la divulgación y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable habitual, y los usos de dicho compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la terapia o profilaxis de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, por ejemplo, ateroesclerosis, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines.

[0073] Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios. La administración también puede realizarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, por vía intramuscular o por vía intravenosa en forma de soluciones para inyección o infusión.

[0074] Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, administración percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, tintes, pulverizaciones o sistemas terapéuticos transdérmicos, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o barras. La forma de administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad a tratar y de su gravedad.

[0075] La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede usarse en combinación con cualquier vehículo o excipiente farmacéutico adecuado. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), y uno o más excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica específica se adaptará al modo de administración. En aspectos particulares, el vehículo farmacéutico aceptable puede ser agua o una solución tampón.

[0076] Los excipientes incluidos en las composiciones farmacéuticas tienen diferentes finalidades dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza del fármaco y del modo de

administración. Los ejemplos de excipientes generalmente utilizados incluyen, sin limitación: solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua para inyección, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tensioactivos, tampones y conservantes, agentes de tonicidad, agentes de carga, agentes lubricantes (tales como talco o sílice, y grasas, tales como estearina vegetal, estearato de magnesio o ácido esteárico), emulsionantes, agentes de suspensión o viscosidad, diluyentes inertes, cargas (tales como celulosa, fosfato cálcico dibásico, grasas y aceites vegetales, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio y estearato de magnesio), agentes disgregantes (tales como polivinilpirrolidona reticulada, almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada), aglutinantes (tales como almidones, gelatina, celulosa, metilcelulosa o celulosa modificada, tal como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, azúcares tales como sacarosa y lactosa, o alcoholes de azúcar tales como xilitol, sorbitol o maltitol, polivinilpirrolidona y polietilenglicol), agentes humectantes, antibacterianos, agentes quelantes, recubrimientos (tales como un recubrimiento de película de celulosa, polímeros sintéticos, goma laca, proteína de maíz zeína u otros polisacáridos, y gelatina), conservantes (incluyendo vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo y selenio, cisteína, metionina, ácido cítrico y citrato de sodio, y conservantes sintéticos, incluyendo metilparabeno y propilparabeno), edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, potenciadores de la absorción, adyuvantes de la administración y combinaciones de los mismos.

[0077] Los vehículos son compuestos y sustancias que mejoran y/o prolongan el suministro de un principio activo a un sujeto en el contexto de una composición farmacéutica. Los vehículos pueden servir para prolongar la actividad *in vivo* de un fármaco o ralentizar la liberación del fármaco en un sujeto, usando tecnologías de liberación controlada. Los vehículos también pueden disminuir el metabolismo del fármaco en un sujeto y/o reducir la toxicidad del fármaco. Los vehículos también pueden usarse para dirigir el suministro del fármaco a células o tejidos particulares en un sujeto. Entre los vehículos habituales (tanto hidrófilos como hidrófobos) se incluyen emulsiones grasas, lípidos, fosfolípidos PEGilados, liposomas PEGilados, liposomas PEGilados recubiertos mediante un espaciador de PEG con un péptido RGD cíclico, liposomas y lipoesferas, microesferas (incluyendo las fabricadas con polímeros biodegradables o albúmina), matrices de polímero, polímeros biocompatibles, complejos de proteína-ADN, conjugados de proteínas, eritrocitos, vesículas, nanopartículas y cadenas laterales para el grapado de hidrocarburos. Los vehículos mencionados anteriormente también pueden usarse para aumentar la permeabilidad de la membrana celular de los compuestos de Fórmula (I). Además de su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, los vehículos también pueden usarse

en composiciones para otros usos, tales como usos de investigación *in vitro* (por ejemplo, para el suministro a células cultivadas) y/o *in vivo*.

[0078] Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse en forma de unidades individuales, tales como cápsulas o comprimidos; en forma de polvo o gránulos; en forma de soluciones, jarabes o suspensiones (en líquidos acuosos o no acuosos; o en forma de espumas batidos comestibles; o en forma de emulsiones). Los excipientes adecuados para comprimidos o cápsulas de gelatina dura incluyen lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, ácido esteárico o sales del mismo. Los excipientes adecuados para su uso con cápsulas de gelatina blanda incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc. Para la preparación de soluciones y jarabes, los excipientes que pueden usarse incluyen, por ejemplo, agua, polioles y azúcares. Para la preparación de aceites en suspensión, por ejemplo, pueden usarse aceites vegetales para proporcionar suspensiones de aceite en agua o de agua en aceite. Pueden incluirse excipientes que promuevan la absorción en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, potenciadores de la permeabilidad, tales como caprato de sodio. En determinadas situaciones, pueden ser ventajosas las preparaciones de liberación retardada y también pueden prepararse composiciones que puedan suministrar los compuestos de la presente divulgación de forma retardada o controlada. La permanencia gástrica prolongada conlleva el problema de la degradación por las enzimas presentes en el estómago, por lo que también pueden prepararse cápsulas con recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales en la técnica en las que el principio activo para su liberación desciende en el tracto gastrointestinal.

[0079] Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches individuales destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el parche mediante iontoforesis como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6):318 (1986).

[0080] Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o como una base de agua en aceite. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica ocular incluyen colirios, en donde el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso. Las composiciones farmacéuticas

adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, grageas y enjuagues bucales.

[0081] Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios o enemas.

[0082] Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en donde el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra aspirándolo por la nariz, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente con el polvo, sujetado cerca de la nariz. Las composiciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para la administración en forma de aerosol nasal o en forma de gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.

[0083] Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas que pueden generarse mediante diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores.

[0084] Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

[0085] Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen una solución de inyección estéril acuosa y no acuosa que puede contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea sustancialmente isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los excipientes que pueden usarse para soluciones inyectables incluyen agua para inyección, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales, por ejemplo. Las composiciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que requiera sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua o solución salina para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles. Las composiciones farmacéuticas pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, odorizantes, sales (las sustancias de la presente divulgación pueden proporcionarse en forma de sal farmacéuticamente aceptable), tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener agentes terapéuticamente activos además de los compuestos de la presente divulgación.

Métodos de uso de los compuestos de la divulgación

[0086] La presente solicitud proporciona un método de señalización celular mediada por IL-1 que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La inhibición de la señalización celular mediada por la IL-1 puede evaluarse detectando disminuciones en los niveles del biomarcador corriente abajo IL-6 y CRP (por ejemplo, hsCRP).

[0087] La presente solicitud también proporciona métodos de uso de los compuestos de la divulgación (o sus sales farmacéuticamente aceptables) o composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos para tratar patologías, incluyendo, pero sin limitación, afecciones con implicación de IL-1β.

[0088] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de enfermedades cardiovasculares, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento. En algunas realizaciones, la enfermedad cardiovascular es inflamación vascular. En algunas realizaciones, la enfermedad cardiovascular es ateroesclerosis. En algunas realizaciones, la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF). En otras realizaciones, la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (HFrEF).

[0089] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad renal crónica, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

[0090] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de trastornos inflamatorios, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento. En determinadas realizaciones, el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en hidradenitis supurativa (acné inverso), enfermedad inflamatoria intestinal, artritis y esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés).

[0091] En algunas realizaciones, el trastorno inflamatorio es hidradenitis supurativa (acné inverso).

[0092] En determinadas realizaciones, el trastorno inflamatorio es una enfermedad inflamatoria intestinal, tal como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

[0093] En algunas realizaciones, el trastorno inflamatorio es artritis, por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica o artritis gotosa.

[0094] En otras realizaciones, el trastorno inflamatorio es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Terapias de combinación

[0095] Pueden administrarse uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales en combinación con un compuesto de la presente divulgación. Por agente (o agentes) activo adicional se entiende un agente (o agentes) farmacéuticamente activo en el organismo, incluyendo profármacos que se convierten en una forma farmacéuticamente activa después de la administración, que son diferentes del compuesto de Fórmula I, y también incluye el ácido libre, la base libre y sales farmacéuticamente aceptables de dichos agentes activos adicionales. Generalmente, cualquier agente o agentes activos adicionales adecuados, incluyendo, pero sin limitación, agentes antihipertensivos, agentes antiateroescleróticos tales como un compuesto modificador de lípidos, agentes antidiabéticos y/o agentes antiobesidad, agentes antiinflamatorios, puede usarse en cualquier combinación con el compuesto de la divulgación en una formulación de dosificación única (una combinación de fármacos de dosis fija), o puede administrarse al sujeto en una o más formulaciones de dosificación separadas que permitan la administración simultánea o secuencial de los agentes activos (coadministración de los agentes activos separados).

[0096] Los ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse para tratar trastornos cardiovasculares incluyen, pero sin limitación, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril o trandolapril), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (por ejemplo, losartán, es decir, COZAAR®, valsartán (incluyendo combinaciones con sacubitril), candesartán, olmesartán, telmesartán y cualquiera de estos fármacos utilizados en combinación con hidroclorotiazida, tales como HYZAAR®); activadores de sGC (por ejemplo, riociguat y vericiguat), inhibidores de PCSK9 (por ejemplo, evolocumab, alirocumab, MK-0616 y los divulgados en el documento WO2019/246349), inhibidores de endopeptidasas neutras (por

ejemplo, tiorfano y fosforamidón), antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de la renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo), vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipino, nifedipino, verapamilo, diltiazem, galopamilo, niludipina, nimodipino, nicardipino), activadores de los canales de potasio (por ejemplo, nicorandilo, pinacidilo, cromakalim, minoxidil, aprilkalim, loprazolam), diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida), simpaticolíticos, fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos (por ejemplo, propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol o tartrato de metoprolol), fármacos bloqueantes alfa adrenérgicos (por ejemplo, doxazocina, prazocina o alfa metildopa), agonistas alfa adrenérgicos centrales, vasodilatadores periféricos (por ejemplo, hidralazina); agentes hipolipemiantes, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como simvastatina y lovastatina que se comercializan como ZOCOR® y MEVACOR® en forma de profármaco de lactona y actúan como inhibidores tras su administración, y sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa de anillo abierto dihidroxi, tal como la atorvastatina (en particular la sal de calcio comercializada en LIPITOR®), rosuvastatina (particularmente la sal de calcio comercializada en CRESTOR®), pravastatina (particularmente la sal de sodio comercializada en PRAVACHOL®), fluvastatina (particularmente la sal de sodio comercializada en LESCOL®), crivastatina y pitavastatina; un inhibidor de la absorción del colesterol tal como ezetimiba (ZETIA®), en combinación con cualesquier otros hipolipemiantes tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa mencionados anteriormente y, en particular, con la simvastatina (VYTORIN®) o con la atorvastatina cálcica; niacina en formas de liberación inmediata o controlada y/o con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; agonistas de los receptores de niacina, tal como acipimox y acifrán, así como agonistas parciales de los receptores de niacina; agentes alteradores del metabolismo, incluyendo la insulina y los miméticos de la insulina (por ejemplo, insulina degludec, insulina glargina, insulina lispro), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4) (por ejemplo, sitagliptina, alogliptina, omarigliptina, linagliptina, vildagliptina); sintetizadores de insulina, incluyendo (i) agonistas de PPARy, tales como las glitazonas (por ejemplo, pioglitazona, mitoglitazona, lobeglitazona, rosiglitazona y balaglitazona), y otros ligandos de PPAR, incluyendo (1) agonistas duales de PPARα/γ (por ejemplo, chiglitazar, muraglitazar, aleglitazar, sodelglitazar y naveglitazar); (2) agonistas de PPARα tales como derivados del ácido fenofíbrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato, bezafibrato), (3) moduladores selectivos de PPAR γ (SPPAR γ M's), (por ejemplo, tales como los divulgados en los documentos WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408 y WO 2004/066963); y (4) agonistas

parciales de PPAR γ; (ii) biguanidas, tales como metformina y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular, clorhidrato de metformina, y formulaciones de liberación prolongada de las mismas, tales como Glumetza™, Fortamet™ y GlucophageXR™; y (iii) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1 B (PTP-1 B); insulina o análogos de insulina (por ejemplo, insulina detemir, insulina glulisina, insulina degludec, insulina glargina, insulina lispro y formulaciones inhalables de cada una); leptina y derivados y agonistas de leptina; amilina y análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida); sulfonilurea y secretagogos de insulina no sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, mitiglinida, meglitinidas, nateglinida y repaglinida); inhibidores de la α-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa y miglitol); antagonistas de los receptores del glucagón; miméticos de incretina, tales como GLP-1, análogos de GLP-1, derivados y miméticos; y agonistas del receptor GLP-1 (por ejemplo, dulaglutida, semaglutida, albiglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, taspoglutida, incluyendo formulaciones intranasales, transdérmicas y semanales de los mismos); agentes secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestilán, colestimida, clorhidrato de colesevalam, colestipol, colestiramina y derivados de dialquilaminoalquilo de dextrano reticulado), inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, (por ejemplo, avasimiba); compuestos antiobesidad; agentes destinados a su uso en afecciones inflamatorias, tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o AINE, glucocorticoides e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 o COX-2; activadores de la glucocinasa (GKA); inhibidores de la 11 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, (por ejemplo, tales como los divulgados en la Patente de los EE.UU. N.º 6.730.690); inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, (por ejemplo, tales como los descritos en las patentes de EE.UU. n.º 6.054.587; 6110903; 6284748; 6399782; y 6.489.476); inhibidores de acetil CoA carboxilasa-1 o 2 (ACC1 o ACC2); activadores de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK); otros agonistas de los receptores acoplados a proteína G: (i) GPR-109, (ii) GPR-119 y (iii) GPR-40; antagonistas de SSTR3 (por ejemplo, tales como los divulgados en el documento WO 2009/001836); agonistas del receptor de neuromedina U (por ejemplo, tales como los divulgados en el documento WO 2009/042053, incluyendo, pero sin limitación, neuromedina S (NMS)); moduladores de SCD; antagonistas de GPR-105 (por ejemplo, tales como los divulgados en el documento WO 2009/000087); inhibidores de SGLT (por ejemplo, empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina, remogloflozina, tofogliflozina e ipragliflozina); inhibidores de la acilcoenzima A:diacilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (DGAT-1 y DGAT-2); inhibidores de ácido graso sintasa; inhibidores de la acil coenzima A:monoacilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (MGAT-1 y MGAT-2); agonistas del receptor TGR5 (también conocido como GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131 y M-BAR); inhibidores del transportador de ácidos

biliares ileales; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agonistas de PPAR; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1 B (PTP-1 B); anticuerpos IL-1β, (por ejemplo, gevokizumab y canakinumab); y mesilato de bromocriptina y formulaciones de liberación rápida de los mismos; o con otros fármacos beneficiosos para el tratamiento de las afecciones o trastornos mencionados anteriormente, incluyendo el ácido libre, la base libre, y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los agentes activos anteriores cuando sea químicamente posible.

[0097] Los ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse para tratar trastornos inflamatorios incluyen, pero sin limitación, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, glucocorticoides y hormonas terapéuticas. En realizaciones particulares, para tratar la hidradenitis supurativa (acné inverso), el agente activo adicional puede ser un antibiótico, un esteroide inyectable, una hormona terapéutica, un inhibidor del TNF (por ejemplo, infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab), un analgésico (por ejemplo, codeína, hidrocodona, morfina, pregabalina, gabapentina, triamcinolona intralesional, un corticoesteroide, naproxeno, cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, paracetamol). En otras realizaciones, para tratar una enfermedad inflamatoria intestinal, el agente activo adicional puede ser metotrexato, un inhibidor de TNF, un modulador oral del receptor de esfingosina 1-fosfato (por ejemplo, fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod) o un inhibidor selectivo de JAK (por ejemplo, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib). En algunas realizaciones, para tratar la artrosis, el agente activo adicional puede ser un analgésico (ejemplos enumerados anteriormente). En otras realizaciones, para tratar la artritis gotosa, el agente activo adicional puede ser colchicina, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un glucocorticoide.

EJEMPLOS

Métodos de preparación de los compuestos de la divulgación

[0098] Los compuestos que se describen en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales adecuados, y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Los ejemplos también incluyen métodos para someter a ensayo dichos compuestos en ensayos celulares. Sin embargo, no debe interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos forman el único género considerado en la presente divulgación.

[0099] Los ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente divulgación. Los expertos en la materia comprenderán rápidamente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos

preparativos para preparar estos compuestos. Por ejemplo, en algunos casos, el orden de realización de las etapas de los esquemas de reacción se puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los materiales de partida y los intermedios para los compuestos finales se adquieren, se fabrican a partir de procedimientos conocidos o se ilustran de otro modo. Los ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden ser limitaciones de la divulgación.

[0100] Los datos de RMN se obtuvieron en un instrumento de 300 MHz o 400 MHz en $CDCl_3$, DMSO-d_6 o Metanol-d_4 con los desplazamientos químicos publicados con respecto al patrón de tetrametilsilano. Las señales de resonancia se publican con las siguientes abreviaturas: s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete o solapamiento de resonancias no equivalentes. Las constantes de acoplamiento (*J*) se notifican en hertzios (Hz).

[0101] A lo largo de los esquemas sintéticos y de los ejemplos, pueden usarse abreviaturas y acrónimos con los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

Abreviaturas

Abreviatura	Definición
3AzaPhe4AcPip	Ácido (S)-3-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-aminopropanoico
3Pal	Ácido (2*S*)-2-amino-3-(3-piridil)propanoico
3Pal4Ph4CO2H	Ácido 4-[5-[(2*S*)-2-amino-2-carboxi-etil]-2-piridil]benzoico
3Pal4Ph4CO2H	Ácido (S)-4-(5-(2-amino-2-carboxietil)piridin-2-il)benzoico
4CzIPN	1,2,3,5-Tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenceno
4Pal	Ácido (2*S*)-2-amino-3-(4-piridil)propanoico
4PyridaAla	Ácido (2*S*)-2-amino-3-piridazin-4-il-propanoico
A	l-Alanina
AA	Aminoácido
Ac	Acetilo
ACN o MeCN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
AEF	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-aminoetoxi)fenil)propanoico
AEFC4AcidNMe3	(*S*)-4-((2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-N,N,N-trimetil-4-oxobutan-1-aminio
AEFC6AcidNMe3	(*S*)-6-((2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-N,N,N-trimetil-6-oxohexan-1-aminio
AEFNMe3	(S)-2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)-N,N,N-trimetiletan-1-aminio
AEFPEG1AcidNMe3	(*S*)-2-(3-((2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-3-oxopropoxi)-N,N,N-trimetiletan-1-aminio
AEFPEG2acidNMe3	(*S*)-2-(2-(3-((2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-3-oxopropoxi)etoxi)-N,N,N-trimetiletan-1-aminio
Ala2Oxad1345Me	Ácido (S)-2-amino-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-

Abreviatura	Definición
	il)propanoico
Ala3Oxad1245Me	Ácido (S)-2-amino-3-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico
Ala3Oxad1245MeOMe	Ácido (S)-2-amino-3-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico
AlaPent	Ácido (2*S*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propanoico
AlaTet5	Ácido (*S*)-2-amino-3-(2H-tetrazol-5-il)propanoico
AlaTHP4	Ácido (S)-2-amino-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoico
ASCVD	Enfermedad cardiovascular ateroesclerótica
Asu	Ácido (S)-2-aminooctanodioico
BCP3Ph4CO2H	Ácido (S)-4-(3-(2-amino-2-carboxietil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)benzoico
Bip4CO2H	Ácido 4-[4-[(2*S*)-2-amino-2-carboxi-etil]fenil]benzoico
Bip4CONH2	Ácido (S)-2-amino-3-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoico
Boc	*terc*-Butoxi-carbonilo
Boc_2O	dicarbonato de di-*terc*-butilo
CAN	Nitrato de amonio y cerio(IV)
CANTOS	Estudio de resultados antiinflamatorios sobre la trombosis con canakinumab
Cbz	Carbamato de bencilo
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
Cha	Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-ciclohexilpropanoico
Cit	Ácido (2*S*)-2-amino-5-ureido-pentanoico
COD	1,5-Ciclooctadieno
PRC	Proteína C-reactiva
Cy	Ciclohexano
D	Ácido l-aspártico
Dab	Ácido (2*S*)-2,4-diaminobutanoico
Dap	Ácido (S)-2-amino-3-(carboxiamino)propanoico
dba	Dibencilidenacetona
DCC	*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida
DCC	N,N′-Diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIC	*N,N'*-Diisopropilcarbodiimida
DIEA o DIPEA	*N,N*-Diisopropiletilamina o base de Hunig
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dNMeA	D-N-metil-Alanina
dNMeD	Ácido N-metil-D-aspártico
dP	D-prolina
dPip	Ácido (*R*)-piperidin-2-carboxílico
dProc4NH2	Ácido (2*R*,4*R*)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
dProt4F	Ácido (2R,4S)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico

Abreviatura	Definición
dProt4NH2	Ácido (2R,4S)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
dProt4NH2C6acidNMe3	6-(((3*S*,5*R*)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-N,N,N-trimetil-6-oxohexan-1-aminio
dProt4NHPEG2acidNMe3	2-(2-(3-(((3*S*,5*R*)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-3-oxopropoxi)etoxi)-N,N,N-trimetiletan-1-aminio
dProt4NMe3	(3S,5R)-5-Carboxi-N,N,N-trimetilpirrolidin-3-aminio
dProt4OH	Ácido (2*R*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
dtbbpy	4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo
dtbpf	(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno
E	Ácido l-glutámico
EA	acetato de etilo
EDCI	Clorhidrato de N-[3-(metilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
ESI	ionización por electronebulización
EtOAc	Acetato de etilo
F	l-Fenilalanina
F4SO2NH2	Ácido (S)-2-amino-3-(4-sulfamoilfenil)propanoico
Fmoc	9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilo
Fmoc-OSU	(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo
G	Glicina
h	hora
HATU	3-Óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio o *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-*N*-metilmetanaminio
hCha	Ácido (S)-2-amino-4-ciclohexilbutanoico
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HFpEF	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
hS	l-homoserina
hsCRP	Proteína C reactiva de alta sensibilidad
IPA	Isopropanol
K	l-Lisina
K3CH3NPEG4	(S)-21-Amino-21-carboxi-N,N,N-trimetil-15-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-16-azahenicosan-1-aminio
KPEG2acidNMe3	(*S*)-2-(2-(3-((5-amino-5-carboxipentil)amino)-3-oxopropoxi)etoxi)-N,N,N-trimetiletan-1-aminio
LCMS	Espectrometría de masas - cromatografía de líquidos
LDA	Diisopropilamida de litio
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LED	Diodo emisor de luz
MACE	Eventos cardíacos adversos mayores
MeOH	Metanol
min	Minuto
ml	mililitro
MS	Espectrometría de masas
N	L-Asparagina
NdM	N4,N4-dimetil-L-asparagina

Abreviatura	Definición
NIS	*N*-yodosuccinimida
NMO	*N*-Óxido de *N*-metilmorfolina
NMP	*N*-Metil-2-pirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
NsCl	Cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo
Nva	Ácido (S)-2-aminopentanoico
NvaOMe	Ácido (*S*)-2-amino-5-metoxipentanoico
d.n.	Durante la noche
OMpe	β-metilpentil ester
Orn	l-Ornitina
OrnMe	Ácido (*S*)-2-amino-5-(metilamino)pentanoico
OrnMe3	(S)-4-Amino-4-carboxi-N,N,N-trimetilbutan-1-aminio
OSu	*O*-succinimida
Oxima	Ciano(hidroxiimino)acetato de etilo
P	L-Prolina
Pbf	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo
PDC	Dicromato de piridinio
PE	Éter de petróleo
PfTrpB-7E6	Triptófano sintasa modificada por ingeniería genética de *Pyrococcus furiosus*
Phe3CONH2	Ácido (S)-2-amino-3-(3-carbamoilfenil)propanoico
Phe42Oxad1345Me	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)propanoico
Phe43Oxad1245Me	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico
Phe43Oxad1245MeOEt	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(etoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico
Phe4AcPip	Ácido (S)-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-2-aminopropanoico
Phe4BR4	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoico
Phe4CONH2	Ácido (S)-2-amino-3-(4-carbamoilfenil)propanoico
Phe4COOH	Ácido 4-[(2*S*)-2-amino-2-carboxi-etil]benzoico
Phe4pcCCA	Ácido (S)-2-amino-3-(4-((1s,4R)-4-(terc-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico
Phe4ptCCA	Ácido (S)-2-amino-3-(4-((1r,4S)-4-(terc-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico
PLP	3-hidroxi-2-metil-5-([fosfonooxi]metil)-4-piridinocarboxaldehído o piridoxal 5-fosfato
PPh_3	Trifenilfosfina
Proc4F	Ácido (2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico
Proc4OH	Ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
Prot3Ph3F	Ácido (2*S*,3*R*)-3-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
Prot4Bn3F4F	Ácido (2*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxílico
Prot4Bn4F	Ácido (2*S*,4*R*)-4-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxílico
Prot4CH2Bip	Ácido (2*S*,4*R*)-4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)pirrolidin-2-carboxílico
Prot4CH2Pyrim	Ácido (2*S*,4*R*)-4-(pirimidin-5-ilmetil)pirrolidin-2-carboxílico

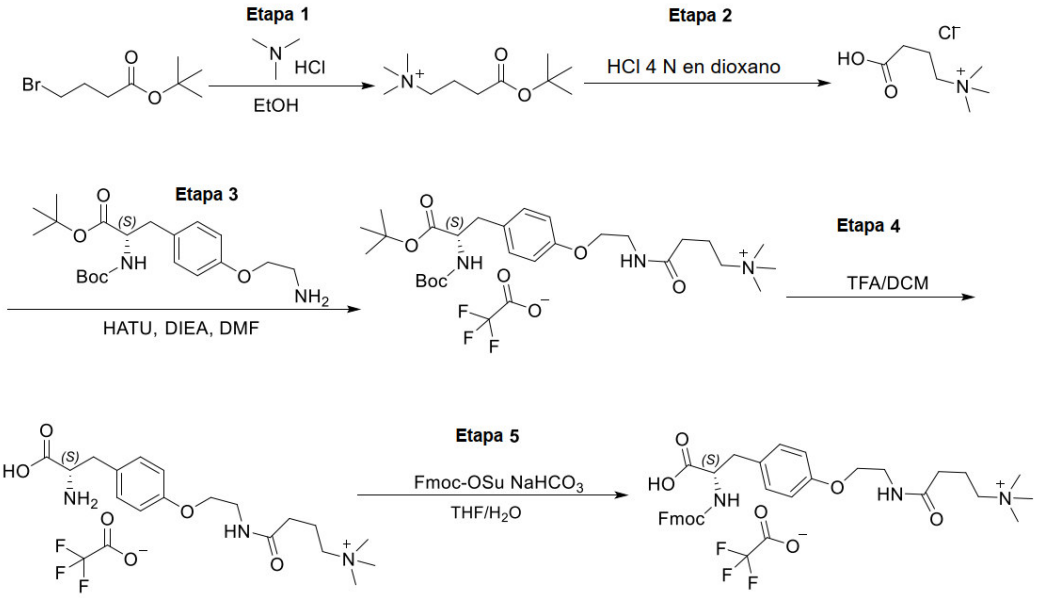
Abreviatura	Definición
Prot4F	Ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico
Prot4NH2	Ácido (2S,4R)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
Prot4OH	Ácido (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
psi	Libra-fuerza por pulgada cuadrada
Py	Piridina
PyAOP	Hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
Pyrim	Ácido (2*S*,4*R*)-4-(4-(pirimidin-5-il)bencil) pirrolidin-2-carboxílico
PyrimAla4Ph4CO2H	Ácido 4-[5-[(2*S*)-2-amino-2-carboxi-etil]pirimidin-2-il]benzoico
Q	l-Glutamina
Qdm	N5,N5-Dimetil-L-glutamina
R	l-Arginine
RP	Fase inversa
rpm	Revoluciones por minuto
TR	Tiempo de retención
ta	Temperatura ambiente
S	l-Serina
sbMe1Nal	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(1-naftil)butanoico
SbMe1Nal3Cl	Ácido (2S,3S)-2-amino-3-(3-cloronaftalen-1-il)butanoico
SbMe1Nal3Me	Ácido (2S,3S)-2-amino-3-(3-metilnaftalen-1-il)butanoico
SbMe1Nal3OMe	Ácido (2S,3S)-2-amino-3-(3-metoxinaftalen-1-il)butanoico
SbMe1Nal8F	Ácido (2S,3S)-2-amino-3-(3-metoxinaftalen-1-il)butanoico
SbMeW4Cl	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)butanoico
SbMeW4F	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)butanoico
SerOMe	O-Metil-L-serina
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
SPPS	Síntesis de péptidos en fase sólida
Su	Succinimida
T	l-treonina
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
tBu	*terc*-Butilo
t-BuOH	*terc*-Butanol
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIS	Triisopropilsilano
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
Trp2Me	Ácido (S)-2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico
Trp6F	Ácido (S)-2-amino-3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propanoico
TyrEtNAc	Ácido (2*S*)-3-[4-(2-acetamidoetoxi)fenil]-2-amino-propanoico
TyrOCOPyrr	Ácido (S)-2-amino-3-(4-((pirrolidin-1-carbonil)oxi)fenil)propanoico
UPLC	Cromatografía de líquidos de ultra alto rendimiento o cromatografía de líquidos de ultra alta presión

Abreviatura	Definición
UV	ultravioleta
V	l-valina
W	l-Triptófano
p	peso
Y	l-tirosina
YFN	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico

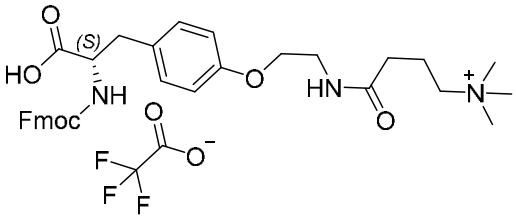
[0102] Los siguientes ejemplos tienen por objeto ser ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes. El contenido de las figuras y todas las referencias, patentes y publicaciones de solicitudes de patente citadas a lo largo de la presente solicitud se incorporan expresamente en el presente documento como referencia.

Síntesis de intermedios:

Esquema de síntesis 1



AEFC4acidNMe3



2,2,2-Trifluoroacetato de (*S*)-4-((2-(4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-4-oxobutan-1-aminio

[0103] Etapa 1: A una solución agitada de 4-bromobutanoato de *terc*-butilo (3 g, 13,45 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (10,28 g, 108 mmol) en EtOH (60 ml) se le añadió $NaHCO_3$ (12,44 g, 148 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM (30 ml). El sólido se separó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(*terc*-butoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetil-4-oxobutan-1-aminio (2 g, 7,91 mmol, rendimiento del 58,8 %) en forma de un aceite incoloro. ESI de MS calculado para $C_{11}H_{24}NO_2^+$ $[M]^+$ 202,18, encontrado 202,20.

[0104] Etapa 2: Una solución agitada de 4-(*terc*-butoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetil-4-oxobutan-1-aminio (2 g, 9,89 mmol) en HCl 4 N en dioxano (50 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 3-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpropan-1-aminio (1,3 g, 8,89 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ESI de MS calculado para $C_7H_{16}NO_2^+$ $[M - Cl]^+$ 146,12, encontrado 146,15.

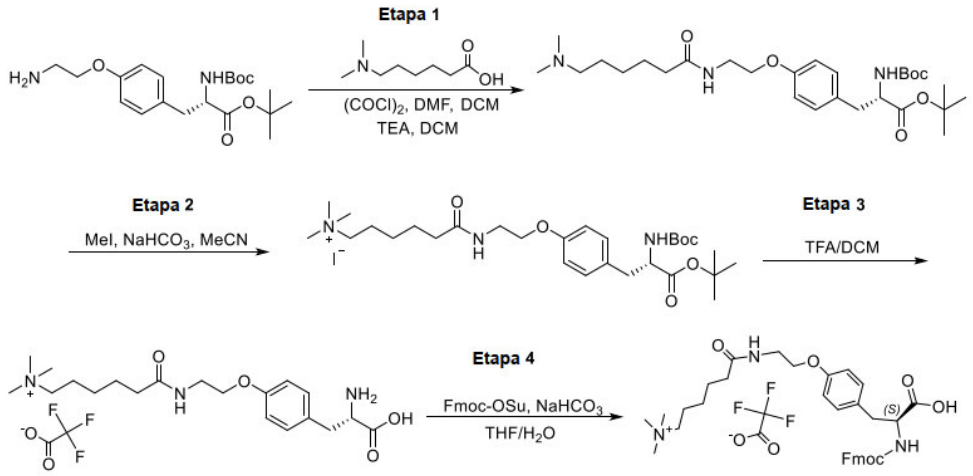
[0105] Etapa 3: A una solución agitada de (*S*)-3-(4-(2-aminoetoxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de *terc*-butilo (5 g, 13,14 mmol) en DMF se le añadieron cloruro de 3-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpropan-1-aminio (5,76 g, 39,4 mmol) y DIEA (8,49 g, 65,7 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió HATU (6,00 g, 15,77 mmol) a la solución y la solución se agitó a 0 °C durante 2 h. La solución se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C^{18}, 330 g, 1 % - 1 % en 5 min, 1 % - 40 % en 25 min, MeCN en agua (TFA al 0,05 %) para proporcionar (*S*)-4-((2-(4-(3-(*terc*-butoxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)fenoxi)etil)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-4-oxobutan-1-aminio en forma de un sólido de color blanquecino. ESI de MS calculado para $C_{27}H_{46}N_3O_6$ $[M - CF_3COO]^+$ 508,34, encontrado 508,25.

[0106] Etapa 4: A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-4-((2-(4-(3-(*terc*-butoxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)fenoxi)etil)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-4-oxobutan-1-aminio (6,4 g, 10,29 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió TFA (120 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-4-((2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-4-oxobutan-1-aminio (4,7 g, 10,10 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{18}H_{30}N_3O_4$ $[M - CF_3COO]^+$ 352,22, encontrado 352,10.

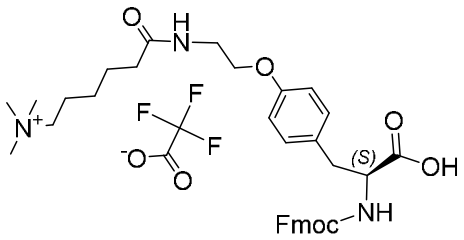
[0107] Etapa 5: A una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-4-((2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-4-oxobutan-1-aminio (6,4 g, 13,75 mmol) en THF (60 ml) y agua (60 ml) se le añadieron $NaHCO_3$ (5,78 g, 68,7 mmol) y Fmoc-OSu (4,64 g,

13,75 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3 con HCl 1 N. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C^{18}, 330 g, 1 % - 1 % en 5 min, 1 % - 50 % en 30 min, MeCN en agua (TFA al 0,05 %) para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-4-((2-(4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-4-oxobutan-1-aminio (4,7434 g, 6,55 mmol, rendimiento del 47,7 %) en forma de un semisólido de color amarillo claro. ESI de MS calculado para $C_{33}H_{40}N_3O_6$ $[M - CF_3COO]^+$ 574,29, encontrado 574,15. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,76 - 7,74 (m, 2H), 7,59 - 7,56 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,16 - 7,14 (m, 2H), 6,84 - 6,81 (m, 2H), 4,38 - 4,12 (m, 4H), 3,98 - 3,95 (m, 2H), 3,52 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 10H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,30 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 2H).

Esquema de síntesis 2



AEFC6acidNMe3



Trifluoroacetato de (S)-6-((2-(4-(2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-N,N,N-trimetil-6-oxohexan-1-aminio

[0108] Etapa 1: A una mezcla agitada de ácido 6-(dimetilamino)hexanoico (2 g, 12,56 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió *N*,*N*-dimetilformamida (0,092 g, 1,256 mmol) a 25 °C, después se añadió la solución de dicloruro de oxalilo (4,78 g, 37,7 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 30 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 6-(dimetilamino)hexanoílo en bruto (2,232 g, 12,56 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se disolvió en DCM (7 ml). A la mezcla agitada de propanoato de (*S*)-3-(4-(2-aminoetoxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de *terc*-butilo (4,34 g, 11,42 mmol) en DCM (13 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (5,78 g, 57,1 mmol) y la solución de cloruro de 6-(dimetilamino)hexanoílo (2,232 g, 12,56 mmol) en DCM (7 ml). Después, la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 25 °C, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0 ~ 30 % de MeOH (NH_4OH al 1 %) en DCM y las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron al vacío para obtener (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(6-(dimetilamino)hexanamido)etoxi)fenil)propanoato de *terc*-butilo (1,7 g, 3,26 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanco claro. ESI de MS calculado para $C_{28}H_{48}N_3O_6$ $[M + H]^+$ 522,35, encontrado 522,30.

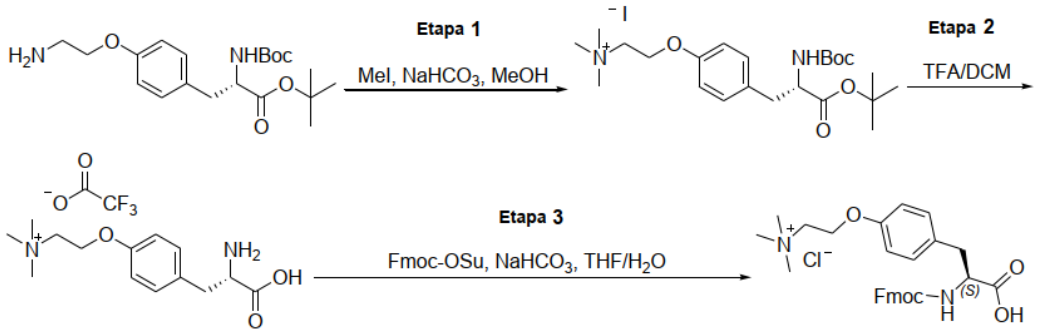
[0109] Etapa 2: A una mezcla agitada de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(6-(dimetilamino)hexanamido)etoxi)fenil)propanoato de *terc*-butilo (1,7 g, 3,26 mmol) en MeCN (17 ml) se le añadieron $NaHCO_3$ (2,74 g, 32,6 mmol) y MeI (1,019 ml, 16,29 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. El sólido se separó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar yoduro de (*S*)-6-((2-(4-(3-(*terc*-butoxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)fenoxi)etil)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio en bruto (2,163 g, 3,26 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{29}H_{50}IN_3O_6$ $[M - I]^+$ 536,37, encontrado 536,35.

[0110] Etapa 3: A una mezcla agitada de yoduro de (*S*)-6-((2-(4-(3-(*terc*-butoxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)fenoxi)etil)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio (2,163 g, 3,26 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (10 ml, 130 mmol) a 25 °C. Después, la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 25 °C, se concentró a presión reducida para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-6-((2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio en bruto (1,609 g, 3,26 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{22}H_{34}F_3N_3O_6$ $[M – CF_3COO]^+$ 380,25, encontrado 380,15.

[0111] Etapa 4: A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-6-((2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio (1,609 g, 3,26 mmol) en

THF (8 ml) y agua (8 ml) se le añadieron $NaHCO_3$ (1,369 g, 16,30 mmol) y Fmoc-Osu (1,002 g, 2,93 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después, el pH se ajustó a 3 con HCl 1 M. La mezcla resultante se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C^{18} (120 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: ACN; (Gradiente: retención en el 5 % de B durante 5 min, hasta el 38 % de B en 30 min, retención en el 38 % de B durante 2,6 min; hasta el 95 % de B en 2 min, retención en el 95 % de B durante 5 min); Caudal: 60 ml/min; Detector: UV 210 nm; TR = 31 min. Las fracciones que contenían producto se recogieron y evaporaron al vacío para proporcionar trifluoroacetato de (*S*)-6-((2-(4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio (1,12 g, 1,591 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de sólido de color blanco. ESI de MS calculado para $C_{37}H_{44}F_3N_3O_8$ $[M – CF_3COO]^+$ 602,32, encontrado 602,25. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 6,84 - 6,82 (m, 2H), 4,35 - 4,14 (m, 4H), 3,97 - 3,95 (m, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 3,31 - 3,04 (m, 12H), 2,88 - 2,86 (m, 1H), 2,24 - 2,20 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 4H), 1,34 - 1,32 (m, 2H). RMN de ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ -77,401.

Esquema de síntesis 3



AEFNMe3

Cloruro de (*S*)-2-(4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-carboxietil)fenoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio

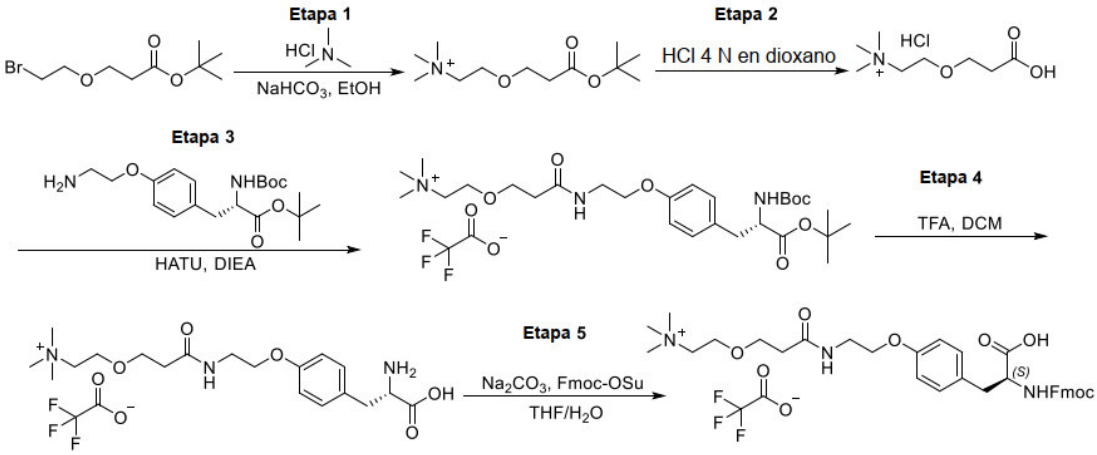
[0112] Etapa 1: A una solución agitada de (*S*)-3-(4-(2-aminoetoxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de *terc*-butilo (7,5 g, 17,74 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadieron MeI (12,59 g, 89 mmol) y $NaHCO_3$ (7,45 g, 89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se separó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar yoduro de (*S*)-2-(4-(3-(*terc*-butoxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)fenoxi)-*N*,*N*,*N*-

trimetiletilan-1-aminio (10 g, 16,35 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ESI de MS calculado para $C_{23}H_{39}N_2O_5$ $[M - I]^+$ 423,29, encontrado 423,15.

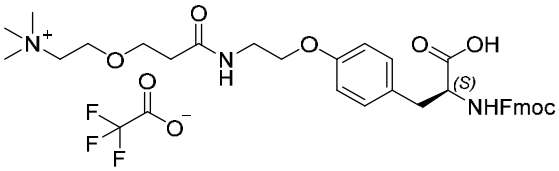
[0113] Etapa 2: A una solución agitada de yoduro de (*S*)-2-(4-(3-(*terc*-butoxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)fenoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletilan-1-aminio (10 g, 18,17 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (40 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (7 g, 14,72 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{14}H_{23}N_2O_3$ $[M – CF_3COO]^+$ 267,17, encontrado 267,05.

[0114] Etapa 3: A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletilan-1-aminio (8 g, 21,03 mmol) en THF (80 ml) y agua (80 ml) se le añadieron Fmoc-OSu (7,09 g, 21,03 mmol) y $NaHCO_3$ (5,30 g, 63,1 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El pH de la solución se ajustó a 3 con HCl 6 N. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C^{18} de 330 g, 2 % - 2 % en 5 min, 2 % - 40 % en 30 min, 98 % - 98 % en 5 min, MeCN en agua (2 mmol de HCl), TR = 35 min para proporcionar cloruro de (*S*)-2-(4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-carboxietil)fenoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletilan-1-aminio (5,3489 g, 9,98 mmol, rendimiento del 47,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ESI de MS calculado para $C_{29}H_{33}N_2O_5$ $[M - Cl]^+$ 489,24, encontrado 489,25. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (a, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 3H), 7,67 - 7,65 (m, 2H), 7,44 - 7,24 (m, 4H), 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,41 - 4,40 (m, 2H), 4,24 - 4,10 (m, 4H), 3,79 - 3,76 (m, 2H), 3,17 (s, 9H), 3,08 - 3,06 (m, 1H), 2,86 - 2,78 (m, 1H).

Esquema de síntesis 4



AEFPEG1acidNMe3



2,2,2-Trifluoroacetato de (*S*)-2-(3-((2-(4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-3-oxopropoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio

[0115] Etapa 1: A una solución agitada de 3-(2-bromoetoxi)propanoato de *terc*-butilo (2,5 g, 9,88 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (9,44 g, 99 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió $NaHCO_3$ (12,44 g, 148 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM (30 ml). El sólido se separó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (4,2 g, 9,04 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite incoloro. ESI de MS calculado para $C_{12}H_{26}NO_3$ $[M]^+$ 232,19, encontrado 232,10.

[0116] Etapa 2: La solución de 2-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (4,2 g, 9,04 mmol) en HCl 4 N/dioxano (50 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 2-(2-carboxietoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (3,8 g, 7,18 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ESI de MS calculado para $C_8H_{18}NO_3$ $[M - Cl]^+$ 176,13, encontrado 176,15.

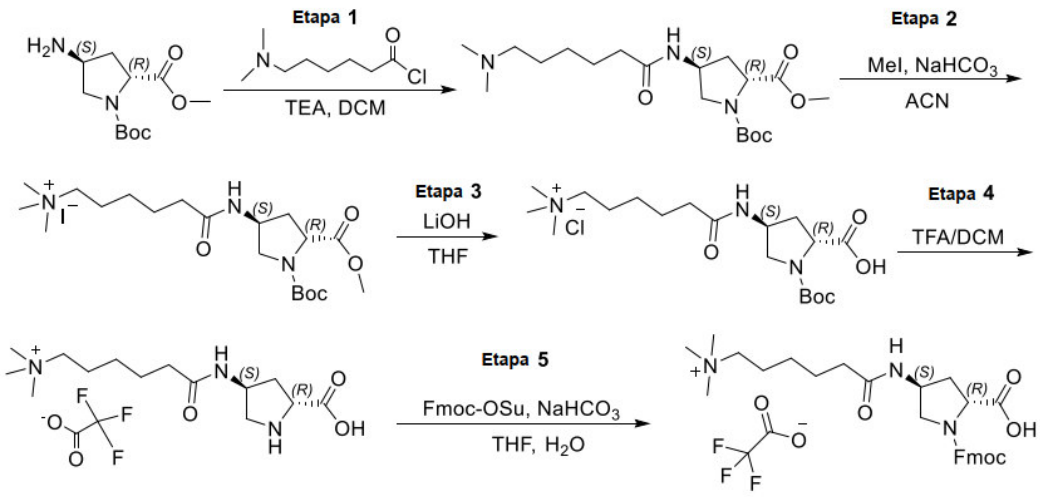
[0117] Etapa 3: A una solución agitada de cloruro de 2-(2-carboxietoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletilan-1-aminio (5,01 g, 9,46 mmol) y DIEA (6,89 ml, 39,4 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió HATU (3,60 g, 9,46 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 25 °C durante 10 min. Se

añadió (*S*)-3-(4-(2-aminoetoxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de *terc*-butilo (3 g, 7,88 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C^{18}, 330 g, 1 % - 1 % en 5 min, 1 % - 37 % en 25 min, MeCN en agua (0,05 %) para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-2-(3-((2-(4-(3-(*terc*-butoxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)fenoxi)etil)amino)-3-oxopropoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (5 g, 7,29 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ESI de MS calculado para $C_{28}H_{48}N_3O_7$ $[M - CF_3COO]^+$ 538,35, encontrado 538,25.

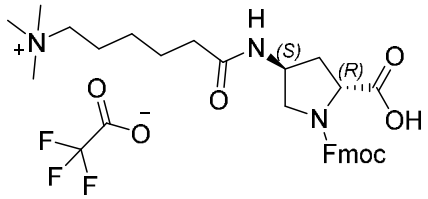
[0118] Etapa 4: A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-2-(3-((2-(4-(3-(*terc*-butoxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)fenoxi)etil)amino)-3-oxopropoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (5 g, 7,29 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (40 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S)*-2-(3-((2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-3-oxopropoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (3,7 g, 6,72 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{19}H_{32}N_3O_5$ $[M - CF_3COO]^+$ 382,23, encontrado 382,15.

[0119] Etapa 5: A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-2-(3-((2-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-3-oxopropoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (3,7 g, 6,72 mmol) y Na_2CO_3 (2,137 g, 20,16 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml) se le añadió Fmoc-OSu (2,267 g, 6,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El pH se ajustó a 3 con HCl 1 N y la solución se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C^{18}, 330 g, 1 % - 1 % en 5 min, 1 % - 37 % en 30 min, MeCN en agua (TFA al 0,05 %) para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-2-(3-((2-(4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-carboxietil)fenoxi)etil)amino)-3-oxopropoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletilan-1-aminio (4,8452 g, 6,62 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ESI de MS calculado para $C_{34}H_{42}N_3O_7$ $[M - CF_3COO]^+$ 604,30, encontrado 604,25. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,74 - 7,72 (m, 3H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,18 (m, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 4H), 3,94 - 3,91 (m, 2H), 3,78 - 3,77 (m, 2H), 3,68 - 3,65 (m, 2H), 3,49 - 3,47 (m, 2H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 3,04 (s, 9H), 3,00 - 2,99 (m, 1H), 2,83 - 2,81 (m, 1H), 2,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H). RMN ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74,41.

Esquema de síntesis 5



dProt4NH2C6acidNMe3



2,2,2-Trifluoroacetato de 6-(((3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio

[0120] Etapa 1: A la mezcla agitada de (2*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (4,61 g, 18,85 mmol) en DCM (13 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (9,54 g, 94 mmol) y la solución de cloruro de 6-(dimetilamino)hexanoílo (3,35 g, 18,85 mmol) en DCM (7 ml). Después de agitar durante 2 h a 25 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0 ~ 30 % de MeOH (NH_4OH al 1 %) en DCM. Las fracciones que contenían producto se recogieron y evaporaron al vacío para obtener (2*R*,4*S*)-4-(6-(dimetilamino)hexanamido)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (2,4 g, 4,98 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanco claro. ESI de MS calculado para $C_{19}H_{36}N_3O_5$ $[M + H]^+$ 386,26, encontrado 386,35.

[0121] Etapa 2: A una mezcla agitada de (2*R*,4*S*)-4-(6-(dimetilamino)hexanamido)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (2,4 g, 6,23 mmol) y $NaHCO_3$ (7,84 g, 93 mmol) en ACN (50 ml) se le añadió MeI (8,84 g, 62,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 25 °C durante 16 h, el sólido se separó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar yoduro de 6-(((3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio (3,28 g, 5,60 mmol,

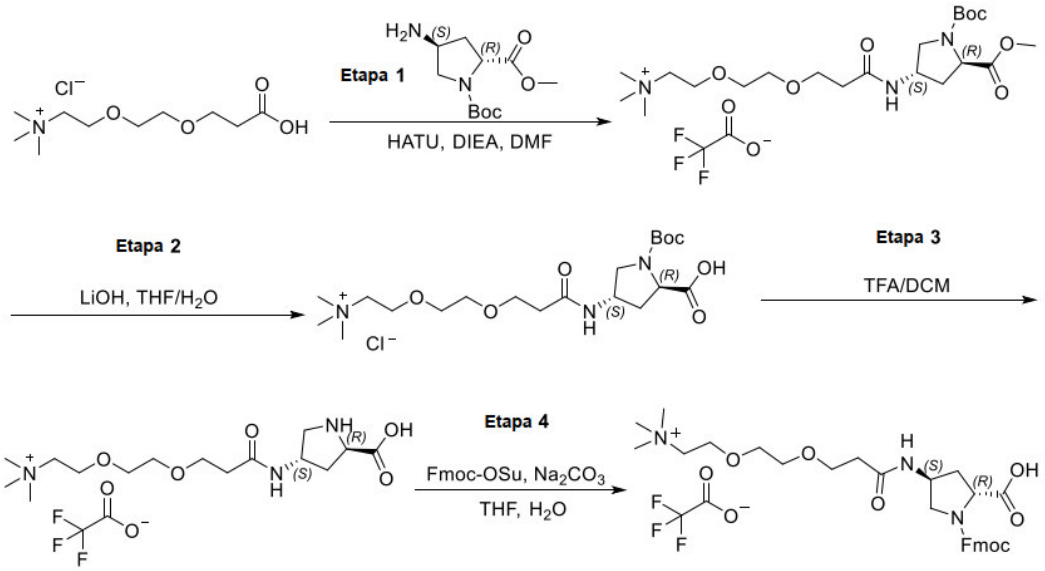
rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ESI de MS calculado para $C_{20}H_{38}IN_3O_5$ [M - I]$^+$ 400,28, encontrado 400,35.

[0122] Etapa 3: A una solución agitada de yoduro de 6-(((3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio (3,28 g, 5,60 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LiOH (16,79 ml, 16,79 mmol, 1 N en agua) a temperatura ambiente. Después de agitar a 25 °C durante 1 h, el pH se ajustó a 6 con HCl 1 N. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 6-(((3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio (2,36 g, 5,03 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{19}H_{36}ClN_3O_5$ [M - Cl]$^+$ 386,26, encontrado 386,35.

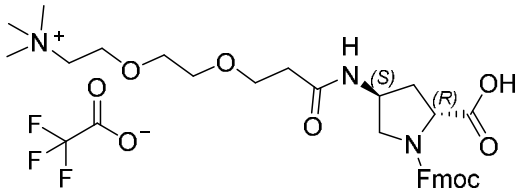
[0123] Etapa 4: A una solución agitada de cloruro de 6-(((3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio (2,36 g, 5,03 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h, después se concentró a presión reducida para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(((3*S*,5*R*)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio (2,01 g, 4,53 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{16}H_{28}F_3N_3O_5$ [M - CF_3COO]$^+$ 286,21, encontrado 286,15.

[0124] Etapa 5: A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(((3*S*,5*R*)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio (2,01 g, 5,03 mmol) y $NaHCO_3$ (1,268 g, 15,10 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,698 g, 5,03 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 25 °C durante 16 h, el pH se ajustó a 3 con HCl 1 N y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH (1:1, 50 ml), el sólido se separó mediante filtración y el filtrado se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C^{18}, 330 g, 2 % - 2 % en 8 min, 2 % - 35 % en 30 min, 35 % - 95 % en 10 min, 95 % - 95 % en 8 min, MeCN en agua (TFA al 0,05 %) para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(((3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-6-oxohexan-1-aminio (2,85 g, 4,49 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ESI de MS calculado para $C_{31}H_{38}F_3N_3O_7$ [M - CF_3COO]$^+$ 508,28, encontrado 508,25. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 2H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 4,32 - 4,15 (m, 5H), 3,68 - 3,55 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 3H), 3,03 (s, 9H), 2,19 - 2,08 (m, 4H), 1,69 - 1,53 (m, 4H), 1,27 - 1,22 (m, 2H). RMN ^{19}F-RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ 74,261.

Esquema de síntesis 6



dProt4NHPEG2acidNMe3



2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(2-(3-(((3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-3-oxopropoxi)etoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio

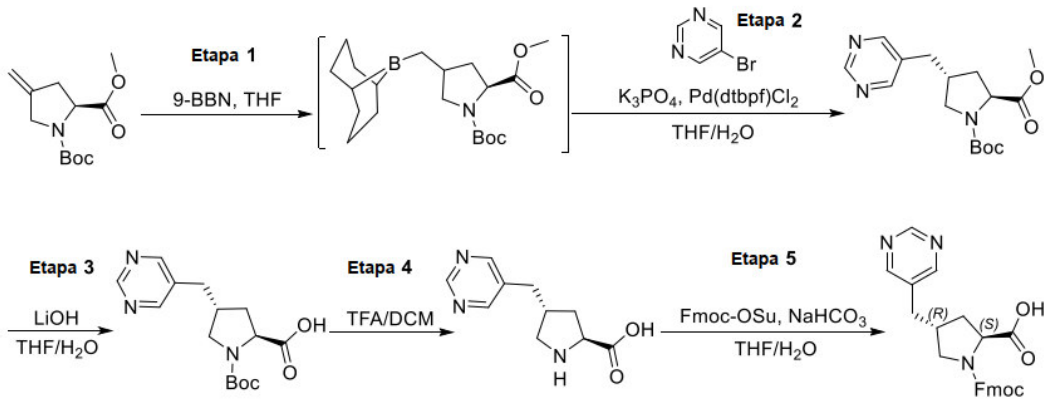
[0125] Etapa 1: A una solución agitada de cloruro de 2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletilan-1-aminio (2,64 g, 10,32 mmol) en DMF (40 ml) se le añadieron DIEA (1,501 ml, 8,60 mmol) y HATU (3,27 g, 8,60 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. Después se añadió (2*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (2,1 g, 8,60 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C^{18}, 330 g, 2 % - 2 % en 5 min, 2 % - 30 % en 20 min, 98 % - 98 % en 5 min, MeCN en agua (TFA al 0,05 %), TR = 35 min para proporcionar ácido 2,2,2-trifluoroacético, sal de 2-(2-(3-(((3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)-3-oxopropoxi)etoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (4,4 g, 7,46 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. ESI de MS calculado para $C_{21}H_{40}N_3O_7$ $[M - CF_3COO]^+$ 446,29, encontrado 446,35.

[0126] Etapa 2: A una solución agitada de ácido 2,2,2-trifluoroacético, sal de 2-(2-(3-(((3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)-3-oxopropoxi)etoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (4,4 g, 7,85 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LiOH (23,55 ml, 23,55 mmol, 1 N en agua) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. El pH se ajustó a 3 con HCl 1 N y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 2-(2-(3-(((3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-3-oxopropoxi)etoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (3,7 g, 7,12 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{20}H_{38}N_3O_7$ $[M – Cl]^+$ 432,27, encontrado 432,35.

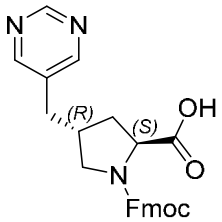
[0127] Etapa 3: A una solución agitada de cloruro de 2-(2-(3-(((3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-3-oxopropoxi)etoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (3,7 g, 7,12 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió TFA (20 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 25 °C durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2-(3-(((3*S*,5*R*)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-3-oxopropoxi)etoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio 2,2,2-trifluoroacetato (3,2 g, 6,47 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{15}H_{30}N_3O_5$ $[M – CF_3COO]^+$ 332,22, encontrado 332,25.

[0128] Etapa 4: A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-(3-(((3*S*,5*R*)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-3-oxopropoxi)etoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (3,8 g, 7,68 mmol) en THF (30 ml) y agua (30 ml) se le añadieron Na_2CO_3 (2,441 g, 23,03 mmol) y Fmoc-OSu (2,59 g, 7,68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El pH se ajustó a 3 con HCl 6 N y la solución se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C^{18} de 330 g, 2 % - 2 % en 5 min, 2 % - 30 % en 20 min, 98 % - 98 % en 5 min, MeCN en agua (TFA al 0,05 %), TR = 25 min para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-(3-(((3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-3-oxopropoxi)etoxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (4,1824 g, 6,14 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un semisólido de color incoloro. ESI de MS calculado para $C_{30}H_{40}N_3O_7$ $[M – CF_3COO]^+$ 554,29, encontrado 554,20. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 - 8,23 (m, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 4H), 4,48 - 4,23 (m, 4H), 4,16 - 4,15 (m, 1H), 3,83 - 3,82 (m, 2H), 3,67 - 3,51 (m, 9H), 3,27 - 3,25 (m, 1H), 3,09 (s, 9H), 2,36 - 2,32 (m, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 2H).

<u>Esquema de síntesis 7</u>



Prot4CH2Pyrim



Ácido (2*S*,4*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(pirimidin-5-ilmetil)pirrolidin-2-carboxílico

[0129] Etapa 1: La solución de (*S*)-4-metilenpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (2,41 g, 9,99 mmol) y 9-BBN (80 ml, 40,0 mmol, 0,5 N en THF) se agitó a 40 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se usó para la siguiente etapa directamente. ESI de MS calculado para $C_{12}H_{21}BNO_6$ [M - C_8H_{14} + H_2O_2 - H]$^-$ 286,15, encontrado 286,25.

[0130] Etapa 2: A la solución de (2*S*)-4-(((1*R*,5*R*)-9-borabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)metil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (14,5 g, 31,9 mmol) en THF (320 ml) se le añadió K_3PO_4 (96 ml, 96 mmol, 1 N en agua) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadieron 5-bromopirimidina (5,08 g, 31,9 mmol) y $PdCl_2$(dtbpf) (2,081 g, 3,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EA al 0 - 90 % en PE para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se separó mediante SFC con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IG, 3 * 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: IPA: MeCN = 1: 1 (NH_3 2 M al 0,1 %-MeOH); Caudal: 100 ml/min; Gradiente: 40 % de B isocrático; Temperatura de la columna (°C): 35; Contrapresión (MPa (bar)): 10 (100);

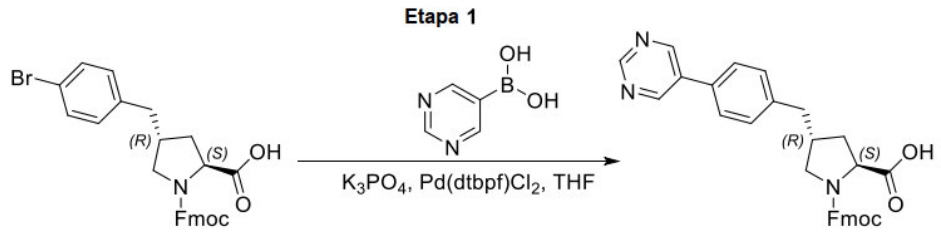
Longitud de onda: 220 nm; TR1 (min): 8,93; TR2 (min): 11,32; Disolvente de muestra: MeOH (NH_3 2 M al 0,1 %-MeOH); Volumen de inyección: 3,8 ml; Número de ejecuciones: 5. Las fracciones a 8,93 min se recogieron y concentraron a presión reducida para proporcionar (2*S*,4*R*)-4-(pirimidin-5-ilmetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (4,3 g, 12,71 mmol, rendimiento al 40 %) en forma de un aceite de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{16}H_{23}N_3O_4$ $[M - Boc]^+$ 222,17, encontrado 222,15. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 2H), 4,39 - 4,12 (m, 1H), 3,83 - 3,63 (m, 4H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,83 - 2,53 (m, 3H), 2,14 - 1,88 (m, 2H), 1,44 - 1,42 (m, 9H).

[0131] Etapa 3: A una solución agitada de (2*S*,4*R*)-4-(pirimidin-5-ilmetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (4,3 g, 13,38 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LiOH (40,1 ml, 40,1 mmol, 1 N en agua) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 25 °C durante 2 h. El pH de la solución se ajustó a 3 con HCl 1 N y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(pirimidin-5-ilmetil)pirrolidin-2-carboxílico (4,1 g, 12,67 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{15}H_{20}N_3O_4$ $[M - H]^-$ 306,15, encontrado 306,15.

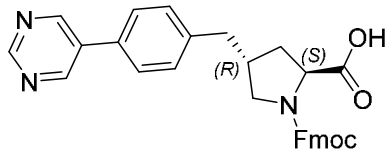
[0132] Etapa 4: A una solución agitada de ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(pirimidin-5-ilmetil)pirrolidin-2-carboxílico (4,1 g, 12,67 mmol) en DCM (90 ml) se le añadió TFA (30 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 25 °C durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2*S*,4*R*)-4-(pirimidin-5-ilmetil)pirrolidin-2-carboxílico (2,6 g, 11,29 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{10}H_{14}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 208,10, encontrado 208,15.

[0133] Etapa 5: A una solución agitada de ácido (2*S*,4*R*)-4-(pirimidin-5-ilmetil)pirrolidin-2-carboxílico (2,6 g, 12,55 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml) se le añadieron Fmoc-OSu (3,81 g, 11,29 mmol) y $NaHCO_3$ (5,27 g, 62,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El pH de la mezcla se ajustó a 3 con HCl 1 N y la solución se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C^{18} de 330 g, 5 % - 5 % en 5 min, 5 % - 40 % en 25 min, 98 % - 98 % en 5 min, MeCN en agua (TFA al 0,05 %), TR = 30 min para proporcionar ácido (2*S*,4*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(pirimidin-5-ilmetil)pirrolidin-2-carboxílico (5,0 g, 11,53 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ESI de MS calculado para $C_{25}H_{24}N_3O_4$ $[M + H]^+$ 430,17, encontrada 430,10; RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 4H), 4,42 - 4,31 (m, 3H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,18 - 3,00 (m, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 2H), 2,68 - 2,66 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 2H).

Esquema de síntesis 9



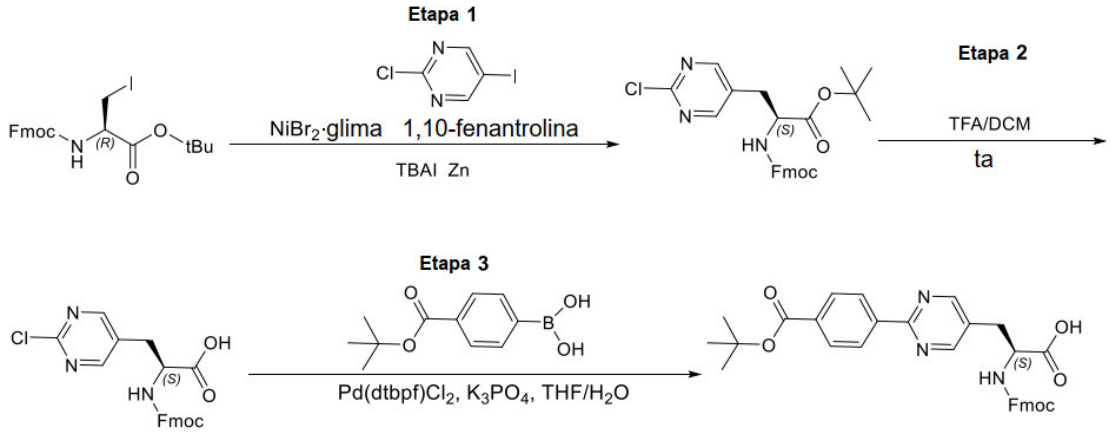
Pyrim



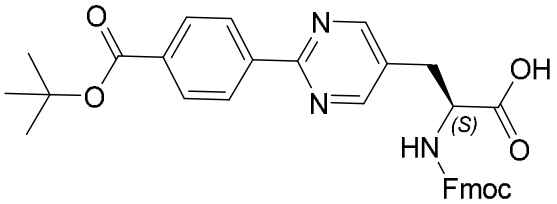
Ácido (2*S*,4*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(4-(pirimidin-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxílico

[0134] Etapa 1: A una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(4-bromobencil)pirrolidin-2-carboxílico (1,2 g, 2,370 mmol) en agua (10 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron ácido pirimidin-5-ilborónico (0,294 g, 2,370 mmol), K_3PO_4 (1,509 g, 7,11 mmol) y Pd(dtbpf)Cl_2 (0,232 g, 0,355 mmol) en atmósfera de argón a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h, después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante Rp-Ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Columna de gel C^{18} (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,01 %); Fase móvil B: MeCN; (Gradiente: retención en el 0 % de B durante 5 min, hasta el 52 % de B en 35 min, retención en el 52 % de B durante 3 min; hasta el 95 % de B en 2 min, retención en el 95 % de B durante 10 min); Caudal: 60 ml/min; Detector: UV 254 y 210 nm; TR: 35 min. Las fracciones que contenían producto se recogieron y se roto-evaporaron al vacío para proporcionar ácido (2*S*,4*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(4-(pirimidin-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxílico (629 mg, 1,244 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{31}H_{28}N_3O_4$ $[M + H]^+$ 506,20, encontrado 506,15. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 9,11 - 9,04 (m, 3H), 7,78 - 7,76 (m, 2H), 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,41 - 7,25 (m, 6H), 4,38 - 4,19 (m, 4H), 3,69 - 3,54 (m, 1H), 3,29 - 3,08 (m, 1H), 2,79 - 2,66 (m, 3H), 2,19 - 1,95 (m, 2H).

Esquema de síntesis 9



PyrimAla4Ph4CO2H



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)pirimidin-5-il)propanoico

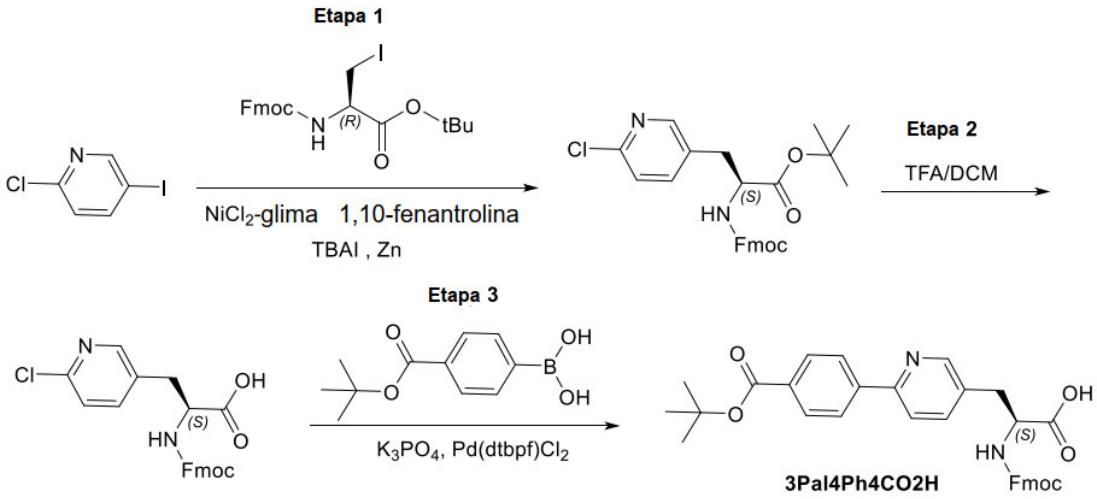
[0135] Etapa 1: A una solución agitada de $NiBr_2$-glima (0,951 g, 2,432 mmol) en DMA (100 ml) se le añadió 1,10-fenantrolina (0,527 g, 2,432 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente, a la que se le añadieron 2-cloro-5-yodopirimidina (5,85 g, 24,32 mmol), (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de *terc*-butilo (6 g, 12,16 mmol), TBAI (4,66 g, 12,16 mmol) y cinc (1,590 g, 24,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h, después se inactivó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EA (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0 - 20 % de EA en PE para proporcionar (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-cloropirimidin-5-il)propanoato de *terc*-butilo (4 g, 8,35 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ESI de MS calculado para $C_{26}H_{27}ClN_3O_4$ $[M + H]^+$ 480,16, encontrado 480,25.

[0136] Etapa 2: A una solución agitada de (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-cloropirimidin-5-il)propanoato de *terc*-butilo (6 g, 12,50 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió TFA (30 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 25 °C durante 3 h y después se

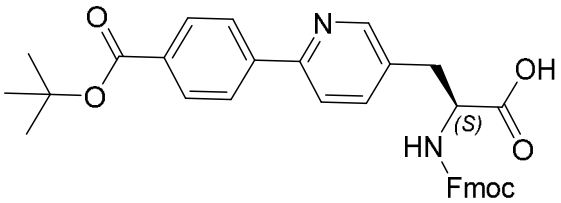
concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: C^{18} ultrarrápida (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: ACN; (Gradiente: retención en el 5 % de B durante 5 min, hasta el 30 % de B en 15 min, retención en el 30 % de B durante 5 min; hasta el 95 % de B en 20 min, retención en el 95 % de B durante 10 min); Caudal: 90 ml/min; Detector: UV 210 nm; TR = 40 min. Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron al vacío para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-cloropirimidin-5-il)propanoico (2,56 g, 6,04 mmol, rendimiento del 51 %) en forma de un aceite de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{22}H_{19}ClN_3O_4$ $[M + H]^+$ 424,10, encontrado 424,15.

[0137] Etapa 3: A una mezcla agitada de ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-cloropirimidin-5-il)propanoico (2,56 g, 6,04 mmol), ácido (4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)borónico (1,609 g, 7,25 mmol) y K_3PO_4 (6,41 g, 30,2 mmol) en agua (20 ml) y dioxano (20 ml) se le añadió Pd(dtbpf)Cl_2 (0,590 g, 0,906 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: C^{18} ultrarrápida (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: ACN; (Gradiente: retención en el 5 % de B durante 5 min, hasta el 30 % de B en 15 min, retención en el 30 % de B durante 5 min; hasta el 95 % de B en 20 min, retención en el 95 % de B durante 10 min); Caudal: 90 ml/min; Detector: UV 210 nm; TR = 40 min. Las fracciones que contenían producto se recogieron y evaporaron al vacío para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)pirimidin-5-il)propanoico (2,5629 g, 4,53 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color amarillo. ESI de MS calculado para $C_{33}H_{32}N_3O_6$ $[M + H]^+$ 566,22, encontrado 566,40. ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 2H), 8,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,66 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,15 (m, 4H), 4,62 - 4,44 (m, 1H), 4,38 - 4,20 (m, 2H), 4,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 1H), 3,11 - 2,97 (m, 1H), 1,62 (s, 9H).

Esquema de síntesis 10



3Pal4Ph4CO2H



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)piridin-3-il)propanoico

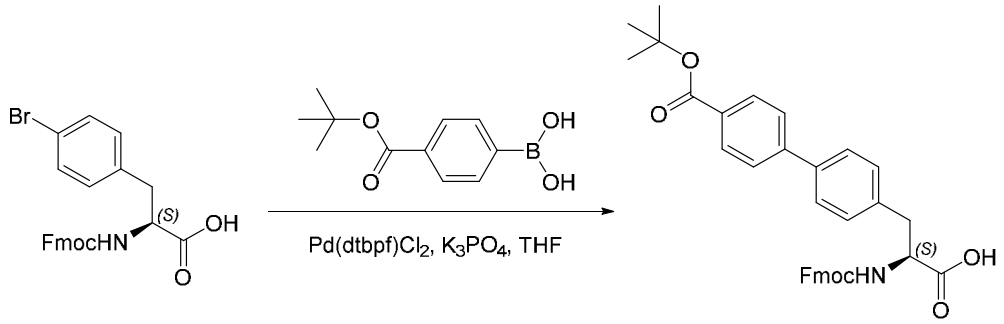
[0138] Etapa 1: A una solución agitada de $NiCl_2$-glima (0,918 g, 4,18 mmol) en DMA (100 ml) se le añadió 1,10-fenantrolina (0,905 g, 4,18 mmol) a ta en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadieron 2-cloro-5-yodopiridina (5 g, 20,88 mmol), (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de *terc*-butilo (12,36 g, 25,06 mmol), TBAI (8,01 g, 20,88 mmol) y Zn (2,73 g, 41,8 mmol) a la mezcla anterior a ta y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0 - 30 % de EtOAc en PE para proporcionar (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-cloropiridin-3-il)propanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{27}H_{28}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$ 479,17, encontrado 479,20.

[0139] Etapa 2: A una solución agitada de (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-cloropiridin-3-il)propanoato de *terc*-butilo (5 g, 10,48 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (10 ml) a ta. La solución se agitó a 25 °C durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones:

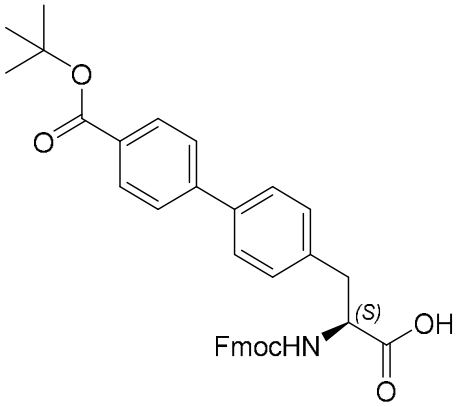
Columna: C^{18} ultrarrápida (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: ACN; (Gradiente: retención en el 5 % de B durante 5 min, hasta el 30 % de B en 15 min, retención en el 30 % de B durante 5 min; hasta el 95 % de B en 20 min, retención en el 95 % de B durante 10 min); Caudal: 90 ml/min; Detector: UV 210 nm; TR = 40 min. Las fracciones que contenían producto se recogieron y evaporaron al vacío para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-cloropiridin-3-il)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{23}H_{20}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$ 423,10, encontrado 423,10.

[0140] Etapa 3: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-cloropiridin-3-il)propanoico (3 g, 7,09 mmol) en THF (25 ml) y agua (5 ml) se le añadieron ácido (4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)borónico (1,890 g, 8,51 mmol) y K_3PO_4 (7,53 g, 35,5 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 10 min. Se añadió $Pd(dtbpf)Cl_2$ (0,694 g, 1,064 mmol) a la solución y después la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta y se interrumpió con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: C^{18} ultrarrápida (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: ACN; (Gradiente: retención en el 5 % de B durante 5 min, hasta el 60 % de B en 15 min, retención en el 60 % de B durante 15 min; hasta el 95 % de B en 10 min, retención en el 95 % de B durante 10 min); Caudal: 90 ml/min; Detector: UV 210 nm; TR = 55 min. Las fracciones que contenían producto se recogieron y evaporaron al vacío para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)piridin-3-il)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{34}H_{33}N_2O_6$ $[M + H]^+$ 565,23, encontrada 565,15; RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 3H), 7,99 - 7,92 (m, 3H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,59 - 7,56 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 4,60 - 4,56 (m, 1H), 4,29 - 4,27 (m, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 1H), 3,45 - 3,41 (m, 1H), 3,14 - 3,10 (m, 1H), 1,62 (s, 9H).

Esquema de síntesis 11



Bip4CO2H

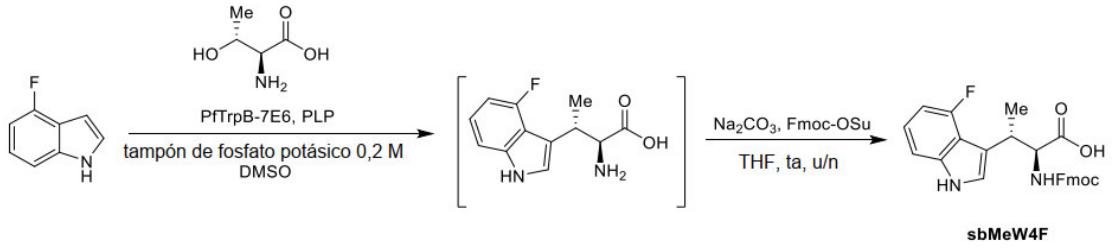


Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4'-(terc-butoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoico

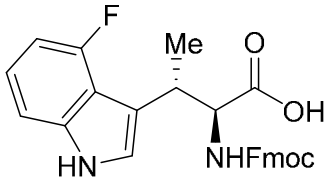
[0141] Se burbujeó gas argón a través de una mezcla de ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-bromofenil)propanoico (6 g, 12,87 mmol), ácido (4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)borónico (4,29 g, 19,30 mmol) y K_3PO_4 (8,19 g, 38,6 mmol) en THF (40 ml) durante 10 min, después se añadió [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,839 g, 1,287 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h, se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 80 ml), salmuera (2 x 40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con gradiente del 0 % - 50 % de EtOAc en PE. Las fracciones que contenían producto se recogieron y se *roto*-evaporaron al vacío. El residuo se purificó de nuevo mediante combi-Flash con las siguientes condiciones: Columna: Columna: Columna de gel C18 (330 g), 20-35 µm; Fase móvil A: TFA ac. al 0,5 %; Fase móvil B: MeCN; (Gradiente: retención en el 0 % de B durante 10 min, hasta el 62,3 % de B en 25 min, retención en el 62,3 % de B durante 6,2 min; hasta el 95 % de B en 2 min, retención en el 95 % de B durante 10 min); Caudal: 90 ml/min; Detector: UV 254 y 210 nm; TR: 32,32 min. Las fracciones que contenían producto se recogieron y se concentraron a presión reducida para producir ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4'-(*terc*-

butoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{35}H_{34}NO_6$ $[M + 1]^+$ 564,23, encontrado 564,15. RMN ^{1}H (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7,97 - 7,95 (m, 2H), 7,78 - 7,76 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 6H), 7,38 - 7,21 (m, 2H), 4,51 - 4,11 (m, 4H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 1,61 (s, 9H).

Esquema de síntesis 12



sbMeW4F



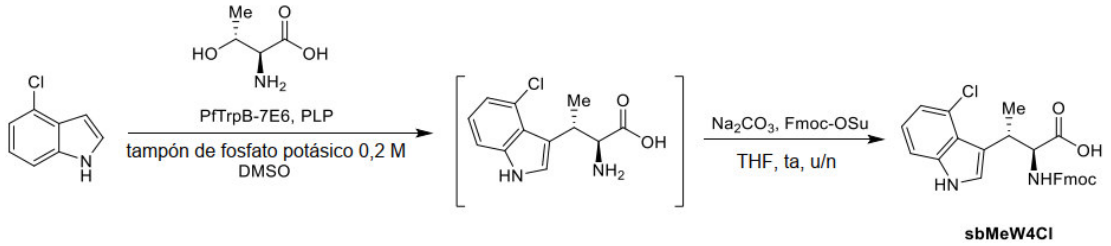
Ácido (2S,3S)-2-amino-3-(4-fluoro-1H-indol-3-il)butanoico

[0142] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-fluoro-1H-indol (10 g, 1,00 eq), L-treonina (10,6 g, 1,20 eq), DMSO (100 ml), tampón de fosfato de potasio (0,2 M, 300 ml, pH = 7,4). La mezcla de reacción se calentó a 65 ºC, después se le añadieron PfTrpB-7E6 (2,5 g, 25 % en peso) y 3-hidroxi-2-metil-5-([fosfonooxi]metil)-4-piridinocarboxaldehído (0,078 g, 0,004 eq). La solución resultante se agitó durante la noche a 65 ºC. Después, la mezcla se enfrió a ta y se usó directamente en la siguiente etapa.

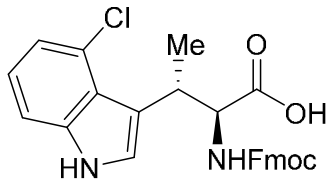
[0143] En la mezcla de reacción anterior, se añadieron THF (100 ml), carbonato de sodio (23,56 g, 3,0 eq.) y carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il 9H-fluoren-9-ilmetilo (29,96 g, 1,20 eq.) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante una noche a ta. El pH se ajustó a 4 mediante HCl 3 M y el precipitado sólido se separó mediante filtración. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. La mezcla se aplicó a una columna de gel de sílice con MeOH:DCM = 1:5. HPLC-MS: (ES, m/z): [M+1]: 459. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,76 – 7,49 (m, 3H), 7,47 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,16 (m, 4H), 7,03 (td, J = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 11,8,

7,7 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,31 – 4,02 (m, 3H), 3,51 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 0,78 (s, 1H).

Esquema de síntesis 13



sbMeW4Cl

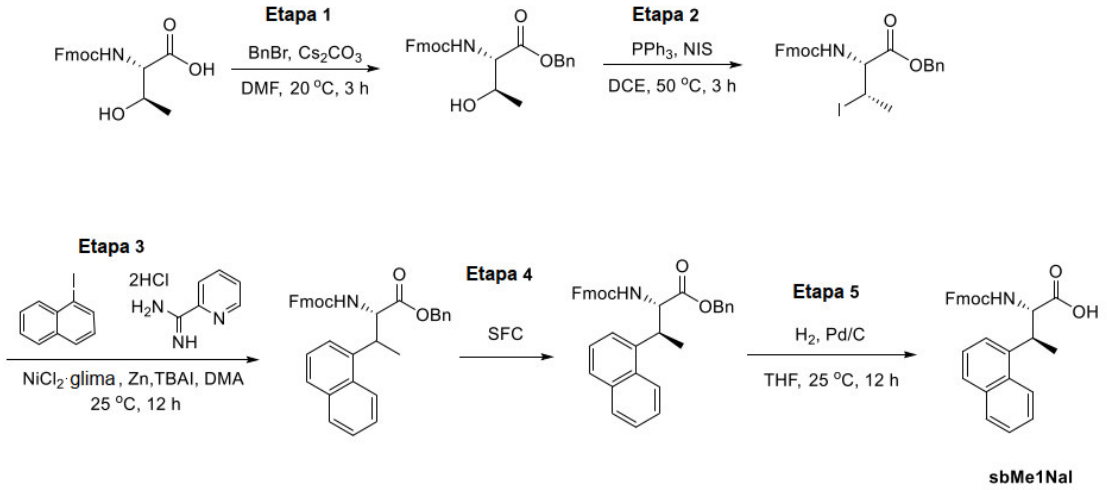


Ácido (2S,3S)-2-amino-3-(4-cloro-1H-indol-3-il)butanoico

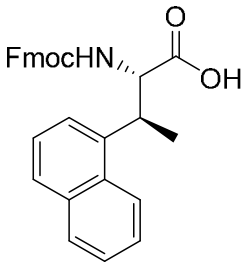
[0144] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-cloro-1H-indol (10 g, 1,00 eq.), L-treonina (14,09 g, 1,8 eq.), DMSO (100 ml), tampón de fosfato de potasio (0,2 M, 300 ml, PH = 7,4), la mezcla de reacción se calentó a 65 ºC, después se añadieron PfTrpB-7E6 (7,5 g, 25 % en peso) y 3-hidroxi-2-metil-5-([fosfonooxi]metil)-4-piridinocarboxaldehído (174 mg, 0,01 eq). La solución resultante se agitó durante 36 h a 65 ºC. Después, la mezcla se enfrió a ta y se usó directamente en la siguiente etapa.

[0145] En la mezcla de reacción anterior, se añadieron THF (100 ml), carbonato de sodio (20,9 g, 3,0 eq.) y carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il 9H-fluoren-9-ilmetilo (31,0 g, 1,40 eq.) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante una noche a ta. El pH se ajustó a 4 mediante HCl 3 M y el precipitado sólido se separó mediante filtración. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. HPLC-MS: (ES, m/z): [M+1]: 475.

Esquema de síntesis 14



sbMe1Nal



Ácido (2S,3S)-2-amino-3-(naftalen-1-il)butanoico

[0146] Etapa 1: A una solución de ácido (2S,3R)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-hidroxibutanoico (250 g, 1,00 eq) en DMF (1,5 l) se le añadió bromuro de bencilo (250 g, 2,00 eq) gota a gota a 20 °C. Después, se añadió carbonato de cesio (477 g, 2,00 eq) y la solución se agitó a 20 °C durante 3 h. La reacción se vertió en H_2O helada (3 l) y se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución de LiCl al 3 % (500 ml x 2) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío a 40 °C. El producto en bruto se trituró con metil terc-butil éter:PE = 6:1. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 10H), 5,65-5,71 m, 1H), 5,13 - 5,31 (m, 3H), 4,39 - 4,43 (m, 3H), 4,22 - 4,25 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

[0147] Etapa 2: A un matraz de fondo redondo de 3 bocas se le añadieron 2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-hidroxibutanoato de (2S,3R)-bencilo (125 g, 1,00 eq) y DCE (750 ml) con una atmósfera inerte de nitrógeno. La reacción se enfrió a 0 ºC seguido de la adición de NIS (195 g, 3,00 eq) y PPh_3 (228 g, 3,00 eq). La temperatura se elevó a 50 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La reacción se vertió en H_2O helada (500 ml) y se extrajo con DCM (500 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al

vacío a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/0 a 0/1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 9H), 5,27-5,68 (m, 1H), 5,21 - 5,23 (m, 2H), 4,39 - 4,52 (m, 3H), 4,25 - 4,38 (m, 1H), 1,91-1,95 (m, 3H).

[0148] Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas se colocaron 2-((((9H-fluoren-9-il) metoxi) carbonil)amino)-3-yodobutanoato, 1-yodonaftaleno (42,2 g, 1,20 eq), TBAI (76,7 g, 1,50 eq), Zn (19,0 g, 2,10 eq) y DMA (750 ml). En un segundo matraz de fondo redondo de 3 bocas se colocaron picolinimidamida.2HCl (42,2 g, 1,20 eq), $NiCl_2$.glima (7,61 g, 0,25 eq) y DMA (750 ml) a 25 °C. En atmósfera de argón, el contenido del segundo matraz se añadió al primer matraz. La mezcla resultante se agitó después durante 12 h a 25 °C. La reacción se vertió en H_2O helada (3 l) y se extrajo con EtOAc (1 l x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío a 40 °C. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (MeCN:H_2O). HPLC-MS: [M+23]: 564. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,17 - 8,24 (m, 1H), 8,15 - 8,17 (m, 1H), 7,77 - 7,87 (m, 2H), 7,76 - 7,77 (m, 4H), 7,30 - 7,41 (m, 10H), 5,30 - 5,38 (m, 1H), 4,96 - 5,04 (m, 3H), 4,85 - 4,87 (m, 1H), 4,30 - 4,34 (m, 1H), 4,18 - 4,26 (m, 4H), 1,43-1,45 (m, 3H).

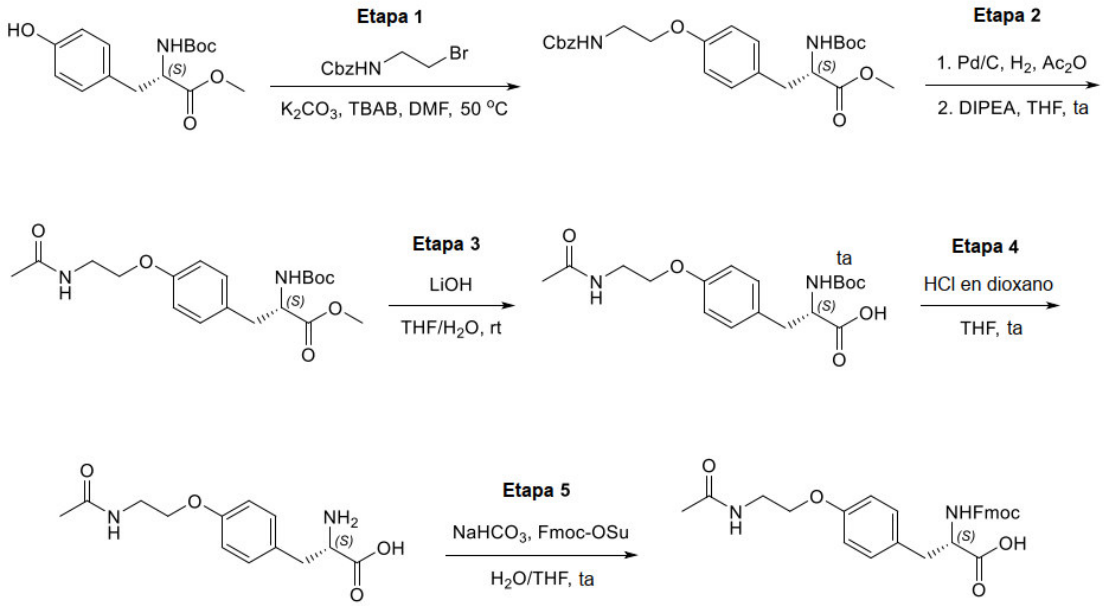
[0149] Etapa 4: Se separaron 143 g de 2-((((9H-fluoren-9-il) metoxi) carbonil) amino)-3-(naftalen-1-il)butanoato de (2S)-bencilo mediante SFC. La fase orgánica se concentró al vacío a 35 °C.

Pico 1: 2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-3-(naftalen-1-il)butanoato de (2S,3R)-bencilo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,11 - 8,12 (m, 2H), 8,10 - 8,11 (m, 1H), 7,88 - 7,90 (m, 2H), 7,54 - 7,88 (m, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,42 - 7,44 (m, 4H), 7,33 - 7,42 (m, 3H), 7,27 - 7,33 (m, 6H), 7,08 - 7,09 (m, 2H), 4,91 - 4,94 (m, 1H), 4,79 - 4,82 (m, 1H), 4,58 (t, *J* = 8,0 Hz), 4,17 - 4,25 (m, 4H), 1,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). Pico 2: 2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi) carbonil) amino)-3-(naftalen-1-il)butanoato de (2S,3S)-bencilo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,92 - 8,15 (m, 1H), 7,86 - 7,92 (m, 1H), 7,84 - 7,86 (m, 1H), 7,57 - 7,84 (m, 2H), 7,56 - 7,57 (m, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 4H), 7,30 - 7,38 (m, 4H), 7,27 - 7,30 (m, 7H), 5,08 - 5,14 (m, 2H), 4,65 (t, *J* = 8,0 Hz), 4,23 - 4,26 (m, 1H), 4,05 - 4,18 (m, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

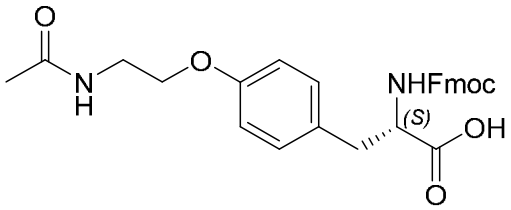
[0150] Etapa 5: A un matraz de fondo redondo de 3 bocas se le añadió 2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(naftalen-1-il)butanoato de (2S,3S)-bencilo (40,0 g, 1,00 eq) y THF (200 ml). Se añadió Pd/C húmedo al 10 % (7,00 g) y la reacción se purgó 3 veces con H_2 y se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de H_2 (103,42 kPa (15 psi)). La reacción se filtró a través de un lecho de CELITE y se concentró al vacío a 35 °C. El producto en bruto se trituró con PE a 25 ºC durante 1 h. Después de la filtración, la torta de filtración se disolvió en MeCN (100 ml) y

se concentró al vacío a 35 °C para eliminar el disolvente residual. HPLC-MS: [M+23]: 474. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,88 (m, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,61 - 7,80 (m, 2H), 7,55 - 7,59 (m, 4H), 7,481 - 7,55 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 3H), 7,27 - 7,29 (m, 2H), 4,28 - 4,60 (m, 1H), 4,24 - 4,28 (m, 1H), 4,17 - 4,24 (m, 2H), 4,04 - 4,15 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Esquema de síntesis 15



TyrEtNAc



L-Tirosina *O*-etil acetamida o Ácido (S)-3-(4-(2-acetamidoetoxi)fenil)-2-aminopropanoico

[0151] Etapa 1: A una solución agitada de (*terc*-butoxicarbonil)-L-tirosinato de metilo (10,0 g, 33,9 mmol), (2-bromoetil)carbamato de bencilo (26,2 g, 102 mmol) y TBAB (5,46 g, 16,93 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió carbonato de potasio (14,04 g, 102 mmol) a ta. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta, se lavó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se

concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0 - 30 % de EtOAc en PE. ESI de MS calculado para $C_{25}H_{32}N_2O_7$ [M + Na]$^+$ 495,22, encontrada 495,10; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,32 (m, 5H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (a, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,97 (a, 1H), 4,56 - 4,53 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,06 - 3,01 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

[0152] Etapa 2: A una solución agitada de (*S*)-3-(4-(2-(((benzoiloxi)carbonil)amino)etoxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (16,0 g, 33,9 mmol) y anhídrido acético (6,39 ml, 67,7 mmol) en THF (200 ml) se le añadió Pd/C (3,60 g, 33,9 mmol, seco, al 10 % en peso) a ta en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desgasificó con hidrógeno 3 veces y se agitó a 20 °C durante 4 h. Se añadió DIPEA (17,74 ml, 102 mmol) a la mezcla y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0 - 3 % de MeOH en DCM. ESI de MS calculado para $C_{19}H_{28}N_2O_6$ [M + Na]$^+$ 403,19, encontrada 403,10; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,85 - 6,80 (m, 2H), 5,99 (a, 1H), 5,32 (a, 1H), 4,99 - 4,97 (m, 1H), 4,02 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,69 - 3,63 (m, 2H), 3,10 - 2,89 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

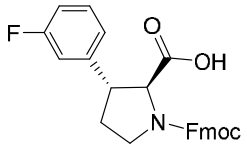
[0153] Etapa 3: A una solución agitada de (*S*)-3-(4-(2-acetamidoetoxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (12,5 g, 32,9 mmol) THF (100 ml) se le añadió hidróxido de litio (65,7 ml, 65,7 mmol, 1 N en agua) a ta. La solución se agitó a 20 °C durante 2 h. El pH de la solución se ajustó a 3 con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida.
ESI de MS [M + H]$^+$: 367,10.

[0154] Etapa 4: A una solución agitada de ácido (*S*)-3-(4-(2-acetamidoetoxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (12,5 g, 30,7 mmol) en THF (20 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (200 ml) a ta. La solución se agitó a 20 °C durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida. ESI de MS [M + H]$^+$: 267,05.

[0155] Etapa 5: A una mezcla agitada de clorhidrato de ácido (*S*)-3-(4-(2-acetamidoetoxi)fenil)-2-aminopropanoico (9,50 g, 25,1 mmol) y $NaHCO_3$ (10,54 g, 126 mmol) en THF (100 ml) y agua (100 ml) se le añadió Fmoc-OSu (7,62 g, 22,59 mmol) a ta. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. El pH de la solución se ajustó a 3 con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre bicarbonato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en EtOAc (200 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío.

ESI de MS $[M + H]^+$: 489,05; RMN ^{1}H (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,42 - 7,26 (m, 4H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 4,29 - 4,10 (m, 2H), 3,96 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 1,94 (s, 3H).

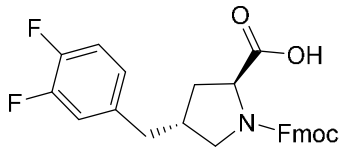
Prot3Ph3F



Ácido (2S,3R)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-3-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico

[0156] A una solución de ácido ((2S,3R)-3-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico comercial (495 mg, 2,366 mmol) en acetona (16 ml) se le añadieron agua (8 ml) y bicarbonato de sodio (ácido (2S,3R)-3-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico (495 mg, 2,366 mmol), la mezcla se agitó durante 10 min (pH objetivo 9,5), se añadió Fmoc-OSu (878 mg, 2,60 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se acidificó con bisulfato de sodio (1 M, 75 ml). La fase acuosa se lavó con DCM, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando una columna preenvasada RediSep Rf de sílice de 80 g, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de MeOH en DCM durante 33 minutos, después de la concentración a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. HPLC-MS: $[M + H]^+$: 432,2; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 3H), 7,05 - 6,89 (m, 3H), 4,60 - 4,46 (m, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 3,79 - 3,50 (m, 3H), 2,48 - 2,30 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 1H).

Prot4Bn3F4F

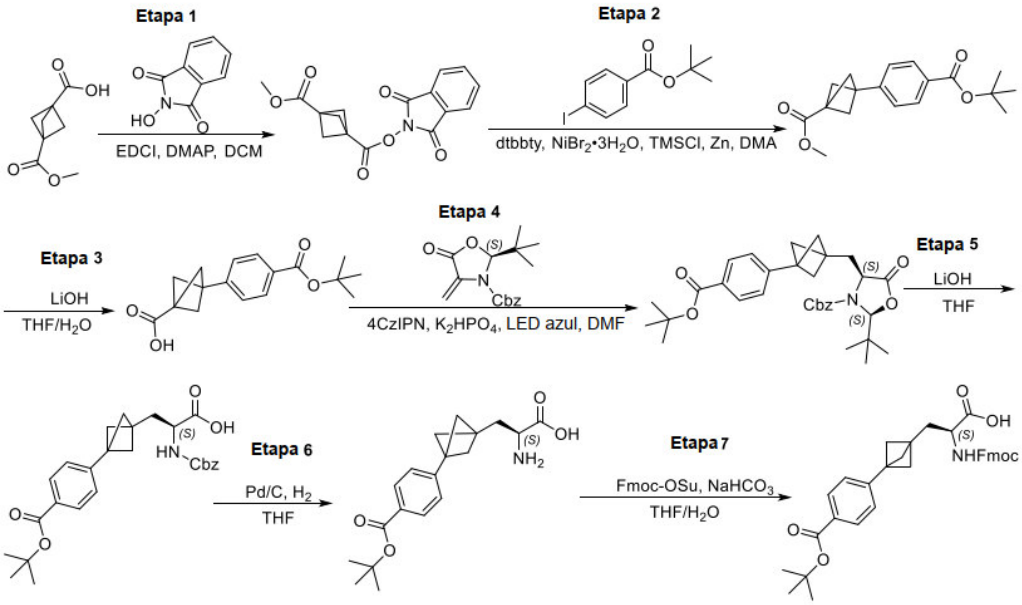


Ácido (2S,4R)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(3,4-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxílico

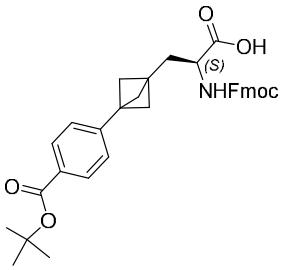
[0157] A una solución de ácido (2S,4R)-4-(3,4-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxílico comercial (1000 mg, 4,15 mmol) en acetona (16 ml) se le añadieron agua (8 ml) y bicarbonato de

sodio (1741 mg, 20,73 mmol), la mezcla se agitó durante 10 min (pH objetivo 9,5), se añadió Fmoc-OSu (1538 mg, 4,56 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se acidificó con bisulfato de sodio (1 M, 38 ml). La fase acuosa se lavó con DCM, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando una columna preenvasada RediSep Rf de sílice de 40 g, eluyendo con un gradiente del 0-10 % de MeOH en DCM durante el curso de 22 minutos, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. HPLC-MS: $[M + H]^+$: 464,4; RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 4H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 3H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,03 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,75 - 2,50 (m, 2H), 2,38 - 2,32 (m, 1H), 2,0 - 1,80 (m, 2H).

Esquema de síntesis 16



BCP3Ph4CO2H



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico

[0158] Etapa 1: A una solución agitada de ácido 3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (5 g, 29,4 mmol), 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (5,27 g, 32,3 mmol) y DMAP (0,359 g, 2,94 mmol) en DCM (65 ml) se le añadió EDCI (6,20 g, 32,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El sólido se separó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EA al 0 - 30 % en PE para proporcionar biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxilato de 1-(1,3-dioxoisoindolin-2-ilo) y 3-metilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,56 (s, 6H).

[0159] Etapa 2: A una solución agitada de $NiBr_2.3H_2O$ (1,549 g, 5,68 mmol) en DMA (180 ml) se le añadió dtbbty (1,906 g, 7,10 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 4-yodobenzoato de *terc*-butilo (7,2 g, 23,67 mmol), biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxilato de 1-(1,3-dioxoisoindolin-2-ilo) y 3-metilo (7,46 g, 23,67 mmol), TMS-Cl (0,303 ml, 2,367 mmol) y cinc (7,74 g, 118 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante salmuera (400 ml) y se extrajo con AE (3 x 800 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 300 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EA al 0 - 40 % en PE para proporcionar 3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 1,59 (s, 9H).

[0160] Etapa 3: A una solución de 3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (2,7 g, 8,93 mmol) en THF (17,86 ml) se le añadió LiOH (17,86 ml, 17,86 mmol, 1 N en agua) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se acidificó con HCl 1 M (15 ml). La solución se extrajo con AE (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (2.55 g, en bruto). ESI de MS calculado para $C_{17}H_{19}O_4$ $[M - H]^-$ 287,14, encontrado 287,05.

[0161] Etapa 4: A una solución agitada de (*S*)-2-(*terc*-butil)-4-metileno-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de bencilo (602 mg, 2,081 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron ácido 3-(4-(*terc*-

butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (600 mg, 2,081 mmol), 4CzIPN (32,8 mg, 0,042 mmol) y K_2HPO_4 (906 mg, 5,20 mmol). La solución de reacción se irradió con una lámpara LED azul de 34 W y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h en atmósfera de argón. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con gradiente de EA al 0 % - 25 % en PE para proporcionar (2*S*,4*S*)-4-((3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2-(*terc*-butil)-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de bencilo. ESI de MS calculado para $C_{32}H_{40}NO_6$ [M – *t*Bu + H]$^+$ 478,28, encontrado 478,15. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 - 7,84 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 5H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 5,24 - 5,12 (m, 2H), 4,34 - 4,31 (m, 1H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 6H), 1,59 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

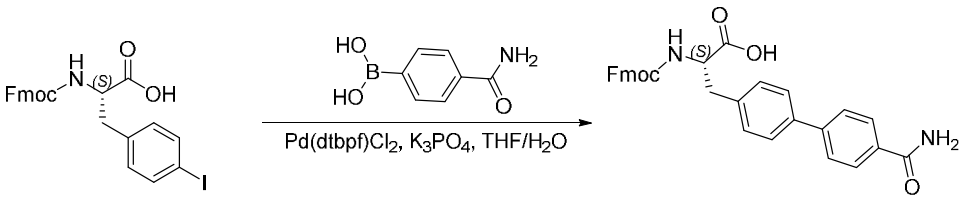
[0162] Etapa 5: A una solución de (2*S*,4*S*)-4-((3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2-(*terc*-butil)-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de bencilo (1,6 g, 3,00 mmol) en THF (16 ml) se le añadió LiOH (7,50 ml, 7,50 mmol, 1 N en agua) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se enfrió a 0 °C y el valor de pH se ajustó a 3 ~ 4 con HCl 1 M (7,5 ml). La solución resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{27}H_{31}NO_6Na$ [M + Na]$^+$ 488,20, encontrado 488,10. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 3H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 5,19 - 5,04 (m, 2H), 4,24 - 4,20 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 7H), 1,58 (s, 9H).

[0163] Etapa 6: A una solución de ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico (1,65 g, 3,54 mmol) en THF (40 ml) se le añadieron Pd-C (0,377 g, 0,354 mmol, seco, al 10 % en peso) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se desgasificó con hidrógeno tres veces y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto resultante ácido ((*S*)-2-amino-3-(3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico (1,17 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI de MS calculado para $C_{19}H_{26}NO_4$ [M + H]$^+$ 332,17, encontrado 332,15.

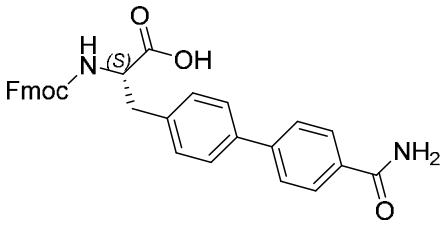
[0164] Etapa 7: A una mezcla de reacción de ácido (*S*)-2-amino-3-(3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico (1,17 g, 3,53 mmol) en THF (40 ml) y

agua (40 ml) se le añadieron $NaHCO_3$ (1,483 g, 17,65 mmol) y Fmoc-OSu (1,191 g, 3,53 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con THF (2 x 100 ml). El disolvente se concentró a presión reducida. El valor del pH de la solución se ajustó a 4 con HCl 1 N (17,6 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. La solución resultante se purificó mediante cromatografía RP-Ultrarrápida, eluyendo con acetonitrilo al 2 - 70 % en agua (TFA al 0,05 %) para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{34}H_{34}NO_6$ $[M - H]^-$ 552,25, encontrado 552,40. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,90 - 7,76 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 4H), 7,40 - 7,24 (m, 6H), 4,52 - 4,37 (m, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 2H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 7H), 1,60 - 1,54 (m, 9H).

Esquema de síntesis 17



Bip4CONH2

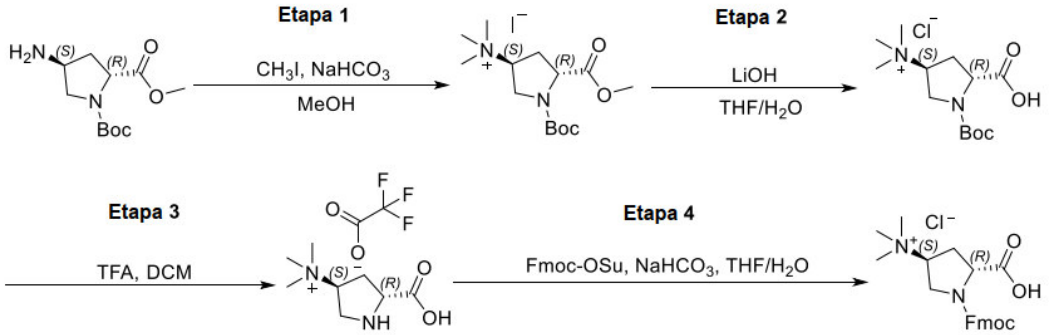


Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoico

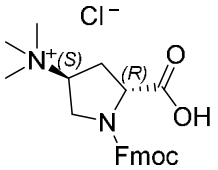
[0165] A una solución agitada de ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-yodofenil)propanoico (15 g, 29,2 mmol) en THF (246 ml) se le añadieron $PdCl_2$(dtbpf) (2,86 g, 4,38 mmol) y fosfato potásico tribásico (88 ml, 88 mmol, 1 N en agua) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 2 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 3 con HCl 1 H y se extrajo con AE (3 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (4 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en EtOH (100 ml)

para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{31}H_{27}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 507,18, encontrado 507,45. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 2H), 7,94 - 7,82 (m, 2H), 7,78 - 7,60 (m, 7H), 7,39 - 7,29 (m, 5H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 4H), 3,17 - 3,13 (m, 1H), 2,93 - 2,90 (m, 1H).

Esquema de síntesis 18



dProt4NMe3



Cloruro de (3S,5R)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-carboxi-N,N,N-trimetilpirrolidin-3-aminio

[0166] Etapa 1: A una mezcla de (2*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (3 g, 12,28 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadieron $NaHCO_3$ (8,25 g, 98 mmol) y CH_3I (4,61 ml, 73,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en DCM y se filtró, el filtro se concentró al vacío para proporcionar yoduro de (3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio. ESI de MS calculado para $C_{14}H_{27}N_2O_4$ $[M - I]^+$ 287,20, encontrado 287,15.

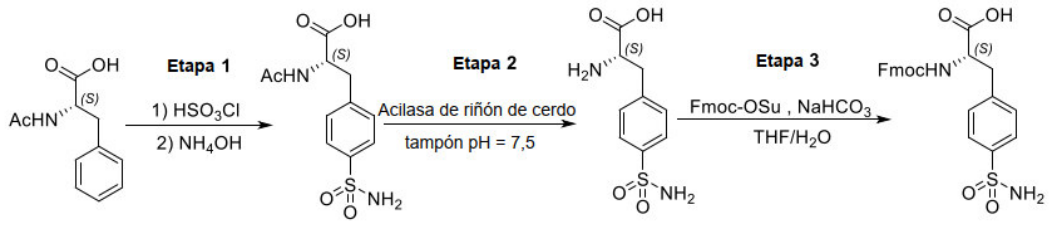
[0167] Etapa 2: A una mezcla de yoduro de (3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio (6,5 g, 10,98 mmol) en THF (23 ml) se le añadió LiOH (21,97 ml, 21,97 mmol, 1 M en agua) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución resultante se acidificó a pH 5 con HCl 1 M y se

concentró al vacío para proporcionar cloruro de (3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio. ESI de MS calculado para $C_{13}H_{25}N_2O_4$ [M - Cl]$^+$ 273,18, encontrado 273,15.

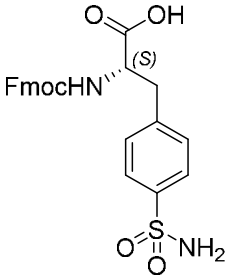
[0168] Etapa 3: A una mezcla de cloruro de (3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio (6,6 g, 10,69 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (20 ml, 260 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se concentró al vacío para proporcionar ácido 2,2,2-trifluoroacético, sal de (3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio. ESI de MS calculado para $C_8H_{17}N_2O_2$ [M - CF_3COO]$^+$ 173,13, encontrado 173,25.

[0169] Etapa 4: A una mezcla de ácido 2,2,2-trifluoroacético, sal de (3*S*,5*R*)-5-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio (8,1 g, 14,10 mmol) en THF (40 ml) y agua (40 ml) se le añadieron $NaHCO_3$ (5,92 g, 70,5 mmol) y Fmoc-OSu (4,28 g, 12,69 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución resultante se acidificó a pH 5 con HCl diluido y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM (con MeOH al 10 %) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante RP ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: C^{18} ultrarrápida (330 g); Fase móvil A: agua (2 mmol de HCl), Fase móvil B: ACN; (Gradiente: retención en el 2 % de B durante 5 min, hasta el 35 % de B en 15 min, retención en el 35 % de B durante 8 min; hasta el 98 % de B en 5 min, retención en el 99 % de B durante 5 min); Caudal: 80 ml/min; Detector: UV 210 nm; TR = 38 min. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar cloruro de (3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio. ESI de MS calculado para $C_{23}H_{27}N_2O_4$ [M - Cl]$^+$ 395,20, encontrado 395,20. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 4H), 4,57 - 4,14 (m, 5H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,12 - 3,10 (m, 9H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,50 - 2,35 (m, 1H).

Esquema de síntesis 19



F4SO2NH2



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-sulfamoilfenil)propanoico

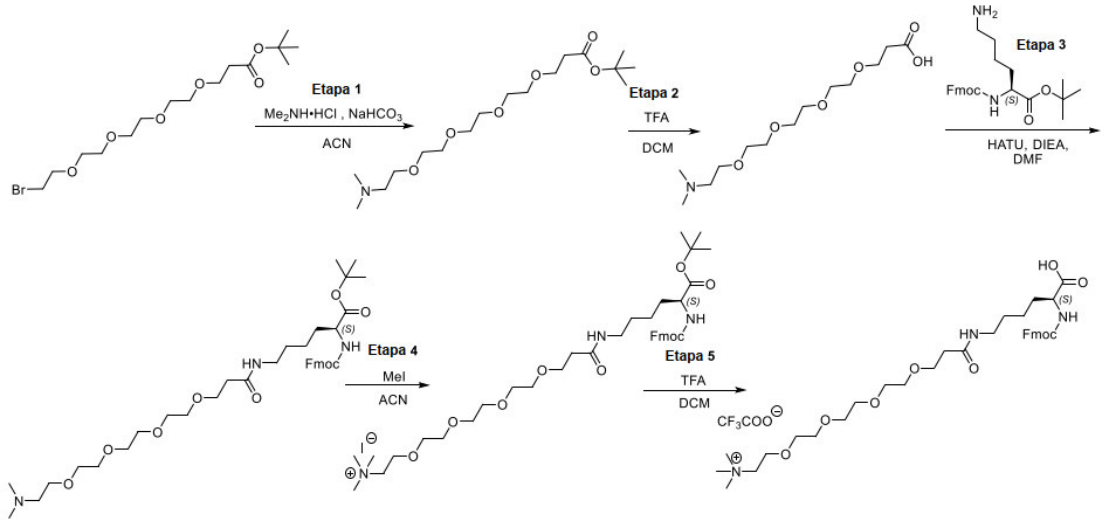
[0170] Etapa 1: Una mezcla de acetil-*L*-fenilalanina (1 g, 4,83 mmol) en ácido clorosulfónico (5,34 g, 45,8 mmol) se agitó durante 3 h a -10 °C. Después, la solución resultante se agitó durante 2 h a 25 ºC. La mezcla de reacción se añadió a hielo gota a gota y se continuó agitando. La mezcla resultante se diluyó con AE (500 ml), se lavó con salmuera (3 x 250 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en NH_4OH (15 ml, al 28 % en peso) y se agitó durante 3 h a 100 °C. El disolvente se concentró a presión reducida y el pH se ajustó a 3 con HCl 1 N. El sólido se recogió mediante filtración y se liofilizó para proporcionar ácido (*S*)-2-acetamido-3-(4-sulfamoilfenil) propanoico. ESI de MS calculado para $C_{11}H_{15}N_2O_5S$ $[M + H]^+$ 287,06, encontrado 287,05. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 - 8,30 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,43 - 7,41 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 4,49 - 4,31 (m, 1H), 3,13 - 3,11 (m, 1H), 2,92 - 2,91 (m, 1H), 1,78 (s, 3H).

[0171] Etapa 2: Se suspendió ácido (*S*)-2-acetamido-3-(4-sulfamoilfenil)propanoico (5,1 g, 17,81 mmol) en agua (50 ml) y el valor de pH de la mezcla se ajustó a 5 con LiOH (1 M) y se ajustó a 7,5 con tampón 0,25 M. Se añadió acilasa de riñón de cerdo (510 mg, 17,81 mmol) en la mezcla a 25 °C. Después, la mezcla resultante se agitó durante 20 h a 25 °C. La reacción no se purificó adicionalmente, la solución de ácido (*S*)-2-amino-3-(4-sulfamoilfenil)propanoico se usó directamente para la siguiente reacción. ESI de MS calculado para $C_9H_{13}N_2O_4S$ $[M + H]^+$ 245,05, encontrado 245,10.

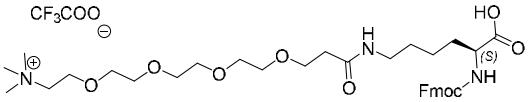
[0172] Etapa 3: A la solución de ácido (*S*)-2-amino-3-(4-sulfamoilfenil)propanoico (2,3 g, 9,42 mmol, disuelto en 50 ml de agua) se le añadieron THF (50 ml), $NaHCO_3$ (3,95 g, 47,1 mmol) y Fmoc-OSu (3,18 g, 9,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El pH se ajustó a 3 con HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con AE (3 × 120 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (120 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C^{18} de 330 g, 2 % - 2 % en 5 min, 2 % - 30 % en 30 min, ACN en agua (NH_4HCO_3 al 0,05 %) para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-

fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-sulfamoilfenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{24}H_{26}N_3O_6S$ $[M + NH_4]^+$ 484,12, encontrado 484,10. RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,82 - 7,73 (m, 4H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 4H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 4,40 - 4,12 (m, 4H), 3,31 - 3,30 (m, 1H), 3,01 - 2,98 (m, 1H).

Esquema de síntesis 20



K3CH3NPEG4



2,2,2-Trifluoroacetato de (S)-5-carboxi-1-(9H-fluoren-9-il)-N,N,N-trimetil-3,11-dioxo-2,14,17,20,23-pentaoxa-4,10-diazapentacosan-25-aminio

[0173] Etapa 1: A una solución agitada de 1-bromo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo (19 g, 49,3 mmol) en MeCN (100 ml) se le añadieron $NaHCO_3$ (12,43 g, 148 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (6,03 g, 74,0 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS y TLC. La LCMS mostró que el producto principal era el deseado y que no quedaba SM. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con gradiente de MeOH al 0 % - 15 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-metil-5,8,11,14-tetraoxa-2-azaheptadecan-17-oato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{17}H_{36}NO_6$ $[M + H]^+$ 350,25, encontrado 350,35. RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,91 - 3,88 (m, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 2H), 3,67 -

3,66 (m, 4H), 3,65 - 3,64 (m, 4H), 3,63 - 3,61 (m, 4H), 3,11 - 3,08 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,52 - 2,49 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

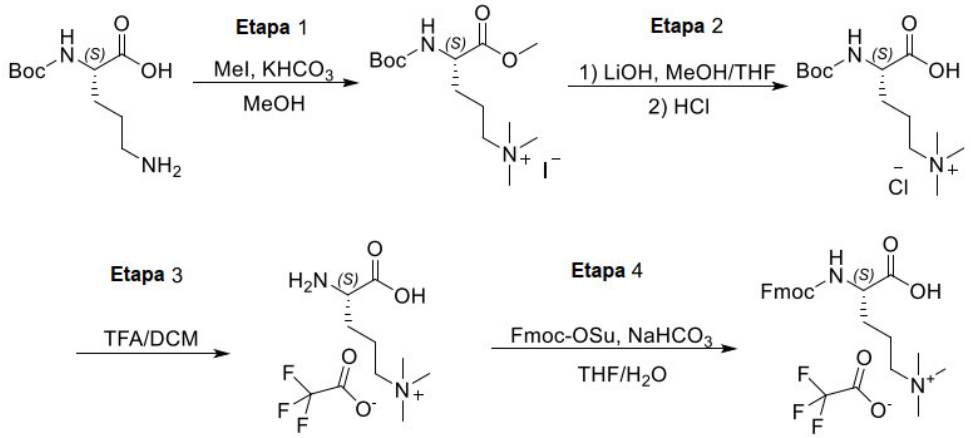
[0174] Etapa 2: A una solución agitada de 2-metil-5,8,11,14-tetraoxa-2-azaheptadecan-17-oato de *terc*-butilo (16,5 g, 47,2 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (30 ml, 47,2 mmol) a temperatura ambiente. Después, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS y TLC. La LCMS mostró que el producto principal era el deseado. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se usó directamente para la siguiente etapa. ESI de MS calculado para $C_{13}H_{28}NO_6$ $[M + H]^+$ 294,19, encontrado 294,35.

[0175] Etapa 3: A una solución agitada de ácido 2-metil-5,8,11,14-tetraoxa-2-azaheptadecan-17-oico (13,77 g, 46,9 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (12,13 g, 94 mmol) a -40 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a -40 °C durante 2 min. Se añadieron HATU (21,42 g, 56,3 mmol) y (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*L*-lisinato de *terc*-butilo (17,93 g, 42,2 mmol) a la solución y se agitó a -40 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, C18 de 330 g, fase móvil: ACN en agua (TFA al 0,5 %), 5 % - 5 % en 5 min, 5 % - 95 % en 35 min; Detector, UV 254 y 210 nm. TR: 26 min. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-23-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-metil-17-oxo-5,8,11,14-tetraoxa-2,18-diazatetracosan-24-oato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{38}H_{59}N_3O_9$ $[M + H]^+$ 700,42, encontrado 700,40. RMN ^{1}H (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 4,46 - 4,32 (m, 2H), 4,27 - 4,00 (m, 2H), 3,81 - 3,60 (m, 16H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,22 - 3,18 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,43 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,83 - 1,78 (m, 1H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,57 - 1,52 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

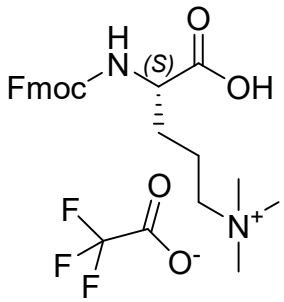
[0176] Etapa 4: A una solución agitada de (*S*)-23-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-metil-17-oxo-5,8,11,14-tetraoxa-2,18-diazatetracosan-24-oato de *terc*-butilo (13 g, 18,57 mmol) en MeCN (80 ml) se le añadieron NaHCO3 (3,12 g, 37,1 mmol) y yodometano (21,09 g, 149 mmol) a temperatura ambiente. Después, la solución de reacción se agitó a 70 °C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS y TLC. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa. ESI de MS calculado para $C_{39}H_{60}N_3O_9$ $[M]^+$ 714,43, encontrado 714,41.

[0177] Etapa 5: A una solución agitada de yoduro de (*S*)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(9*H*-fluoren-9-il)-*N*, *N*, *N*-trimetil-3,11-dioxo-2,14,17,20,23-pentaoxa-4,10-diazapentacosan-25-aminio (12 g, 14,25 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (30 ml, 14,25 mmol) a temperatura ambiente. Después, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, C18 de 330 g, fase móvil: ACN en agua (TFA al 0,5 %), 5 % - 5 % en 5 min, 5 % - 95 % en 25 min, 21 % de retención 8,2 min.; Detector, UV 254 nm. TR: 35 min. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-5-carboxi-1-(9*H*-fluoren-9-il)-*N*, *N*, *N*-trimetil-3,11-dioxo-2,14,17,20,23-pentaoxa-4,10-diazapentacosan-25-aminio. ESI de MS calculado para $C_{35}H_{52}N_3O_9$ $[M]^+$ 658,37, encontrado 658,30. RMN ^{1}H (300 MHz, Metanol-d4) δ 7,82 - 7,79 (m, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,26 - 4,23 (m, 2H), 3,93 - 3,88 (m, 2H), 3,72 - 3,52 (m, 16H), 3,20 - 3,17 (m, 11H), 2,43 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,89 - 1,87 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,54 - 1,42 (m, 4H).

Esquema de síntesis 21



OrnMe3



2,2,2-Trifluoroacetato de (S)-4-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-carboxi-N,N,N-trimetilbutan-1-aminio

[0178] Etapa 1: A una mezcla de ácido (*S*)-5-amino-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pentanoico (4,6 g, 19,80 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron MeI (33,7 g, 238 mmol) y $KHCO_3$ (1,983 g, 19,80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (80 ml) y después se filtró de nuevo. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar yoduro de (*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-metoxi-*N*,*N*,*N*-trimetil-5-oxopentan-1-aminio. ESI de MS calculado para $C_{14}H_{29}N_2O_4$ $[M - I]^+$ 289,21, encontrado 289,35.

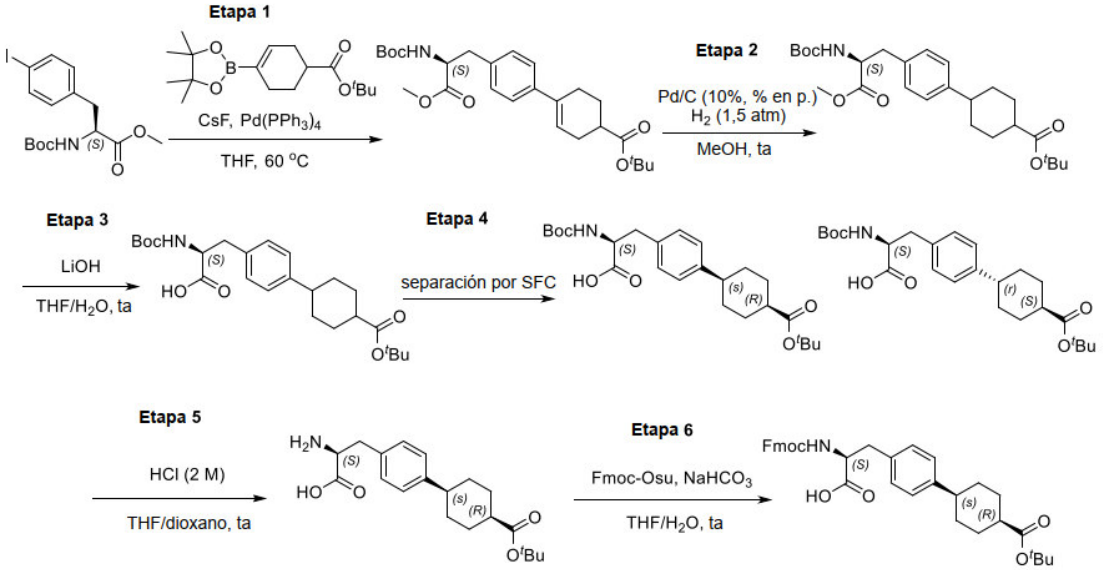
[0179] Etapa 2: A una mezcla de yoduro de (*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-metoxi-*N*,*N*,*N*-trimetil-5-oxopentan-1-aminio (7,4 g, 16,00 mmol) en MeOH (48 ml) y THF (24 ml) se le añadió LiOH (48,0 ml, 48,0 mmol, 1 M en agua) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después se concentró al vacío. Después se añadieron 48 ml de HCl 1 N. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar cloruro de (*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilbutan-1-aminio. ESI de MS calculado para $C_{13}H_{27}N_2O_4$ $[M - Cl]^+$ 275,20, encontrado 275,20.

[0180] Etapa 3: A una mezcla de cloruro de (*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilbutan-1-aminio (7,5 g, 14,48 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (25 ml, 324 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-4-amino-4-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilbutan-1-aminio. ESI de MS calculado para $C_8H_{19}N_2O_2$ $[M - CF_3COO]^+$ 175,14, encontrado 175,20.

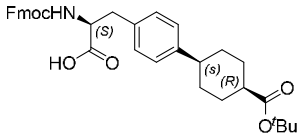
[0181] Etapa 4: A una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-4-amino-4-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilbutan-1-aminio (10 g, 13,88 mmol) en THF (30 ml) y agua (30 ml) se le añadieron $NaHCO_3$ (9,33 g, 111 mmol) y Fmoc-OSu (4,21 g, 12,49 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se acidificó con HCl acuoso a pH 3~4 y después se filtró. El filtrado se purificó mediante *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: C^{18} ultrarrápida (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; (Gradiente: retención en el 0 % de B durante 5 min, hasta el 33 % de B en 18 min, retención en el 33 % de B durante 7 min; hasta el 95 % de B en 5 min, retención en el 95 % de B durante 5 min); Caudal: 90 ml/min; Detector: UV 210 nm; TR = 40 min. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se liofilizaron para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-4-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-carboxi-*N*,*N*,*N*-

trimetilbutan-1-aminio. ESI de MS calculado para $C_{23}H_{29}N_2O_4$ $[M - CF_3COO]^+$ 397,21, encontrado 397,15. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (a, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 2H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,31 (m, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 3H), 4,02 - 3,98 (m, 1H), 3,34 - 3,20 (m, 2H), 3,09 (s, 9H), 1,79 - 1,51 (m, 4H). RMN-^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) -73,64.

Esquema de síntesis 22



Phe4pcCCA



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-((1s,4R)-4-(terc-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico

[0182] Etapa 1: A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) ciclohex-3-eno-1-carboxilato de *terc*-butilo (29,5 g, 96 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-(4-yodofenil) propanoato de metilo (15,5 g, 38,2 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (2,210 g, 1,912 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La solución resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo - 0:1 a 1:4 para proporcionar 4'-((*S*)-2-((*terc*-

butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{26}H_{38}NO_6Na$ [M + Na]$^+$, 482,26 encontrado 482,10.

[0183] Etapa 2: A una mezcla de 4'-((*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil) mino)-3-metoxi-3-oxopropil)-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de *terc*-butilo (16 g, 34,8 mmol) en metanol (160 ml) se le añadió Pd-C (al 10 % sobre carbono, humectado con aproximadamente el 55 % de agua, 5,3 g, 4,98 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó con H_2 tres veces y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en la atmósfera de H_2 (0,101 MPa (1,5 atm)). La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (*S*)-4-(4-(2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-metoxi-3-oxopropil)fenil)ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{26}H_{41}NO_6$ [M + H]$^+$, 462,28, encontrado 462,30.

[0184] Etapa 3: A una solución agitada de (*S*)-4-(4-(2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-metoxi-3-oxopropil)fenil)ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 32,5 mmol) en THF (300 ml) se le añadió LiOH (65,0 ml, 65,0 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 20 °C durante 1 h. El valor del pH de la solución se ajustó a 3 con HCl 1 N. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{25}H_{38}NO_6Na$ [M + Na]$^+$, 470,26, encontrado 470,30.

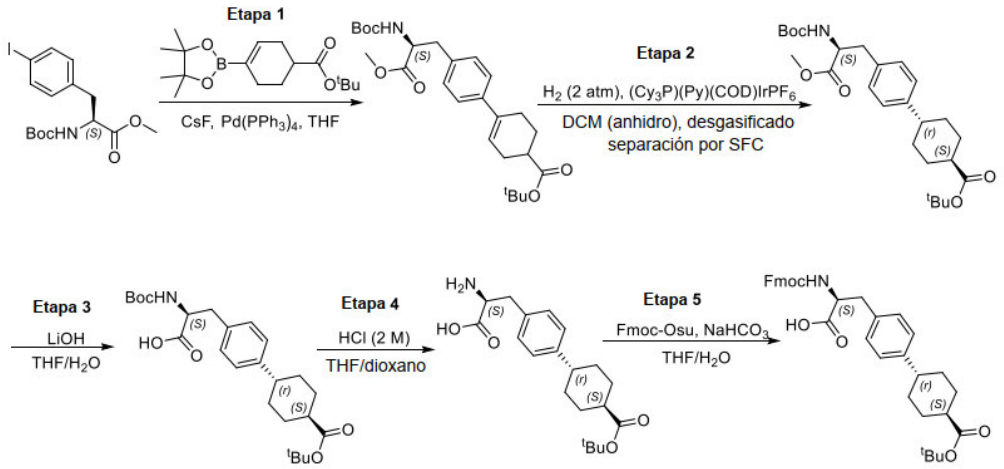
[0185] Etapa 4: El ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(*terc*-butoxicarbonil) ciclohexil) fenil) propanoico (14 g, 31,3 mmol) se separó con SFC-Prep con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB, 3 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH (NH_3 2 M al 0,1 %-MEOH); Caudal: 80 ml/min; Gradiente: 10 % de B; 220 nm; TR1: 7,45; TR2: 8,38; Volumen de inyección: 1,3 ml; Número de ejecuciones: 131; para proporcionar ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-(4-((*1s*,*4R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil) ciclohexil) fenil) propanoico (pico de elución rápida). ESI de MS calculado para $C_{25}H_{38}NO_6Na$ [M + Na]$^+$, 470,26 encontrado 470,30. RMN 1H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,11 (d, J = 3,0 Hz, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,20 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,78 - 1,52 (m, 6H), 1,49 (d, J = 0,7 Hz, 9H), 1,36 (s, 9H).

[0186] Como pico de elución lenta, se aisló ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-((*1r*,*4S*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{25}H_{38}NO_6Na$ [M + Na]$^+$, 470,26 encontrado 470,30. RMN 1H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,14 - 7,06 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 3,14 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,90 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,69 - 1,47 (m, 2H), 1,47 (s, 11H), 1,34 (s, 9H).

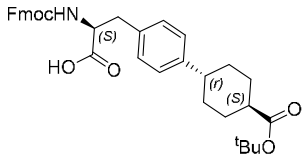
[0187] Etapa 5: A una mezcla de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-(4-((*1s*,*4R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil) ciclohexil) fenil) propanoico (8,3 g, 18,54 mmol) en THF (80 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (M/dioxano) (9,27 ml, 18,54 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-amino-3-(4-((*1s*,*4R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)ciclohexil) fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{20}H_{30}NO_4$ $[M + H]^+$, 348,21 encontrado 348,25.

[0188] Etapa 6: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-amino-3-(4-((*1s*,*4R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil) ciclohexil) fenil) propanoico (6 g, 17,27 mmol) y $NaHCO_3$ (7,25 g, 86 mmol) en THF (60 ml) y agua (60,0 ml) se le añadió *n*-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (5,24 g, 15,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El valor del pH de la solución se ajustó a 3 con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de éter (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP ultrarrápida para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-((*1s*,*4R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{35}H_{41}NO_6$ $[M + H]^+$, 570,28 encontrado 570,15. RMN de ^1H (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 4H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,45 - 4,33 (m, 2H), 4,22 - 4,06 (m, 2H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,15 (s, 2H), 1,61 (d, *J* = 5,5 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H).

Esquema de síntesis 23



Phe4ptCCA



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-((1r,4S)-4-(terc-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico

[0189] Etapa 1: A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de *terc*-butilo (18,25 g, 59,2 mmol) en THF (200 ml) se le añadieron (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-yodofenil)propanoato de metilo (20 g, 49,4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,85 g, 2,468 mmol) y CsF (30,0 g, 197 mmol) en atmósfera de argón. La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h en atmósfera de argón. La reacción se interrumpió con agua (150 ml) y se extrajo con AE (3 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo – 0 : 1 a 1 : 5 para proporcionar 4'-((*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{26}H_{37}NO_6Na$ $[M + Na]^+$ 482,26, encontrado 482,30.

[0190] Etapa 2: A una mezcla de (*R*)-4'-((*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de *terc*-butilo (21 g, 45,7 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió catalizador de Crabtree (14,71 g, 18,28 mmol) en atmósfera de argón. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces, la solución de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente en 0,203 MPa (2 atm) de H_2. La reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto racémico. El producto racémico se separó con una columna de SFC-Prep: CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 10 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH (NH_3 2 M al 0,1 %-MeOH); Caudal: 200 ml/min; Gradiente: 25 % de B isocrático; Temperatura de la columna (°C): 35; Contrapresión (MPa (bar)): 10 (100); Longitud de onda: 220 nm; TR1 (min): 4,15 para proporcionar (1*S*,4*R*)-4-(4-((*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)fenil)ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color naranja. ESI de MS calculado para $C_{26}H_{39}NO_6Na$ $[M + Na]^+$ 484,28, encontrado 484,35.

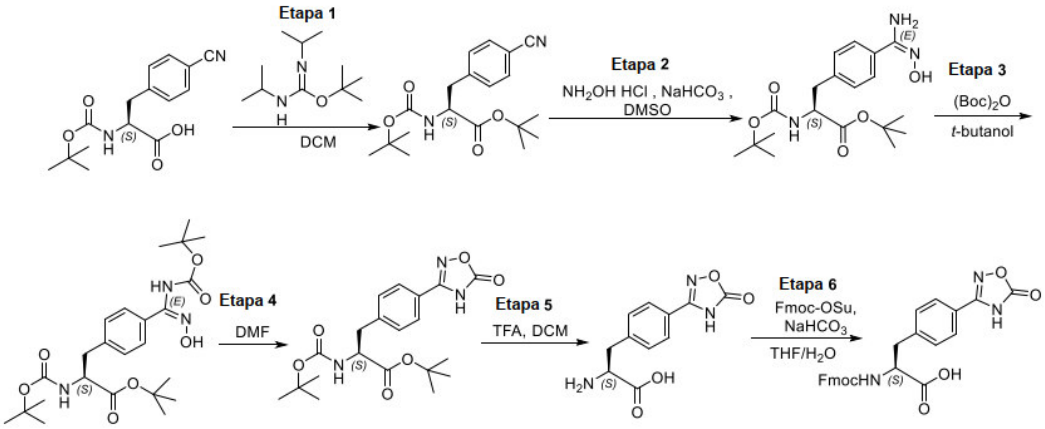
[0191] Etapa 3: A una mezcla de (1*S*,4*R*)-4-(4-((*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)fenil)ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,5 g, 22,75 mmol) en THF (45,5 ml) se le añadió LiOH (1 M en agua) (45,5 ml, 45,5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se acidificó con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con AE (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

$MgSO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-((1*R*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{25}H_{37}NO_6Na$ $[M + Na]^+$ 470,26, encontrado 470,25.

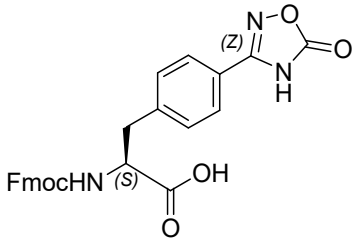
[0192] Etapa 4: A una mezcla de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-((1*R*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico (9,5 g, 21,23 mmol) en THF (100 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4dioxano) (100 ml, 400 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución resultante se concentró al vacío para proporcionar ácido (*S*)-2-amino-3-(4-((1*R*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{20}H_{30}NO_4$ $[M + H]^+$ 348,21, encontrado 348,25.

[0193] Etapa 5: A una mezcla de ácido (*S*)-2-amino-3-(4-((1*R*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico (7 g, 20,15 mmol) en THF (30 ml) y agua (30 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (8,46 g, 101 mmol) y *n*-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (6,12 g, 18,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se acidificó con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con AE (5 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó mediante RP ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: C18 Ultrarrápida (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; (Gradiente: retención en el 2 % de B durante 5 min, hasta el 75 % de B en 15 min, retención en el 76,5 % de B durante 6 min; hasta el 95 % de B en 5 min, retención en el 95 % de B durante 5 min); Caudal: 90 ml/min; Detector: UV 210 nm; TR = 31 min. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-((1*R*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)ciclohexil)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{35}H_{40}NO_6$ $[M + H]^+$ 570,29, encontrado 570,25. RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,80-7,78 (m, 2H), 7,60 - 7,58 (m, 2H), 7,40 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,16 - 7,14 (m, 2H), 7,06 - 7,04 (m, 2H), 4,45 - 4,41 (m, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,15 - 4,055 (m, 2H), 3,21 - 3,17 (m, 1H), 2,91 - 2,88 (m, 1H), 2,41 - 2,37 (m, 1H), 2,19 - 2,17 (m, 1H), 1,96 - 1,91 (m, 2H), 1,78 - 1,75 (m, 2H), 1,45 - 1,42 (m, 10H), 1,40 - 1,32 (m, 3H).

Esquema de síntesis 24



YFN



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-λ^2-azanil)-3-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico

[0194] Etapa 1: A una mezcla de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-cianofenil)propanoico (5 g, 17,22 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió *N*,*N*'-diisopropilcarbamimidato de *terc*-butilo (17,25 g, 86 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 40 °C durante 2 h. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo – 0 : 1 a 1 : 3 para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-(4-cianofenil)propanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_4Na$ $[M + Na]^+$ 369,19, encontrado 369,10.

[0195] Etapa 2: Se añadió bicarbonato de sodio (10,91 g, 130 mmol) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (6,62 g, 95 mmol) en DMSO (120 ml) a temperatura ambiente y después la temperatura se aumentó a 45-50 °C. A esta temperatura, se añadió (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-(4-cianofenil) propanoato de *terc*-butilo (6 g, 17,32 mmol) a la solución resultante y la mezcla se calentó hasta 100 °C seguido de agitación a la misma temperatura durante 18 h. Después de que se completara, la masa de reacción se enfrió a 15-20 °C, después se vertió sobre agua. La solución se agitó durante 15-20 min a 15-20 °C y se filtró. El sólido recogido se lavó con agua y se secó para proporcionar (*S*,*E*)-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-(4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil) fenil)propanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{19}H_{30}N_3O_5$ $[M + H]^+$ 380,21, encontrado 380,15.

[0196] Etapa 3: Se disolvió (*S*,*E*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)fenil)propanoato de *terc*-butilo (5,5 g, 14,49 mmol) en *t*-butanol (100 ml), después se añadió BOC_2O (3,37 ml, 14,49 mmol) lentamente a través de un embudo de adición a 25-30 °C. Después de que se completara la adición, la temperatura se aumentó a 50-55 °C y la agitación continuó a la misma temperatura durante 12 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 15-20 °C y se agitó durante 60 min a 15-20 °C para obtener el sólido. El producto se filtró, se lavó con butanol terciario y se secó al vacío a 55-60 °C para proporcionar el producto en bruto. ESI de MS calculado para $C_{24}H_{38}N_3O_7$ $[M + H]^+$ 480,26, encontrado 480,35.

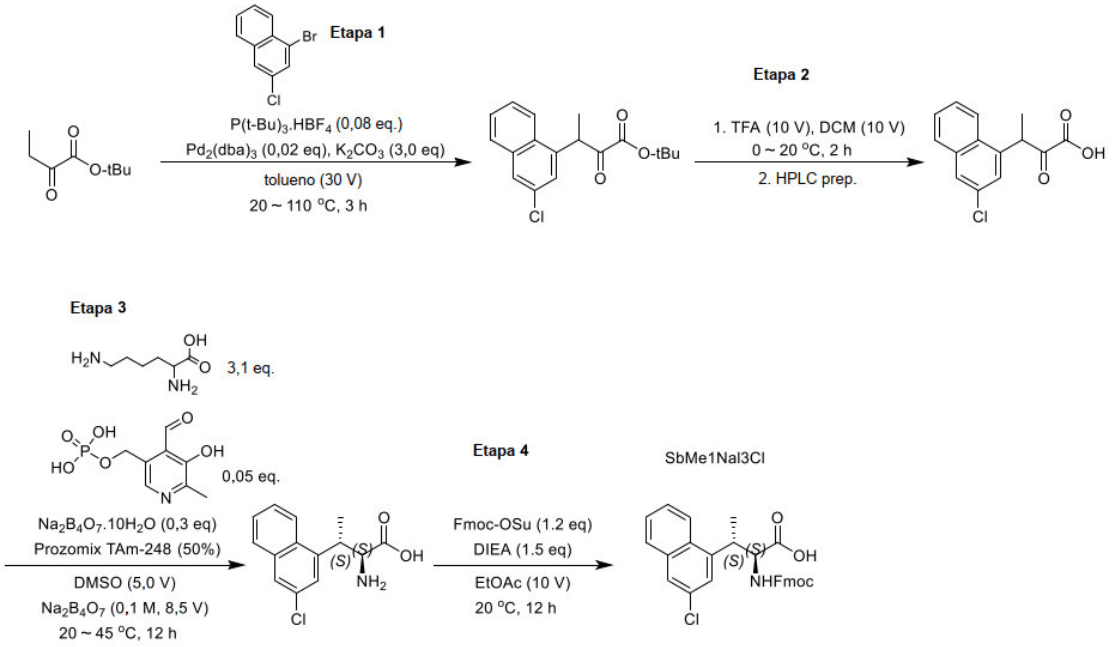
[0197] Etapa 4: Se disolvió (*S*,*E*)-3-(4-(*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*'-hidroxicarbamimidoil)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de *terc*-butilo (5,5 g, 11,47 mmol) en DMF (60 ml) y después la reacción se calentó hasta 110-115 °C. La solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 600 ml de EtOAc y se lavó con NaCl saturado acuoso (4 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con gradiente de EtOAc al 0 % - 70 % en PE. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenil) propanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{20}H_{28}N_3O_6$ $[M + H]^+$406,19, encontrado 406,10. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (s, 1H), 7,73 - 7,72 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 4,07 - 4,05 (m, 1H), 3,03 - 3,01 (m, 1H), 2,95 - 2,89 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,32 (s, 9H).

[0198] Etapa 5: A una mezcla de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de *terc*-butilo (4 g, 9,87 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió TFA (40 ml, 519 mmol) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. ESI de MS calculado para $C_{11}H_{12}N_3O_4$ $[M + H]^+$ 250,07, encontrado 249,95.

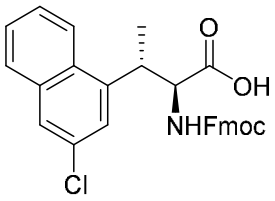
[0199] Etapa 6: A una mezcla de ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico (2,1 g, 8,43 mmol) en THF (20 ml) y H_2O (20 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (3,54 g, 42,1 mmol) y *N*-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (2,56 g, 7,58 mmol) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El valor del pH de la solución se ajustó a 4 con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml),

se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: columna de gel AQ 18 (330 g), 20-35 µm; Fase móvil A: TFA ac. 5 mM; Fase móvil B: MeCN; (Gradiente: retención en el 0 % de B durante 5 min, hasta el 55,3 % de B en 35 min, retención en el 55,3 % de B durante 3,2 min; hasta el 95 % de B en 2 min, retención en el 95 % de B durante 10 min); Caudal: 60 ml/min; Detector: UV 254 y 210 nm; TR: 35,32 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{26}H_{20}N_3O_6$ $[M - H]^+$ 470,14, encontrado 470,15. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,78 - 7,72 (m, 3H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,51 - 7,30 (m, 4H), 7,28 - 7,26 (m, 2H), 4,27 - 4,15 (m, 4H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H).

Esquema de síntesis 25



SbMe1Nal3Cl



Ácido (2S,3S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-cloronaftalen-1-il)butanoico

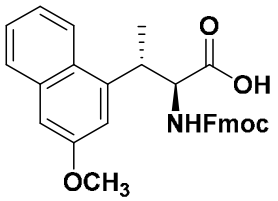
[0200] Etapa 1: A una mezcla de 2-oxobutanoato de terc-butilo (80,0 g, 506 mmol, 1,00 equiv.) y K_2CO_3 (210 g, 1520 mmol, 3,00 equiv.) en tolueno (2,40 l) se le añadieron 1-bromo-3-cloronaftaleno, $P(t\text{-}Bu)_3 \cdot HBF_4$ (11,7 g, 40,5 mmol, 0,08 equiv.) y la mezcla se purgó con N_2 tres veces. Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (9,26 g, 10,1 mmol, 0,02 equiv.) y la mezcla de reacción se purgó con N_2 tres veces, y se agitó a 110 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NH_4Cl ac. (3,00 l) y se extrajo con EtOAc (2,00 l x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1).

[0201] Etapa 2: A una mezcla de 3-(3-cloronaftalen-1-il)-2-oxobutanoato de terc-butilo (100 g, 314 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (1,00 l) a 0 ºC se le añadió TFA gota a gota (1,00 l), y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 (250 * 70 mm, 15 um); fase móvil: [H_2O (TFA al 0,1 %)-ACN]; gradiente: 35 %-65 % de B durante 20,0 min).

[0202] Etapa 3: A una mezcla de lisina (114 g, 779 mmol, 3,10 equiv.) en DMSO (270 ml) y $Na_2B_4O_7$ (0,1 M, 561 ml) a 20 ºC se le añadió $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ (28,8 g, 75,4 mmol, 0,30 equiv.) seguido del compuesto ácido 3-(3-cloronaftalen-1-il)-2-oxobutanoico (66,0 g, 251 mmol, 1,00 equiv.). Se añadieron piridoxal fosfato (2,44 g, 9,85 mmol, 0,05 equiv.) y enzima transaminasa Prozomix TAm-248 (35,0 g) a la mezcla de reacción a 35 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 45 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se ajustó a pH=5,0 con HCl 5 N (60,0 ml) y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con H_2O (500 ml x 3), y se secó a presión reducida para proporcionar ácido (2S,3S)-2-amino-3-(3-cloronaftalen-1-il)butanoico, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

[0203] Etapa 4: A una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-3-(3-cloronaftalen-1-il)butanoico (54,0 g, 205 mmol, 1,00 equiv.) en EtOAc (540 ml) se le añadieron DIPEA (39,7 g, 307 mmol, 1,50 equiv.) y (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (82,9 g, 246 mmol, 1,20 equiv.) y la mezcla se agitó durante 12 h. El precipitado se retiró mediante filtración y el filtrado se lavó con 2,0 l de EtOAc. El filtrado se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 250 * 150 mm * 15 um; fase móvil: [H_2O (HCl al 0,04 %)-ACN]; gradiente: 50 %-95 % de B durante 25,0 min). RMN ^{1}H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,8 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 - 8,01 (m, 5H), 7,53 - 7,72 (m, 4H), 7,31 - 7,47 (m, 3H), 7,18 - 7,30 (m, 2H), 4,54 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,21 - 4,32 (m, 1H), 3,95 - 4,19 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

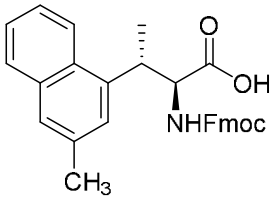
SbMe1Nal3OMe



Ácido (2S,3S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-metoxinaftalen-1-il)butanoico

[0204] El compuesto del título se obtuvo a partir de materiales de partida adecuados usando un proceso similar a la síntesis de SbMe1Nal3Cl. RMN ^{1}H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,50 (m, 4H), 7,13 - 7,29 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 4,53 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,18 - 4,32 (m, 1H), 4,07 - 4,17 (m, 2H), 3,93 - 4,01 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

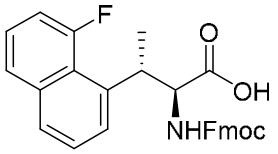
SbMe1Nal3Me



Ácido (2S,3S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-metilnaftalen-1-il)butanoico

[0205] El compuesto del título se obtuvo a partir de materiales de partida adecuados usando un proceso similar a la síntesis de SbMe1Nal3Cl. RMN ^{1}H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 2H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,34 - 7,49 (m, 5H), 7,18 - 7,30 (m, 3H), 4,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,31 (m, 1H), 4,08 - 4,17 (m, 2H), 3,95 - 4,04 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

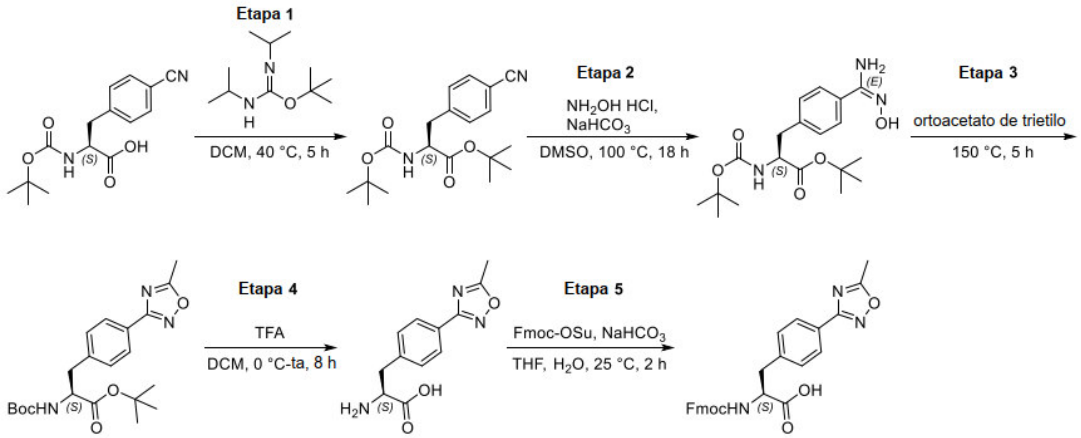
SbMe1Nal8F



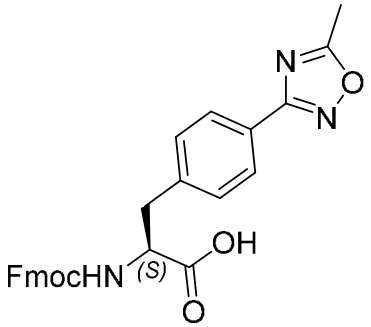
Ácido (2S,3S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(8-fluoronaftalen-1-il)butanoico

[0206] El compuesto del título se obtuvo a partir de materiales de partida adecuados usando un proceso similar a la síntesis de SbMe1Nal3Cl. RMN ^{1}H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 4H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,17 - 7,33 (m, 3H), 4,49 (s, 1H), 4,19 - 4,37 (m, 2H), 4,04 - 4,09 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Esquema de síntesis 26



Phe43Oxad1245Me



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico

[0207] Etapa 1: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-cianofenil)propanoico (20,0 g, 68,9 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió (*E*)-*N,N'*-diisopropilcarbamimidato de *terc*-butil (69,0 g, 344 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage-isolera usando una columna de sílice y el compuesto se eluyó con el 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-

butoxicarbonil)amino)-3-(4-cianofenil)propanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_4$ $[M-H]^+$ 345,19, encontrado 345,25.

[0208] Etapa 2: A una solución agitada de cloruro de hidroxilamonio (21,0 g, 302 mmol) en DMSO (400 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (34,6 g, 411 mmol) a temperatura ambiente. Después se añadió (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-cianofenil)propanoato de *terc*-butilo (19,0 g, 54,8 mmol) a la mezcla de reacción a 45-50 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 15-20 °C, se inactivó con agua y se agitó a 15-20 °C durante 15-20 min. El compuesto se filtró, se lavó con agua y dietil éter y se secó al vacío para proporcionar (*S*,*E*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)fenil)propanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{19}H_{29}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 380,21, encontrado 380,29.

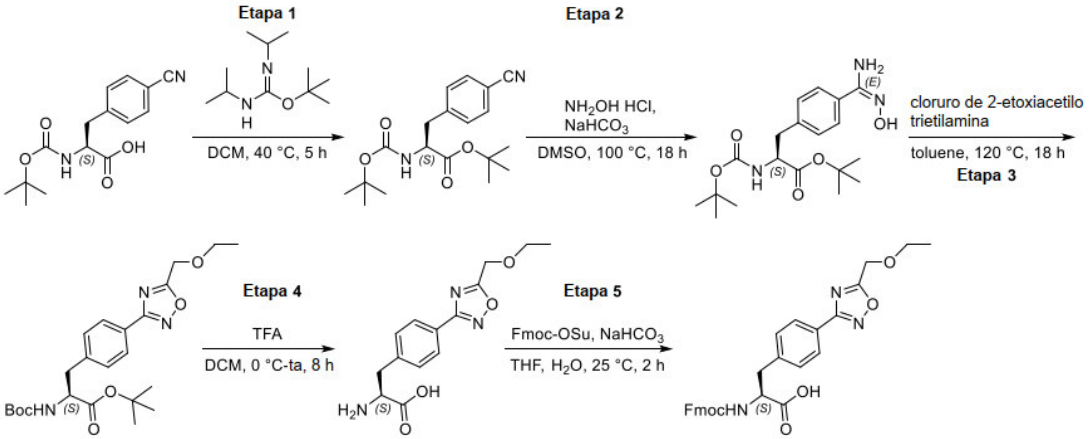
[0209] Etapa 3: Una solución de (*S*,*E*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)fenil)propanoato de *terc*-butilo (19,0 g, 50,1 mmol) en ortoacetato de trietilo (190 ml) se agitó a 150 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage-isolera usando una columna de sílice y el compuesto se eluyó con el 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{21}H_{29}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 402,21, encontrado 402,29.

[0210] Etapa 4: A una solución agitada de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de *terc*-butilo (8,00 g, 19,8 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió TFA (80,0 ml, 1,04 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 24 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se trituró con dietil éter y se secó a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{12}H_{13}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 248,10, encontrado 248,07.

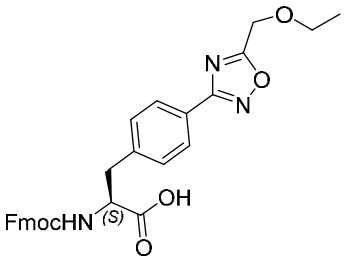
[0211] Etapa 5: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico (4,50 g, 18,2 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (7,64 g, 91,0 mmol) y (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (5,53 g, 16,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (pH ~ 4) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (condiciones: Columna: Columna de gel C18 (100 g)

Fase móvil A: Agua; Fase móvil B: Acetonitrilo) y el compuesto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo al 45-100 % en agua. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{27}H_{23}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 470,16, encontrado 470,25. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 12,85 (s a, 1H), 7,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 7,50 - 7,76 (m, 3H), 7,35 - 7,47 (m, 4H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 4,10 - 4,30 (m, 4H), 3,16 (dd, *J* = 13,8 Hz, 4,2 Hz, 1H), 2,90 - 3,00 (m, 1H), 2,66 (s, 3H).

Esquema de síntesis 27



Phe43Oxad1245MeOEt



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico

[0212] Etapa 1: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-cianofenil)propanoico (20,0 g, 68,9 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió (*E*)-*N,N'*-diisopropilcarbamimidato de *terc*-butil (69,0 g, 344 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage-isolera usando una columna de sílice y el compuesto se eluyó con el 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones puras se

combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-cianofenil)propanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_4$ $[M-H]^+$ 345,19, encontrado 345,25.

[0213] Etapa 2: A una solución agitada de cloruro de hidroxilamonio (21,0 g, 302 mmol) en DMSO (400 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (34,6 g, 411 mmol) a temperatura ambiente. Después se añadió (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-cianofenil)propanoato de *terc*-butilo (19,0 g, 54,8 mmol) a la mezcla de reacción a 45-50 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 15-20 °C, se inactivó con agua y se agitó a 15-20 °C durante 15-20 min. El compuesto se filtró, se lavó con agua y dietil éter y se secó al vacío para proporcionar (*S*,*E*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)fenil)propanoato de *terc*-butilo (en forma de un sólido de color blanco). ESI de MS calculado para $C_{19}H_{29}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 380,21, encontrado 380,29.

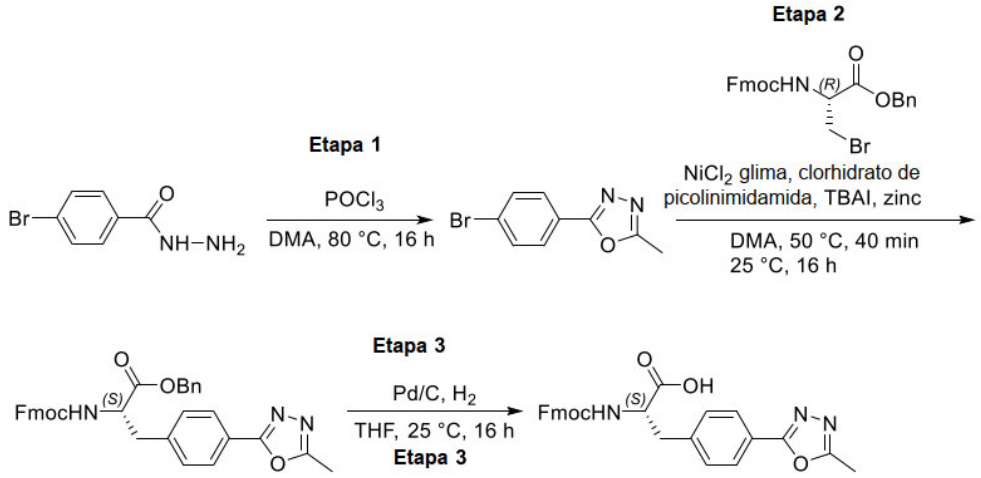
[0214] Etapa 3: A una solución de (*S*,*E*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)fenil)propanoato de *terc*-butilo (4,0 g, 10,5 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió trietilamina (3,20 g, 4,41 ml, 31,6 mmol) seguida de adición gota a gota de cloruro de 2-etoxiacetilo (1,55 g, 1,39 ml, 12,6 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage-isolera usando una columna de sílice y el compuesto se eluyó con el 20 % de acetato de etilo en hexano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-(etoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de *terc*-butilo. LC-MS encontrado para $C_{23}H_{33}N_3O_6$: m/z 448,3 $[M + H]^+$ (1,40 min).

[0215] Etapa 4: A una solución agitada de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-(etoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de *terc*-butilo (3,10 g, 6,93 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (7,90 g, 5,34 ml, 69,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 24 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(5-(etoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico. LC-MS encontrado para $C_{14}H_{17}N_3O_4$: m/z 292,0 $[M + H]^+$ (0,34 min).

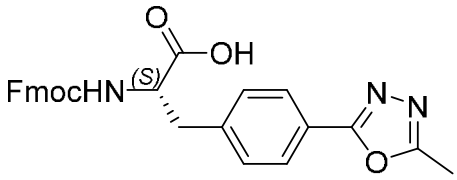
[0216] Etapa 5: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(5-(etoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico (2,50 g, 8,58 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (3,60 g, 42,9 mmol) y (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (2,89 g, 8,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (pH ~ 2) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se

secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Teledyne Isco (80 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0 a 100 % en hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-(etoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico. LC-MS encontrado para $C_{29}H_{27}N_3O_6$: m/z 514,3 $[M + H]^+$ (1,31 min).

Esquema de síntesis 28



Phe42Oxad1345Me



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)propanoico

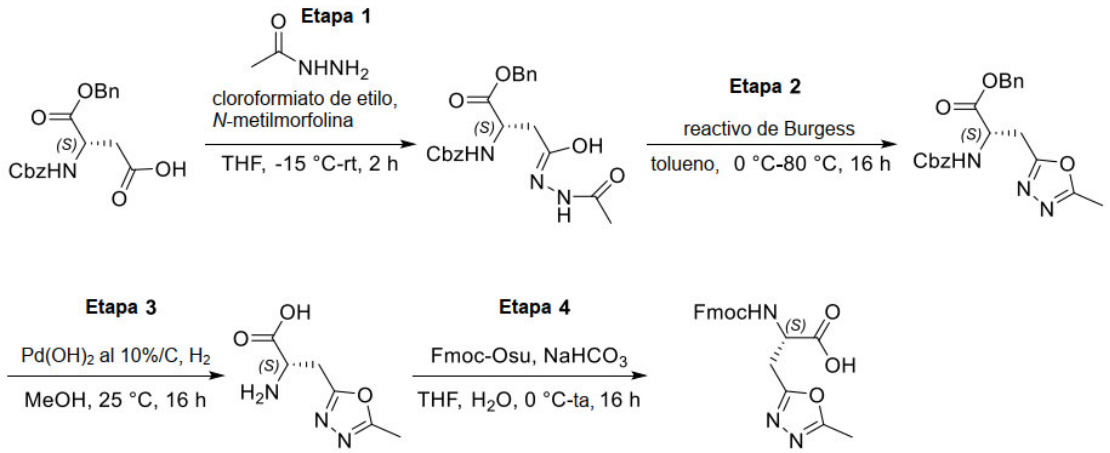
[0217] Etapa 1: A una solución agitada de 4-bromobenzohidrazida (30,0 g, 140 mmol) en DMA (150 ml) se le añadió $POCl_3$ (14,3 ml, 153 mmol) gota a gota a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (1000 ml), se inactivó con solución de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (1000 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage usando una columna de gel de sílice y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para

proporcionar 2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol. ESI de MS calculado para $C_9H_7BrN_2O$ $[M+H]^+$ 238,97, encontrado 238,95.

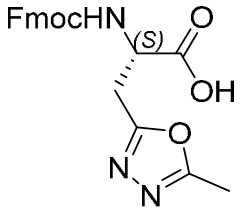
[0218] Etapa 2: Una solución agitada de cloruro de níquel, aducto de dimetoxietano (457 mg, 2,08 mmol) y clorhidrato de picolinimidamida (656 mg, 4,16 mmol) en DMA (40 ml) en atmósfera de argón se agitó a 50 °C durante 40 min. Después se añadieron TBAI (3,84 g, 10,4 mmol), (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-bromopropanoato (5,00 g, 10,4 mmol), 2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (2,49 g, 10,4 mmol) y cinc (1,36 g, 20,8 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage usando una columna de gel de sílice y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)propanoato de bencilo. ESI de MS calculado para $C_{34}H_{29}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 560,21, encontrado 560,33.

[0219] Etapa 3: A una solución agitada de (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)propanoato de bencilo (5,00 g, 8,93 mmol) en THF (75 ml) se le añadió Pd/C (2,35 g, 625 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se agitó en DCM (10 ml) y se añadió dietil éter. El sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{27}H_{23}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 470,16, encontrado 470,22. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 12,82 (s a, 1H), 7,83 - 7,94 (m, 4H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (td, J = 7,4 Hz, 2,8 Hz, 2H), 7,23 - 7,35 (m, 2H), 4,07 - 4,36 (m, 4H), 3,18 (dd, J = 14,0 Hz, 4,4 Hz, 1H), 2,83 - 3,02 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).

Esquema de síntesis 29



Ala2Oxad1345Me



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoico

[0220] Etapa 1: A una solución agitada de ácido (*S*)-4-(benciloxi)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoico (35,0 g, 97,9 mmol) en THF (1 l) se le añadieron *N*-metilmorfolina (10,8 ml, 97,9 mmol) y cloroformiato de etilo (9,41 ml, 97,9 mmol) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 15 min. Después, una solución de acetohidrazida (7,26 g, 97,9 mmol) en THF (200 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*S*,*Z*)-*N*-acetil-4-(benciloxi)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanohidrazónico. ESI de MS calculado para $C_{21}H_{23}N_3O_6$ $[M+H]^+$ 414,16, encontrado 414,14.

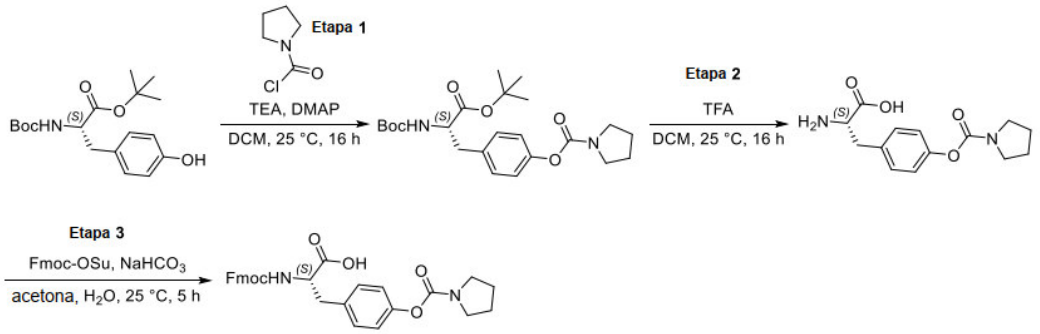
[0221] Etapa 2: A una solución agitada de ácido (*S*,*Z*)-*N*-acetil-4-(benciloxi)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanohidrazónico (10,00 g, 21,77 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió reactivo de Burgess (7,781 g, 32,65 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage

usando un cartucho de 120 g de sílice y el compuesto se eluyó con EtOAc al 100 %. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato de bencilo. ESI de MS calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 396,15, encontrado 396,26.

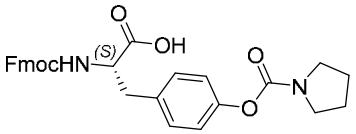
[0222] Etapa 3: A una solución agitada de (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato de bencilo (11,0 g, 25,0 mmol) en MeOH (250 ml) se le añadió catalizador de Pearlman 10 % (5,00 g, 4,70 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se purgó con N_2 gaseoso a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó en globo de H_2 a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE y se lavó con MeOH (50 ml) y DCM (100 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se lavó con *n*-pentano (3 x 50 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-amino-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 7,50-8,89 (m, 2H), 3,64 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 9,0 Hz, 4,6 Hz, 1H), 3,37 - 3,42 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

[0223] Etapa 4: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-amino-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoico (4,20 g, 22,1 mmol) en THF (35 ml) y H_2O (35 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (2,84 g, 33,1 mmol) y (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (11,4 g, 33,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h y después se diluyó con EtOAc (100 ml) y se acidificó con HCl 1 M (pH~2−3). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage usando un cartucho de 80 g de sílice y el compuesto se eluyó con EtOAc al 100 %. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron a presión reducida y el compuesto aislado se lavó con n-pentano (2 x 100 ml) y de nuevo se trituró con éter y pentano (90:10). Se añadieron unas pocas gotas de EtOAc (tres veces) a la mezcla de reacción y se filtró un sólido. El sólido se lavó con éter y se secó a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{21}H_{19}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 394,13, encontrado 394,22. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 13,10 (s a, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,58 - 7,82 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,32 (td, J = 7,4 Hz, 0,9 Hz, 2H), 4,33 - 4,45 (m, 1H), 4,17 - 4,32 (m, 3H), 3,27 - 3,30 (m, 1H), 3,13 - 3,22 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).

<u>Esquema de síntesis 30</u>



TyrOCOPyrr



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-((pirrolidin-1-carbonil)oxi)fenil)propanoico

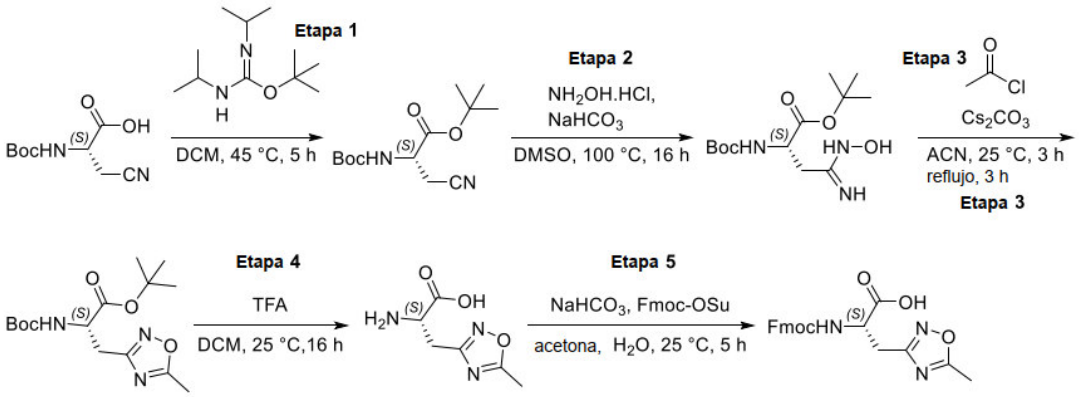
[0224] Etapa 1: A una solución agitada de (*terc*-butoxicarbonil)-L-tirosinato de *terc*-butilo (20,00 g, 59,27 mmol) en DCM (100 ml) se le añadieron DMAP (7,241 g, 59,27 mmol), TEA (16,5 ml, 118,5 mmol) y cloruro de pirrolidin-1-carbonilo (8,710 g, 65,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se diluyó con MeOH (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido precipitado se filtró y se lavó con MeOH (2 x 20 ml) y se secó al vacío para proporcionar pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-4-(3-(*terc*-butoxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)fenilo. ESI de MS calculado para $C_{23}H_{34}N_2O_6$ $[M+H]^+$ 435,24, encontrado 435,31.

[0225] Etapa 2: A una solución agitada de pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-4-(3-(*terc*-butoxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)fenilo (12,00 g, 27,62 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió TFA (63,83 ml, 828,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con tolueno (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar ácido (*S*)-2-amino-3-(4-((pirrolidin-1-carbonil)oxi)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{14}H_{18}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 279,13, encontrado 279,20.

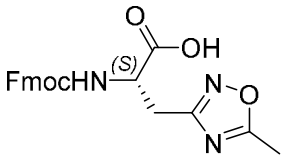
[0226] Etapa 3: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-amino-3-(4-((pirrolidin-1-carbonil)oxi)fenil)propanoico (8,00 g, 28,7 mmol) en acetona (50 ml) y agua (50 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (7,24 g, 86,2 mmol) y (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (10,7 g, 31,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La capa acuosa

se lavó con dietil éter (2 x 100 ml), se acidificó con HCl 2 N (pH~4) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se diluyó con dietil éter al 10 % en hexano (100 ml) y se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-((pirrolidin-1-carbonil)oxi)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{29}H_{28}N_2O_6$ $[M+H]^+$ 501,19, encontrado 501,29. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,56 - 7,72 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 3,71 - 4,39 (m, 4H), 3,44 - 3,50 (m, 2H), 3,35 - 3,37 (m, 3H), 3,05 (dd, *J* = 13,4 Hz, 4,6 Hz, 1H), 2,84 - 2,97 (m, 1H), 1,79 - 1,96 (m, 4H).

Esquema de síntesis 31



Ala3Oxad1245Me



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico

[0227] Etapa 1: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-cianopropanoico (24,00 g, 112,0 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió (*E*)-*N,N'*-diisopropilcarbamimidato de *terc*-butilo (80 ml, 336,1 mmol) a temperatura ambiente. Se formó un precipitado de color blanco cuajado durante la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM (2 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage-isolera usando un cartucho de sílice de 120 g y el compuesto se eluyó con 30 % de acetato de etilo en éter de

petróleo. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-cianopropanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{13}H_{22}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 271,16, encontrado 271,20.

[0228] Etapa 2: A una solución agitada de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-cianopropanoato de *terc*-butilo (20,0 g, 74,0 mmol) en DMSO (150 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (46,6 g, 555 mmol) y cloruro de hidroxilamonio (28,3 g, 407 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(hidroxiamino)-4-iminobutanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{13}H_{25}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 304,18, encontrado 304,22.

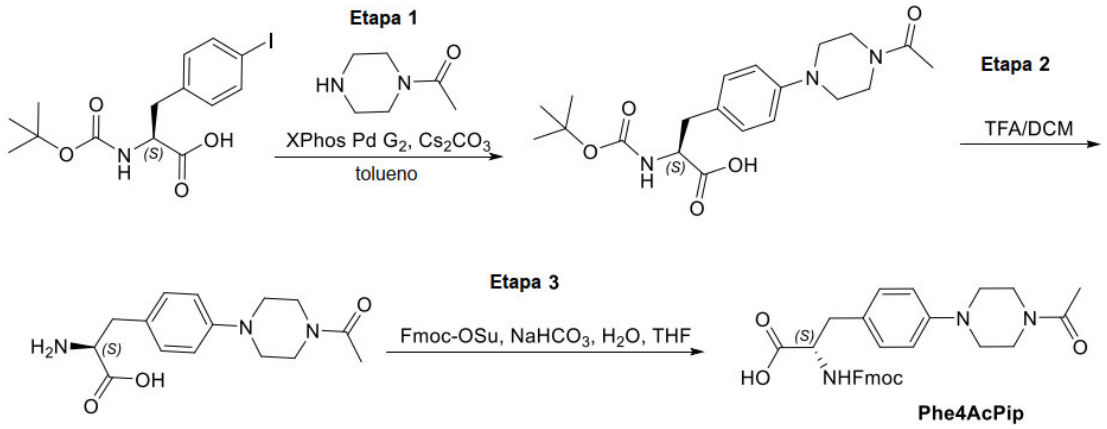
[0229] Etapa 3: A una solución agitada de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(hidroxiamino)-4-iminobutanoato de *terc*-butilo (9,50 g, 31,3 mmol) en ACN (100 ml) se le añadieron carbonato de cesio (20,4 g, 62,6 mmol) y cloruro de acetilo (2,45 ml, 34,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se controló mediante TLC que mostró una nueva mancha y también mediante LCMS que mostró un 93 % de masa intermedia. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE y se lavó con ACN (2 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage-isolera usando una columna de sílice y el compuesto se eluyó con el 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{15}H_{25}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 328,18, encontrado 328,25.

[0230] Etapa 4: A una solución agitada de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de *terc*-butilo (5,80 g, 17,7 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (20,5 ml, 266 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con tolueno (10 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-amino-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico. ESI de MS calculado para $C_6H_9N_3O_3$ $[M+H]^+$ 172,06, encontrado 171,99.

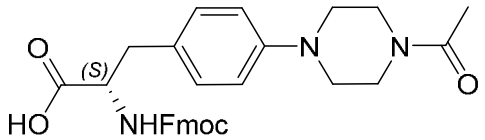
[0231] Etapa 5: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-amino-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico (4,20 g, 24,5 mmol) en acetona (20 ml) y H_2O (20 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (4,12 g, 49,1 mmol) y (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (9,11 g, 27,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se sometió a tratamiento ácido-base y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó dos veces mediante Biotage-isolera usando un cartucho de sílice de 120 g y el compuesto se eluyó con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida. El compuesto aislado se lavó con dietil éter al 10 % en hexano y se secó a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{21}H_{19}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 394,13, encontrado 394,19. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 12,95 (s a, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,33 - 4,64 (m, 1H), 4,10 - 4,33 (m, 3H), 2,97 - 3,21 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

Esquema de síntesis 32



Phe4AcPip



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)propanoico

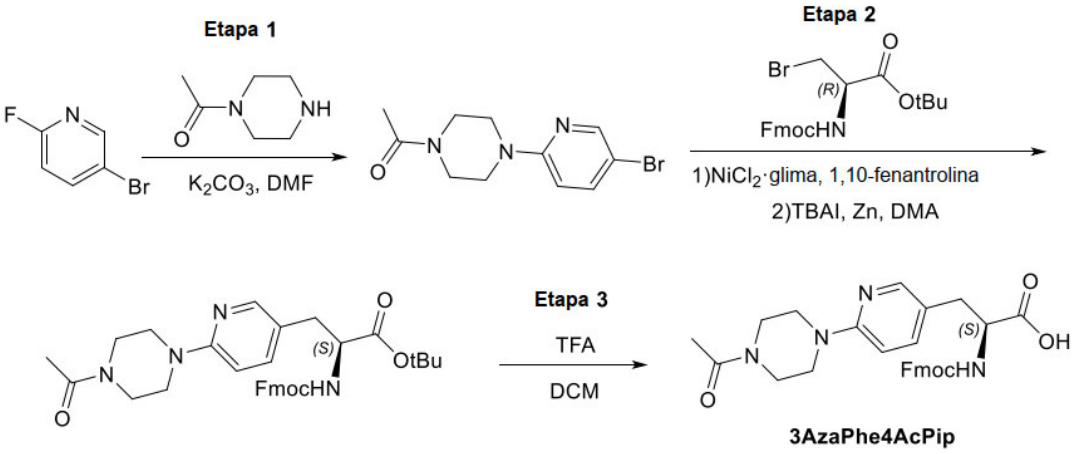
[0232] Etapa 1: A una solución agitada de ácido (*S*)-3-(4-bromofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (6 g, 17,43 mmol) en tolueno (180 ml) se le añadió XPhos Pd G_2 (2,057 g, 2,61 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 10 min. Se añadieron 1-(piperazin-1-il)etan-1-ona (2,234 g, 17,43 mmol) y Cs_2CO_3 (5,04 g, 26,1 mmol) y la solución resultante se agitó a 110 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y se interrumpió con H_2O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa

orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 - 60 % en PE para proporcionar ácido (*S*)-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{20}H_{30}N_3O_5[M + H]^+$ 392,21, encontrado 392,25. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,12 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,16 - 4,13 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 4H), 3,14 - 3,04 (m, 4H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,38 - 1,29 (m, 9H).

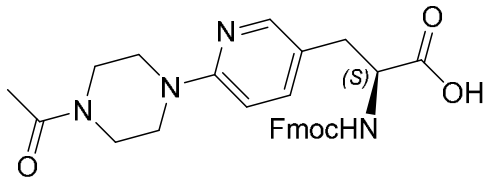
[0233] Etapa 2: A una solución agitada de ácido (*S*)-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (10 g, 25,5 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TFA (30 ml) a ta. La solución se agitó a 25 °C durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El ácido (*S*)-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-2-aminopropanoico en bruto se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ESI de MS calculado para $C_{15}H_{22}N_3O_3[M + H]^+$ 292,16, encontrado 292,20.

[0234] Etapa 3: A una solución agitada de ácido (*S*)-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-2-(carboxiamino)propanoico (7 g, 20,87 mmol) en THF (25 ml) y agua (25 ml) se le añadió Fmoc-OSu (6,34 g, 18,79 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió $NaHCO_3$ (8,77 g, 104 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El pH se ajustó a 5 con HCl 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: gel de sílice C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; (Gradiente: retención en el 5 % de B durante 5 min, hasta el 55 % de B en 15 min, retención en el 55 % de B durante 5 min; hasta el 95 % de B en 20 min, retención en el 95 % de B durante 5 min); Caudal: 90 ml/min; Detector: UV 210 nm; TR = 45 min. Las fracciones que contenían producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{30}H_{32}N_3O_5$ $[M + H]^+$ 514,23, encontrado 514,30. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,78 - 7,76 (m, 2H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 4H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 4,47 - 4,43 (m, 1H), 4,33 - 4,31 (m, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 4H), 3,23 - 3,08 (m, 5H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,11 (s, 3H).

Esquema de síntesis 33



3AzaPhe4AcPip



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)propanoico

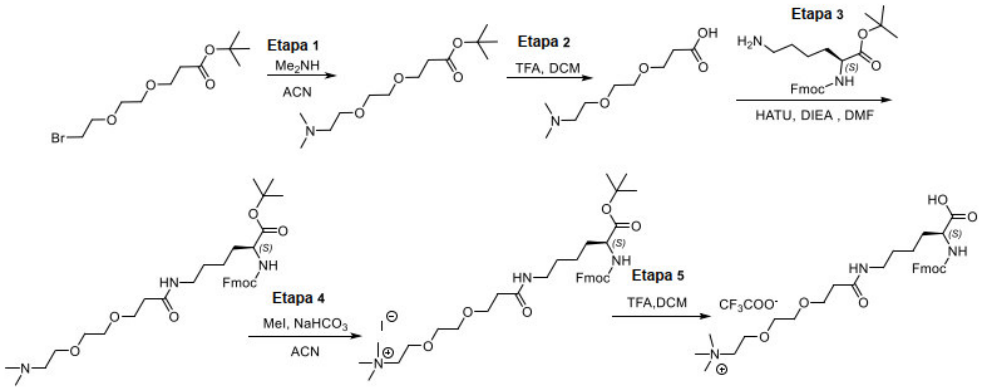
[0235] Etapa 1: A una mezcla de 1-(piperazin-1-il)etan-1-ona (21,85 g, 170 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (15 g, 85 mmol) en atmósfera de argón a ta. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h, después se diluyó con 300 ml de EtOAc y se lavó con H_2O (3 x 80 ml), NaCl acuoso saturado (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 % - 100 % de EtOAc en PE. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(4-(5-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona. ESI de MS calculado para C11H15BrN3O $[M + H]^+$ 284,03 y 286,03, observado 283,90 y 285,90.

[0236] Etapa 2: Una mezcla de complejo de cloruro de níquel (II) etilenglicol dimetiléter (0,696 g, 3,17 mmol) y 1,10-fenantrolina (0,571 g, 3,17 mmol) en DMA (2 ml) se calentó a 50 °C durante 0,5 horas. La mezcla de 1-(4-(5-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona (4,5 g, 15,84 mmol), (R)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-bromopropanoato de terc-butilo (7,78 g, 17,42 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (5,85 g, 15,84 mmol) en DMA (2 ml) se añadió a 25 °C. Después se añadió polvo de cinc (2,071 g, 31,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 50 °C. La mezcla resultante se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con

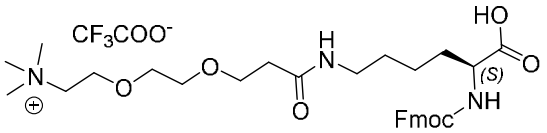
EtOAc (3 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (2 x 80 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM-MeOH (10:1) para proporcionar (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)propanoato de terc-butilo. ESI de MS calculado para C33H39N4O5 $[M + H]^+$ 571,28, encontrado 571,40.

[0237] Etapa 3: A una mezcla de (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)propanoato de terc-butilo (7,3 g, 12,79 mmol) en DCM (70 ml) se le añadió TFA (70 ml, 909 mmol) en atmósfera de argón a ta. La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (20 ml) y la mezcla resultante se purificó mediante Combi-Flash en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna C18 columna de gel de sílice (330 g), 20-35 µm; Fase móvil A: TFA ac. 5 mM; Fase móvil B: MeCN; (Gradiente: retención en el 0 % de B durante 10 min, hasta el 42,3 % de B en 35 min, retención en el 42,3 % de B durante 3,2 min; hasta el 95 % de B en 2 min, retención en el 95 % de B durante 10 min); Caudal: 60 ml/min; Detector: UV 254 y 210 nm; TR: 35,32 min. Las fracciones que contenían producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)propanoico. ESI de MS calculado para C29H31N4O5 $[M + H]^+$ 515,22, encontrado 515,15. RMN ^{1}H (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7,87 - 7,79 (m, 4H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 4H), 7,11 - 7,09 (m, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 1H), 4,32 - 4,09 (m, 3H), 3,65 - 3,54 (m, 8H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 2,94 - 2,89 (m, 1H), 2,12 (s, 3H).

Esquema de síntesis 34



KPEG2acidNMe3



2,2,2-Trifluoroacetato de (*S*)-5-carboxi-1-(9*H*-fluoren-9-il)-*N*,*N*,*N*-trimetil-3,11-dioxo-2,14,17-trioxa-4,10-diazanonadecan-19-aminio

[0238] Etapa 1: A una solución de 3-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo (10 g, 33,6 mmol) en ACN (100 ml) se le añadió Me_2NH (5,49 g, 67,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con AE (3 x 300 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con gradiente del 0 - 10 % de MeOH en DCM para proporcionar 3-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{13}H_{28}NO_4$ $[M + H]^+$ 262,20, encontrado 262,15.

[0239] Etapa 2: Se preparó una solución de 3-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo (8 g, 30,6 mmol) en DCM (100 ml) y TFA (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 3-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etoxi)propanoico. ESI de MS calculado para $C_9H_{20}NO_4$ $[M + H]^+$ 206,13, encontrado 206,10.

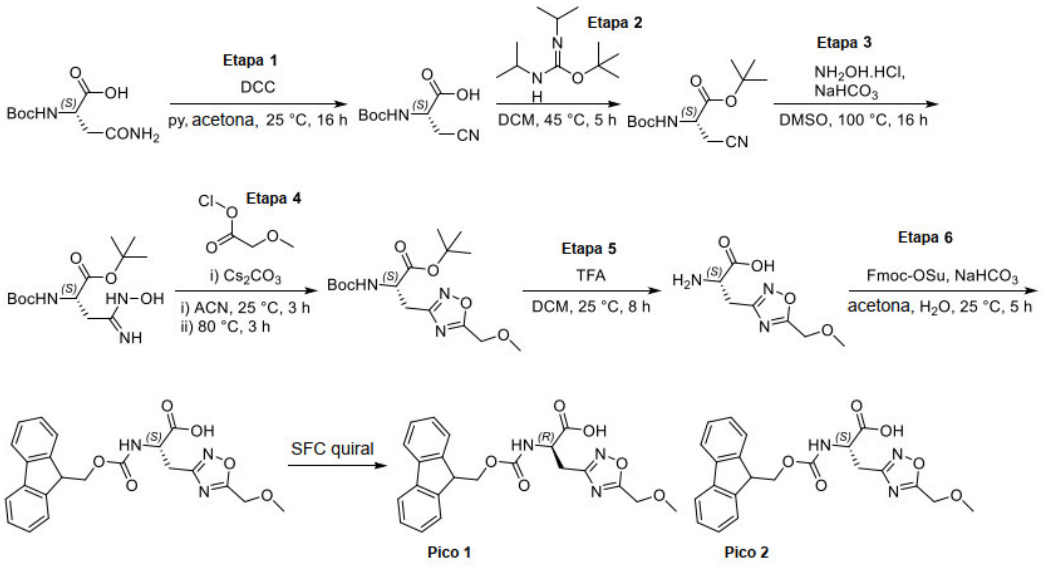
[0240] Etapa 3: A una solución agitada de ácido 3-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etoxi)propanoico (6,5 g, 31,7 mmol) en DMF (100 ml) se le añadieron HATU (24,08 g, 63,3 mmol), DIEA (6,08 ml, 34,8 mmol) y (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*L*-lisinato de *terc*-butilo (13,44 g, 31,7 mmol) a - 40 °C. Después, la mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 4 h, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con gradiente del 0 - 50 % de EA en PE para proporcionar (*S*)-17-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-metil-11-oxo-5,8-dioxa-2,12-diazaoctadecan-18-oato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{34}H_{50}N_3O_7$ $[M + H]^+$ 612,36, encontrado 612,45. RMN ^1H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,63 - 7,61 (m, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,56 - 5,53 (m, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 2H), 3,87 - 3,85 (m, 2H), 3,73 - 3,71 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 5H), 3,30 - 3,20 (m, 4H), 2,88 (s, 6H), 2,50 - 2,48 (m, 2H), 1,84 - 1,82 (m, 1H), 1,70 - 1,68 (m, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 13H).

[0241] Etapa 4: A una solución de (*S*)-17-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-metil-11-oxo-5,8-dioxa-2,12-diazaoctadecan-18-oato de *terc*-butilo (1 g, 1,635 mmol) en ACN (50 ml)

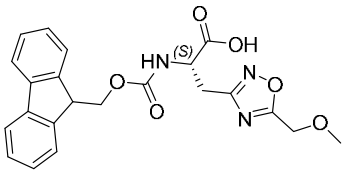
se le añadieron $NaHCO_3$ (0,137 g, 1,635 mmol) y MeI (0,102 ml, 1,635 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La solución resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El residuo se concentró a presión reducida para proporcionar yoduro de (*S*)-5-carboxi-1-(9*H*-fluoren-9-il)-*N*,*N*,*N*-trimetil-3,11-dioxo-2,14,17-trioxa-4,10-diazanonadecan-19-aminio. ESI de MS calculado para $C_{35}H_{52}N_3O_7$ $[M\text{-}tBu]^+$ 570,32, encontrado 570,30.

[0242] Etapa 5: A una solución agitada de yoduro de (*S*)-5-carboxi-1-(9*H*-fluoren-9-il)-*N*,*N*,*N*-trimetil-3,11-dioxo-2,14,17-trioxa-4,10-diazanonadecan-19-aminio (7 g, 10,03 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió TFA (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP Ultrarrápida con las siguientes condiciones: (Columna: C^{18} ultrarrápida de 330 g; Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %); Fase móvil B: ACN; Caudal: 100 ml/min; 2 % de B en 10 min; del 2 % al 20 % de B en 5 min; del 20 % al 50 % de B en 20 min; Detector: UV 210 nm. TR: 35 min) para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-5-carboxi-1-(9*H*-fluoren-9-il)-*N*,*N*,*N*-trimetil-3,11-dioxo-2,14,17-trioxa-4,10-diazanonadecan-19-aminio. ESI de MS calculado para $C_{31}H_{44}N_3O_7^+$ $[M]^+$ 570,32, encontrado 570,30. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,83 - 7,80 (m, 2H), 7,71 - 7,67 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 4,44 - 4,32 (m, 2H), 4,27 - 4,12 (m, 2H), 3,92 - 3,89 (m, 2H), 3,74 - 3,70 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 6H), 3,26 - 3,17 (m, 11H), 2,44 - 2,40 (m, 2H), 1,89 - 1,70 (m, 2H), 1,59 - 1,39 (m, 4H).

Esquema de síntesis 35



Ala3Oxad1245MeOMe



Ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico

[0243] Etapa 1: A una solución agitada de (*terc*-butoxicarbonil)-L-asparagina (100,0 g, 430,6 mmol) en piridina (250 ml) se le añadió gota a gota una solución de DCC (88,84 g, 430,6 mmol) en acetona (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetona (2 x 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (500 ml) y se lavó con HCl 2 N (300 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante tratamiento ácido-base (usando $NaHCO_3$ y HCl 2 N) para proporcionar ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-cianopropanoico. ESI de MS calculado para $C_9H_{14}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 215,10, encontrado 215,11.

[0244] Etapa 2: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-cianopropanoico (37,00 g, 172,7 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió (*E*)-*N*,*N*'-diisopropilcarbamimidato de *terc*-butilo (34,60 g, 172,7 mmol) a temperatura ambiente. Durante la reacción se formó un precipitado de color blanco cuajado. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM (2 x 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage-isolera usando un cartucho de sílice de 120 g y el compuesto se eluyó con 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-cianopropanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{13}H_{22}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 271,16, encontrado 271,16.

[0245] Etapa 3: A una solución agitada de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-cianopropanoato de *terc*-butilo (45,0 g, 166 mmol) en DMSO (200 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (105 g, 1,25 mol) y cloruro de hidroxilamonio (63,6 g, 916 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, después se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(hidroxiamino)-4-

iminobutanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{13}H_{25}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 304,18, encontrado 304,30.

[0246] Etapa 4: A una solución agitada de (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(hidroxiamino)-4-iminobutanoato de *terc*-butilo (19,00 g, 62,63 mmol) en ACN (150 ml) se le añadieron carbonato de cesio (40,81 g, 125,3 mmol), cloruro de 2-metoxiacetilo (8,156 g, 75,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante Biotage-isolera usando un cartucho de sílice de 120 g y el compuesto se eluyó con 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de *terc*-butilo. ESI de MS calculado para $C_{16}H_{27}N_3O_6$ $[M+H]^+$ 358,19, encontrado 358,41.

[0247] Etapa 5: A una solución agitada de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de *terc*-butilo (11,0 g, 30,8 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió TFA (47,4 ml, 616 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se codestiló con tolueno (20 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-amino-3-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico. ESI de MS calculado para $C_7H_{11}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 202,07, encontrado 202,17.

[0248] Etapa 6: A una solución agitada de ácido (*S*)-2-amino-3-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico (6,20 g, 30,8 mmol) en acetona (30 ml) y H_2O (30 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (5,18 g, 61,6 mmol) y (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (11,4 g, 33,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a tratamiento ácido-base y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó dos veces mediante Biotage-isolera usando un cartucho de sílice de 120 g y el compuesto se eluyó con el 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida. El compuesto aislado se lavó con dietil éter al 10 % en hexano y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto.

[0249] El compuesto se volvió a purificar adicionalmente mediante SFC Quiral en Columna Chiralpak-AS-H, 3 * 25 cm, 5 µ, isocrática con CO2 al 80 % y 20 % (Ácido fórmico al 0,5 % en IPA), caudal 90 g/min, temperature 30,0 °C, Retropresión 12,0 MPa (120,0 bar), 75,0 mg por inyección, tiempo de apilamiento de 15,0 min.

[0250] Las fracciones puras se combinaron, se concentraron a presión reducida y se liofilizaron por separado para proporcionar el Pico 1 ácido (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico (ESI de MS calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_6$ $[M+H]^+$ 424,14, encontrado 424,22. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) TV a 90 °C: δ (ppm) 12,91 (s a, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,50 - 7,71 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,31 (td, *J* = 7,4 Hz, 1,0 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,32 - 4,50 (m, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,04-3,17 (m, 2H)) y Pico 2 ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico. ESI de MS calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_6$ $[M+H]^+$ 424,14, encontrado 424,22. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) TV a 90 °C: δ (ppm) 12,80 (s a, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,58 (s a, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,25 - 7,36 (m, 2H), 4,69 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 4,38 - 4,50 (m, 1H), 4,14 - 4,32 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,05 - 3,18 (m, 2H).

Preparación de los compuestos finales:

A. Procedimiento generalizado para sintetizar precursores peptídicos lineales

[0251] Los péptidos de la Figura 1 se sintetizaron usando la síntesis convencional en fase sólida usando la química Fmoc/*t*Bu, como se ejemplifica en Chan, W.C.; White, P.D. "*Fmoc Solid-Phase Synthesis: a Practical Approach*", Oxford University Press, Oxford, 2000; Steward, J.; Young, J. "*Solid Phase Peptide Synthesis*", Pierce Chemical Company, Rockford, 1984.; Benoiton, N.L. "*Chemistry of Peptide Synthesis*", CRC Press, Nueva York, 2006; y Lloyd-Williams, P.; Albericio, F.; Giralt, E. "*Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*", CRC Press, Nueva York, 1997.

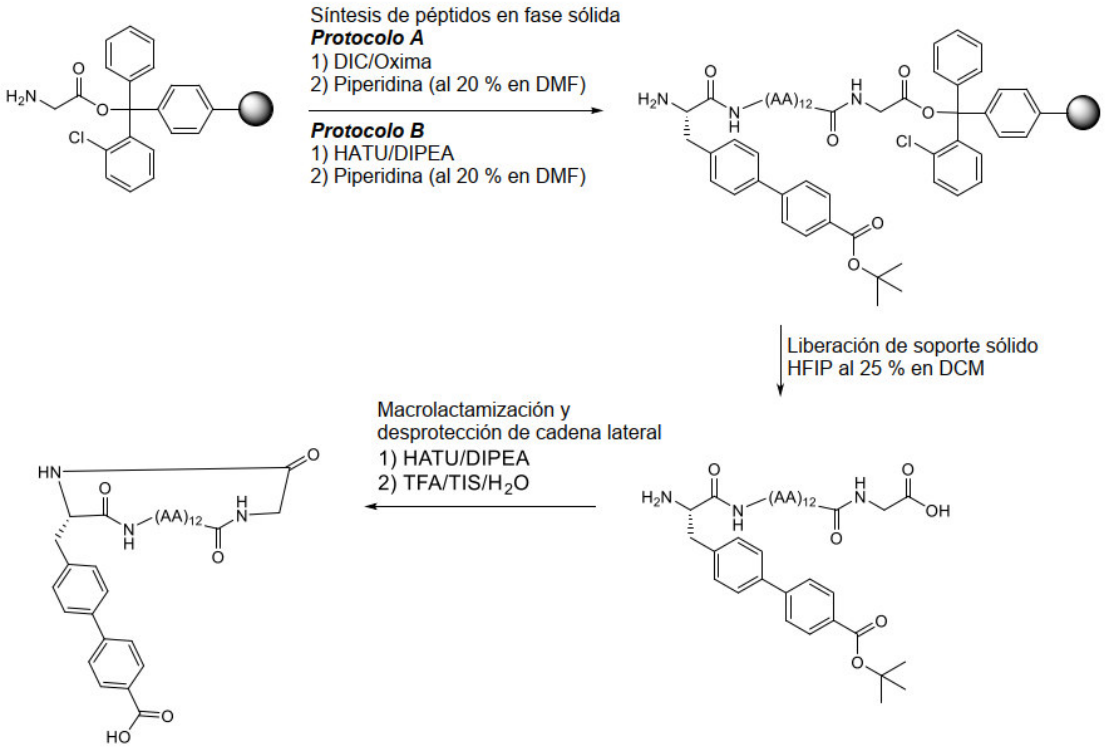
[0252] Durante la elongación de la cadena peptídica, el grupo α-amino de cada aminoácido se protegió con un grupo 9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilo (Fmoc). Para evitar cualquier reacción secundaria durante las etapas de elongación de la cadena, las cadenas laterales de aminoácidos reactivos también llevan grupos protectores lábiles en ácido, enmascarando eficazmente los grupos reactivos hasta su eliminación tras el tratamiento con ácido fuerte. Después de completar cada etapa de acoplamiento, el grupo Fmoc del aminoácido *N*-terminal se eliminó con piperidina o 4-metilpiperidina y la resina se lavó minuciosamente para preparar el acoplamiento del posterior derivado de aminoácido protegido con Fmoc.

[0253] Los grupos protectores de cadenas laterales utilizados fueron: *terc*-butilo (*t*Bu) para 3Pal4CO2H, 3Pal4Ph4CO2H, alT, aMeD, aMeS, Bip4CO2H, daMeD, daMeS, hS, Phe4COOH, Phe4Pyrim5CO2H, Proc4OH, PyrimAla4Ph4CO2H, S, T; *terc*-butoxi-carbonilo (Boc) para Ac4cN, AlaPiperaz, aMeDab, aMeK, Dab, daMeK, K, PipH, Orn; tritilo (Trt) para Q; 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo (Pbf) para R; y, β-metilpentil éster (OMpe) para D.

[0254] Los aminoácidos protegidos con Fmoc se obtuvieron normalmente de proveedores tales como Sigma- Aldrich, Novabiochem, Chem-Impex y Combi-Block.

B. Procedimientos de síntesis utilizados para preparar péptidos cíclicos

Esquema de síntesis 36



Protocolo A de Síntesis en fase sólida de péptidos

[0255] Los péptidos se sintetizaron en un sintetizador Liberty Blue™ de CEM Corporation, usando la síntesis en fase sólida convencional usando la química Fmoc/*t*Bu como se ha resumido anteriormente en el Esquema 36.

[0256] Se usaron *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) con ciano(hidroxiimino)acetato de etilo (Oxyma) como agentes de acoplamiento para formar el enlace amida entre el extremo amino libre del péptido protegido unido a la resina y el ácido carboxílico del aminoácido protegido con Fmoc.

[0257] Se usó resina de 2-clorotritilo cargada con H-Gly (malla 200-400, 0,79 mmol/g de carga, 1 % de poliestireno reticulado, Novabiochem) para la síntesis. Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,2 M en DMF (*N,N*-dimetilformamida). Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de solución de Oxyma (0,5 M en DMF) y un exceso molar 2 veces mayor de solución de DIC (1,0 M en DMF). Como alternativa, los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,125 M en DMF (*N,N*-dimetilformamida). Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de solución Oxyma Pure (0,125 M en DMF; con DIEA 0,05 M) y un exceso molar de 2 veces de solución de DIC (0,25 M en DMF). Las reacciones se realizaron normalmente a escala de 25 µmol.

[0258] Cada ciclo de síntesis incluyó: Desprotección del aminoácido-Fmoc mediante piperidina al 20 % en DMF (calentamiento asistido por microondas a 90 °C, 2 min) y acoplamiento (potencialmente repetido dos veces para acoplamientos difíciles) con aminoácido protegido con Fmoc/DIC/Oxyma (5, 5 y 10 eq respectivamente; calentamiento asistido por microondas a 90 °C, 2 min o 4 min). Se repitieron los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo.

Protocolo B de Síntesis en fase sólida de péptidos

[0259] Como alternativa, se sintetizaron manualmente en un sintetizador de péptidos Biotage® Syro II usando la síntesis en fase sólida convencional usando la química Fmoc/*t*Bu como se ha resumido anteriormente en el Esquema 36. Se usaron HATU con DIPEA como agentes de acoplamiento para crear el enlace amida entre el extremo amino libre del péptido protegido unido a la resina y el ácido carboxílico del aminoácido protegido con Fmoc. Se usó resina de 2-clorotritilo cargada con H-Gly (malla 200-400, 0,79 mmol/g de carga, 1 % de poliestireno reticulado, Novabiochem) para la síntesis. Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,2 M en DMF:NMP 1:1. Las reacciones se realizaron normalmente a escala de 12 µmol.

[0260] Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Acoplamiento (repetido dos veces) con aminoácido protegido con Fmoc/HATU/DIPEA (4, 4 y 8 eq, respectivamente; ta; 15 min). La mezcla se filtró y la resina peptidílica se lavó con DMF (2 x 1 ml); (2) Desprotección de Fmoc (repetida tres veces): 4-metil piperidina al 20 % en DMF (1 ml; ta; 3 min). La mezcla se filtró y la resina peptidílica se lavó con DMF (4 x 1 ml). Se repitieron los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo.

Escisión selectiva del péptido protegido y macrolactamización

[0261] Para la escisión del péptido lineal protegido del soporte sólido, la resina peptidílica (~16 mg) se trató con hexafluoroisopropanol (HFIP) al 25 % en DCM durante 20 min a ta, se filtró y se disolvió a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 ml). Se añadieron HATU (0,44 eq) y DIPEA (2,5 eq). La mezcla se agitó durante 5 min a ta. Después se añadieron 0,66 eq adicionales de HATU. Una vez completada la macrolactamización, controlada por UPLC-MS, el disolvente se retiró a presión reducida.

Desprotección final de la cadena lateral

[0262] Una solución de TFA/H_2O/TIS (90/8/2, v/v/v, 1 ml) al péptido cíclico protegido en bruto. La mezcla se agitó durante 10 min a ta. Se añadió dietil éter frío (15 ml) a la solución. El péptido se precipitó por centrifugación (3200 rpm, -10 °C). El precipitado se lavó con dietil éter (2 x 10 ml) y se secó al vacío durante una noche para obtener el péptido cíclico desprotegido en bruto en forma de un sólido.

Purificación por HPLC

[0263] La purificación se realizó mediante cromatografía de líquidos preparativa de alta resolución en fase inversa (RP-HPLC) en una columna Waters X-Bridge Prep C18 OBD Prep (130 Å, 5 ppm, tamaño de columna 19 * 100 mm) usando un sistema Waters MS-Directed AutoPurification HPLC/MS. Fase móvil: (A) TFA al 0,16 % en agua para HPLC y (B) TFA al 0,16 % en acetonitrilo para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 25-50 % de B durante 5 min. Como alternativa, la purificación se realizó en una columna CSH-C18 de Waters (19 x 250 mm, 5 µM) usando un Agilent, con el sistema de LC preparativa 1290 infinity II y el espectrómetro de masas LC-MSD XT. Fase móvil: (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua para HPLC y (B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 20 % de B durante 2,5 min, 55 % de B durante 2,5-20 min. Se recogieron las fracciones de absorción de UV que contenían los iones m/z diana y las fracciones que contenían producto se confirmaron mediante LC/MS.

[0264] La pureza de las fracciones se confirmó mediante UPLC, que se midió mediante un sistema UPLC-MS de fase inversa Waters Acquity. Columna: Columna Waters XSelect CSH C18 (130 Å, 2,5 µm, tamaño de columna 2,1 * 50 mm). Fase móvil: (A) TFA al 0,05 % en agua para HPLC y (B) TFA al 0,05 % en acetonitrilo para HPLC; volumen de inyección: 1 µl; caudal: 1 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 5-100 % de B en 5 min. La liofilización

de las fracciones combinadas que contenían el péptido puro dio como resultado el producto ciclado final en forma de polvo.

ENSAYOS BIOLÓGICOS:

Procedimiento para el ensayo de IL-6 en células MRC5

[0265] Se evaluó la inhibición de la secreción de IL-1β inducida por IL-6 en células MRC5. Se preparó IL-1β humana recombinante (BioLegend 579404) a una concentración de CE_{80} 2X en medio de siembra, EMEM (ATCC 30-2003) con BSA al 0,025 % (Sigma A9576), penicilina/estreptomicina 1X (Gibco 15070-063), NEAA 1X (Gibco 11140-050), GlutaMax 1X (Gibco 35050-061) y piruvato de sodio 1X (Gibco 11360-070). Se añadieron 20 µl de IL-1β a una placa de 384 pocillos recubierta de colágeno (Corning 354664) y se preincubaron a temperatura ambiente durante 1 hora con 200 nl de compuesto dispensado usando un manipulador de líquidos ECHO 555. Se añadieron células de fibroblastos de pulmón humano MRC5 (ATCC CCL-171) a una densidad de 3000 células/20 µl por pocillo. Las células se prepararon haciendo tres pases en medio de crecimiento, EMEM (ATCC 30-2003) con un suero fetal bovino al 10 % (Gibco 16140-071), penicilina/estreptomicina 1X (Gibco 15070-063), NEAA 1X (Gibco 11140-050), GlutaMax 1X (Gibco 35050-061) y piruvato de sodio 1X (Gibco 11360-070) en matraces T175 recubiertos de colágeno (Greiner 661950) y se recogieron en medio de siembra después de 5 minutos de digestión con tripsina al 0,25 %-EDTA (Gibco 25200-056). La placa de 384 pocillos recubierta de colágeno, con un volumen final de 40 µl, se incubó a 37 °C, CO_2 al 5 % durante la noche. Se transfirieron 5 µl del medio acondicionado a una placa AlphaLISA de 384 pocillos (PerkinElmer 6005350) para la detección de IL-6 usando el kit AlphaLISA IL-6 humano (PerkinElmer AL223F) según el protocolo del fabricante. Se añadieron 20 µl de la mezcla de microesferas aceptoras/anticuerpos biotinilados a la placa AlphaLISA de 384 pocillos y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de microesferas donantes se protegió de la luz, se añadieron 25 µl a la placa y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La placa AlphaLISA se leyó en un lector de placas multimodo EnVision (Perkin Elmer modelo 2104) usando el ajuste AlphaScreen (láser exc a 680 nm y emisor a 570 nm). Las curvas dosis-respuesta y los valores de CI_{50} se analizaron usando una ecuación logística de 4 parámetros en el software Spotfire (Tibco, Palo Alto, CA).

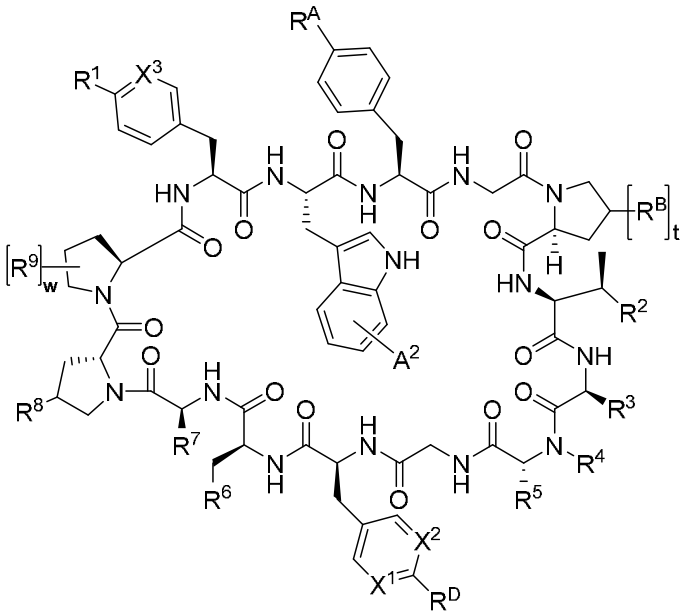
[0266] Las secuencias de aminoácidos, las actividades biológicas (CI_{50} de MRC), las masas monoisotópicas calculadas, las fórmulas moleculares, los pesos moleculares calculados y los datos espectrales de masas ([M+2H]/2+ o [M + H]+) de los Ejemplos N.º 1-103 (SEQ ID NO: 1-465) se proporcionan en la Figura 1.

[0267] El alcance de la materia objeto divulgada no ha de limitarse por las realizaciones específicas y los ejemplos que se describen en el presente documento. De hecho, diversas modificaciones de la divulgación, además de las que se describen en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior y de las figuras adjuntas. Se pretende que dichas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

[0268] Todas las referencias (por ejemplo, publicaciones o patentes o solicitudes de patentes) citadas en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad y a todos los efectos en la misma medida que si se indicase específica e individualmente que cada referencia individual (por ejemplo, publicación o patente o solicitud de patente) se incorpora por referencia en su totalidad a todos los efectos. Dentro de las siguientes reivindicaciones se incluyen otras realizaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en donde:

R^1 es

(i) R^{1a}-C(O)N(H)-CH_2CH_2-O-, en donde

R^{1a} es

(a) alquilo C_1-C_3 o

(b) $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-M-, en donde:

M es -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2CH_2-, o -O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-;

(ii) $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-O-;

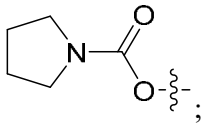
(iii)C^1, en donde C^1 es:

(a) fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

(b) un heterocicloalquilo 5 a 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros está saturado y contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

en donde C^1 está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C1} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, carboxi, alcoxi C_1-C_3, acilo C_2-C_3 y alcoximetilo C_1-C_3;

(iii) $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-O-; o

(iv) un grupo  ;

R^A es:

(i) $-CO_2H$;

(ii) $-CO_2NH_2$;

(iii) $-S(O)_2NH_2$; o

(iv) un heteroarilo de 5 miembros que contiene 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

en donde el heteroarilo de 5 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, oxo y alcoximetilo C_1-C_3;

R^B es amino, hidroxi o flúor;

R^2 es

(i) naftilo; o

(ii) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

en donde R^2 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 R^{2a} sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3;

R^3 es $–(CH_2)_mCO_2H$, $–(CH_2)_mCO_2NH_2$, $–(CH_2)_mCO_2N(CH_3)_2$, $–(CH_2)_mCH_2N(H)C(O)NH_2$ o $–(CH_2)_m$-C^3;

en donde C^3 es un heteroarilo de 5 miembros que contiene de 2 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

en donde C^3 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo C_1-C_3;

R^4 es alquilo C_1-C_3;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3 o $-CH_2CO_2H$;

o, como alternativa, R^4 y R^5 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo o azepinilo;

X^1, X^2 y X^3 son independientemente C(H) o N;

R^D es:

(i) anillo C^D, en donde el anillo C^D es:

(a) fenilo; o

(b) ciclohexilo;

en donde el anillo C^D está sustituido con un A^1; en donde A^1 es $-CO_2H$, $-CONH_2$ o $-N(H)SO_2CH_3$;

(ii) hidroxi;

(iii) $-CO_2NH_2$; o

(iv) $-OCH_2CH_2C(O)N(H)C(O)CH_3$;

A^2 es H, halo o alquilo C_1-C_3;

R^6 es -H, $-NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$; $–(CH_2)_nNH_2$; $-(CH_2)_nN(H)CH_3$; $-(CH_2)_nN(CH_3)_3$; -OH; $–(CH_2)_nOH$; $–OCH_3$; $–(CH_2)_nOCH_3$; $-(CH_2)_nCH_3$; $-(CH_2)_nN(H)C(O)NH_2$; $–(CH_2)_nCH_2C(O)OH$; $-(CH_2)_nN(H)C(O)CH_2CH_2O(CH_2CH_2\text{-}O)_q\text{-}CH_2CH_2N(CH_3)_3$; o $-C^6$;

C^6 es

(i) un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

(ii) un arilo o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y

(iii) un cicloalquilo mono o bicíclico de 3 a 8 miembros;

en donde C^6 está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C6} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, amino, hidroxi, carboxi, alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3 y alcoximetilo C_1-C_3;

R^7 es H, alquilo C_1-C_4, $-(CH_2)_uOH$, $-(CH_2)_uC(O)N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_uN(CH_3)_3$, $-(CH_2)_uOCH_3$, $-(CH_2)_uC(O)NC(O)NH_2$, $-(CH_2)_uN(H)C(O)CH_2CH_2O(CH_2CH_2\text{-}O)_v\text{-}CH_2CH_2N(CH_3)_3$ o $-CH_2\text{-}C^7$;

C^7 es:

(i) un heteroarilo de 5 miembros que contiene de 2 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; o

(ii) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros está saturado y contiene 1 átomo de O;

en donde C^7 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3 y alcoximetilo C_1-C_3;

R^8 es -H, -F, -OH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_3$, $(CH_3)_3N-(CH_2)_r-C(O)-$ o $(CH_3)_3N-CH_2CH_2-O-(CH_2CH_2-O)_s-CH_2CH_2-C(O)-$

R^9 es $-C^9$ o –CH2-C^9;

C^9 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

en donde C^9 está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C9} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, amino, hidroxi, alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3;

en donde C^9 está opcionalmente sustituido con 1 anillo R^{C9C}, el anillo R^{C9C} es:

(a) fenilo; o

(b) un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

el subíndice m es 1 o 2;

el subíndice n es 1, 2 o 3; y

el subíndice q es 1, 2 o 3;

el subíndice r es 3, 4, 5 o 6;

el subíndice s es 1 o 2;

el subíndice t es 0 o 1;

el subíndice u es 0, 1, 2, 3 o 4;

el subíndice v es 1, 2 o 3; y

el subíndice w es 0 o 1; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
C^1 es fenilo;
R^2 es indolilo o naftilo;
C^6 es fenilo, indolilo, piridilo, piridazinilo o biciclo[1.1.1]pentanilo; y
C^9 es fenilo o pirimidinilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es CH_3-C(O)N(H)-CH_2CH_2-O- o 4-fluorofenilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es naftilo o indolilo sin sustituir o sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es
$–(CH_2)_mCO_2H$.

6. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el subíndice m es 1.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 son metilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
X^1 y X^2 son C(H) y
A^1 es carboxi.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es:
(i) un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 átomos de N; o

(ii) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo bicíclico contiene de 1 a 2 átomos de N.

10. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es indolilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 es H.

12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^8 es H o $-NH_2$.

13. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 está sustituido en la posición 4 del anillo de pirrolidinilo ilustrado.

14. El compuesto de la reivindicación 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde C^9 es fenilo o pirimidinilo sustituido o sin sustituir.

15. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 es
$-CH_2$-(4-fluorofenilo) o pirimidin-5-ilo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es CH_3-C(O)N(H)-CH_2CH_2-O- o 4-fluorofenilo;

R^2 es naftilo o indolilo sin sustituir o sustituido;

R^3 es $-(CH_2)_mCO_2H$;

R^4 y R^5 son metilo;

X^1 y X^2 son C(H);

A^1 es carboxi;

A^2 es H;

R^6 es:

(i) un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 átomos de N; o

(ii) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros contiene de 1 a 2 átomos de N;

R^7 es H;

R^8 es H o $-NH_2$; y

R^9 está sustituido en la posición 4 del anillo de pirrolidinilo ilustrado.

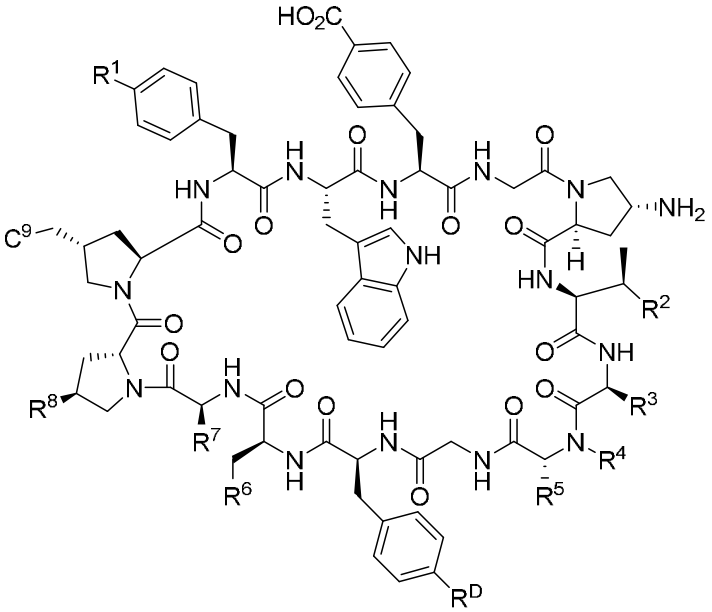
17. El compuesto de la reivindicación 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^6 es indolilo;

R^9 es $-CH_2$-(4-fluorofenilo) o pirimidin-5-ilo, sustituido en la posición 4 del anillo de pirrolidinilo ilustrado; y

el subíndice m es 1.

18. El compuesto de la reivindicación 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la Fórmula (IA)



(IA),

en donde:

R^1 es:

(i) R^{1a}-C(O)N(H)-CH_2CH_2-O-, en donde R^{1a} es:

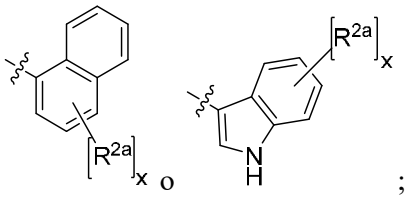
(a) metilo; o

(b) $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-;

(ii) $(CH_3)_3N$-CH_2CH_2-O-; o

(iii) 4-carboxifenilo;

R^2 es un grupo



;

R^{2a} es halo o metilo;

el subíndice x es 0 o 1;

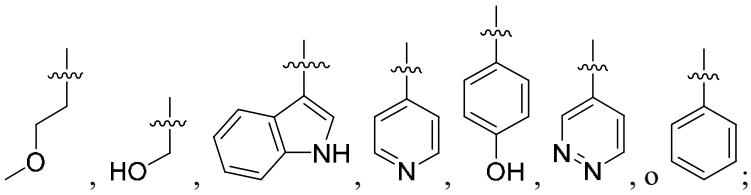
R^3 es -CH_2CO_2H o -CH_2-tetrazolilo;

R^4 y R^5 son metilo;

o, como alternativa, R^4 y R^5 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de piperidinilo;

R^D es 4-carboxifenilo o hidroxi;

R^6 es un grupo seleccionado de:

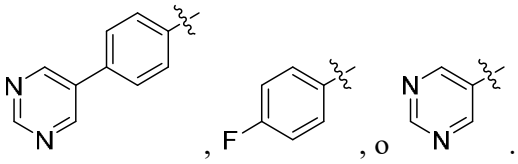


;

R^7 es H o metilo;

R^8 es -H, -NH_2 o -OH;

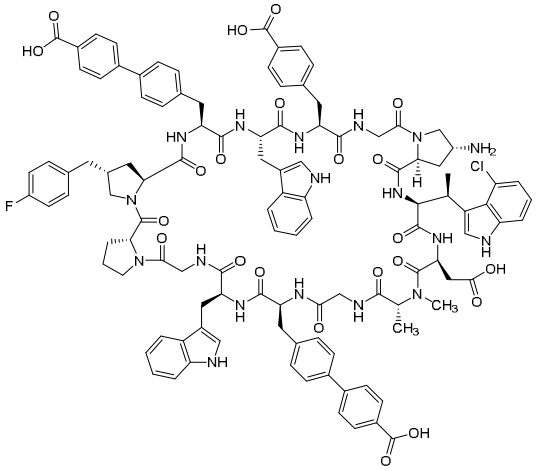
C^9 es un grupo seleccionado de



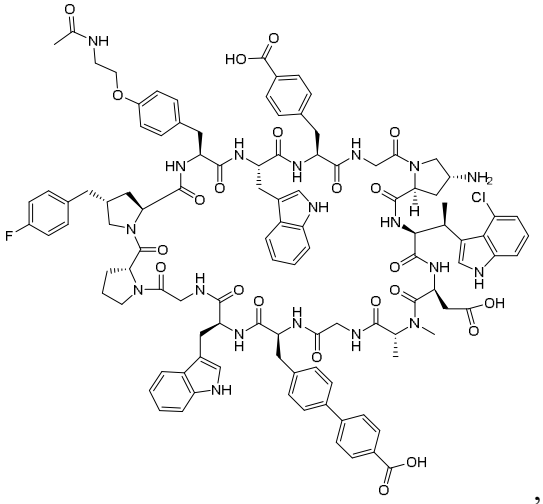
.

19. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-465, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

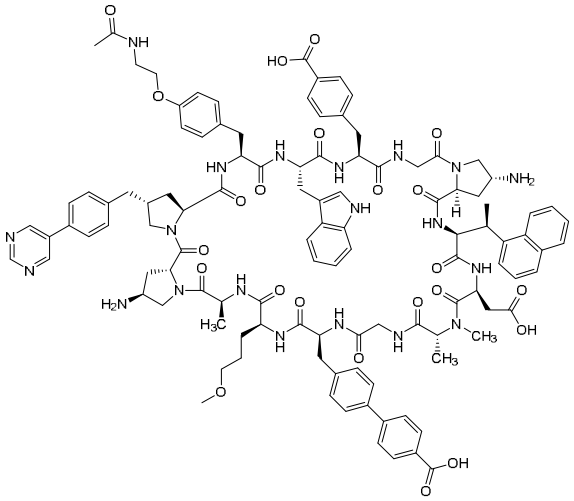
20. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en (SEQ ID NO: 1, 2, 78, 80, 82, 92, 94, 95, 98, 99, 100, 101 102, 215, 216, 217 y 218, respectivamente):



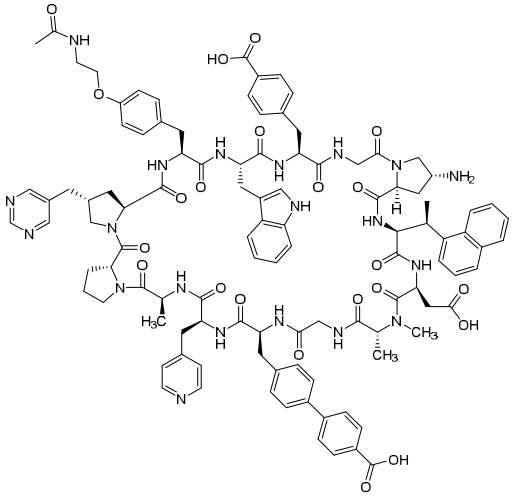
,



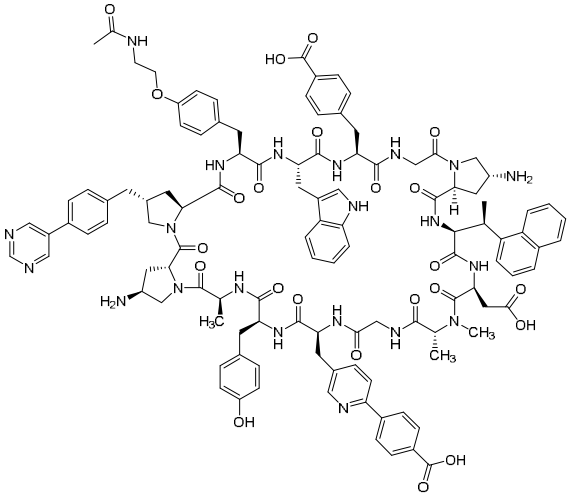
,



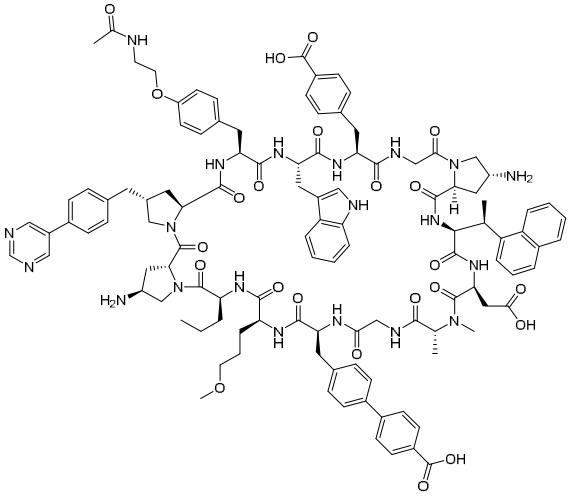
,



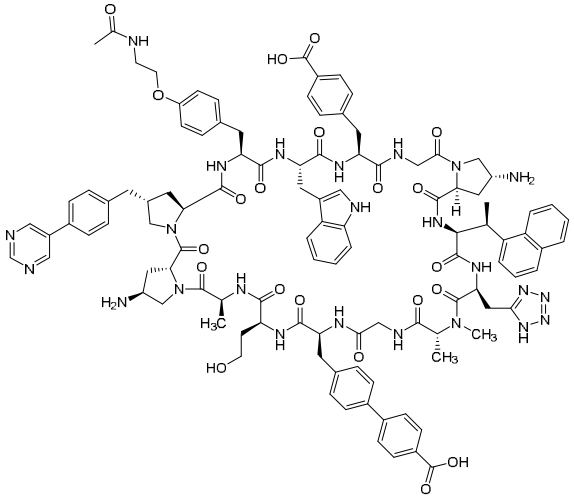
,



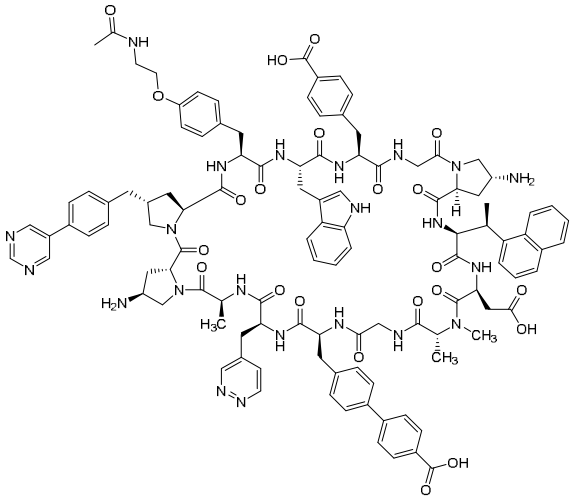
,



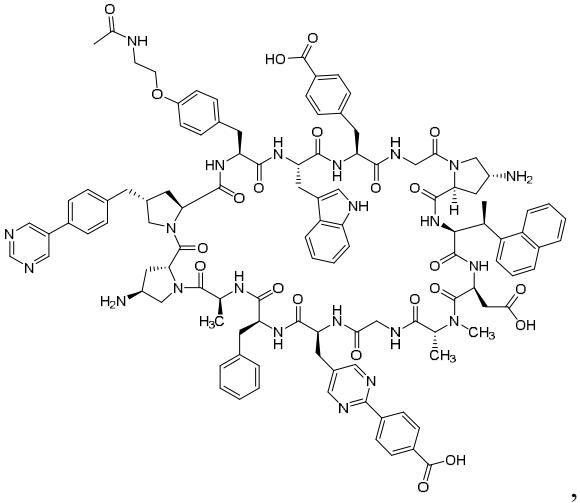
,



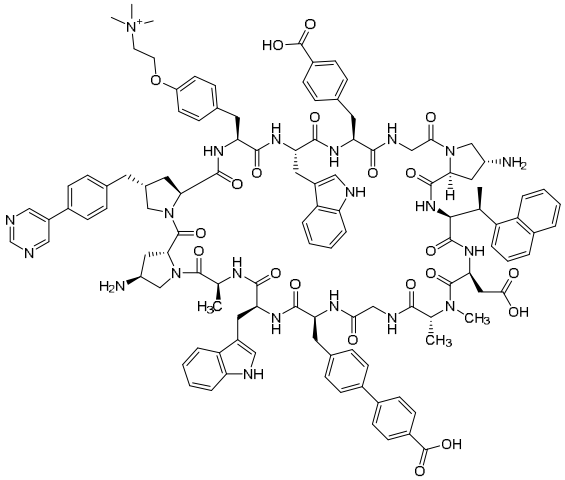
,



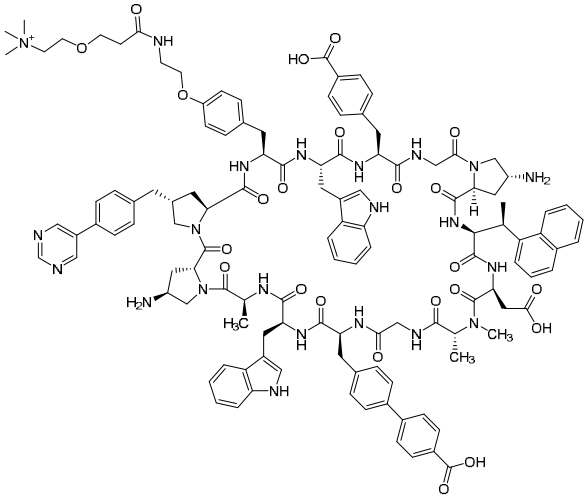
,



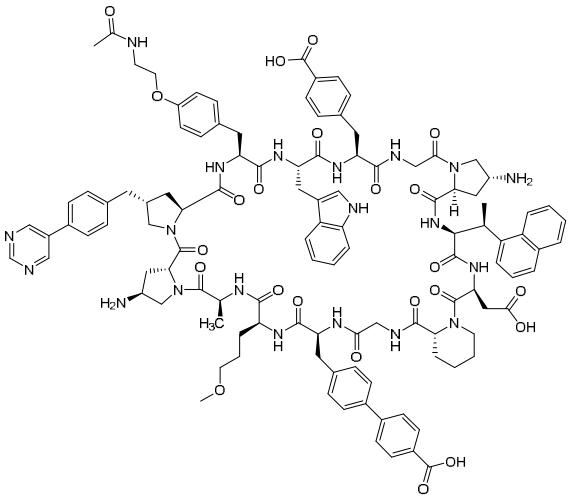
,



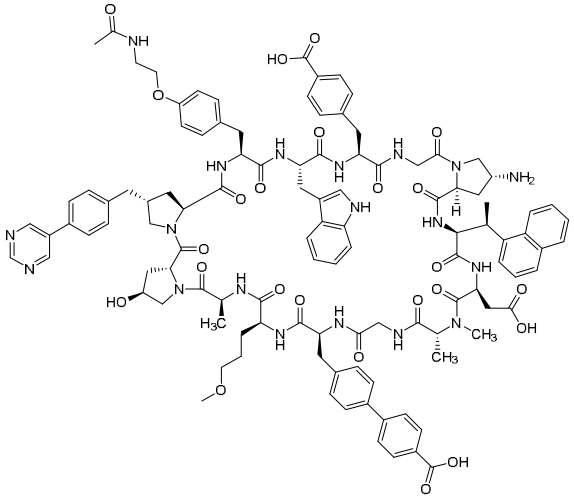
,



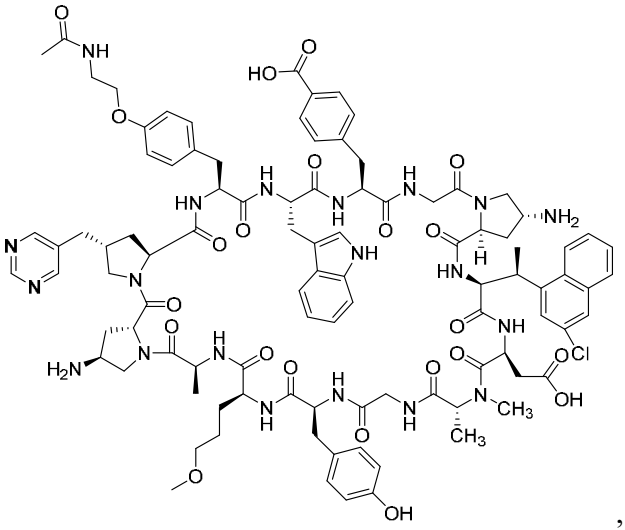
,



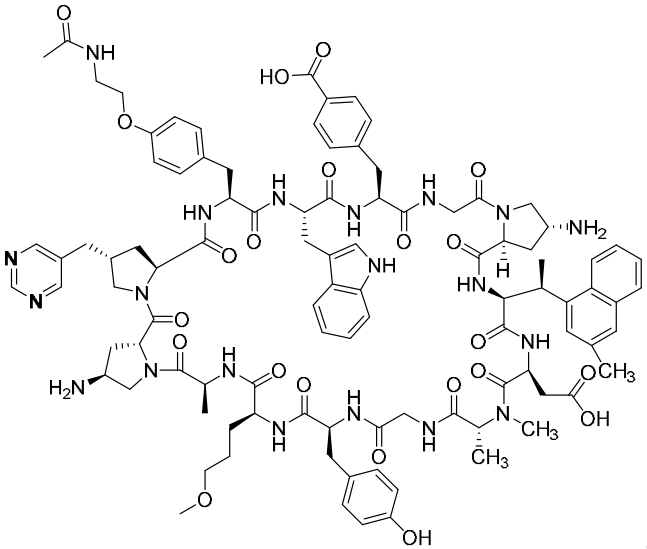
,



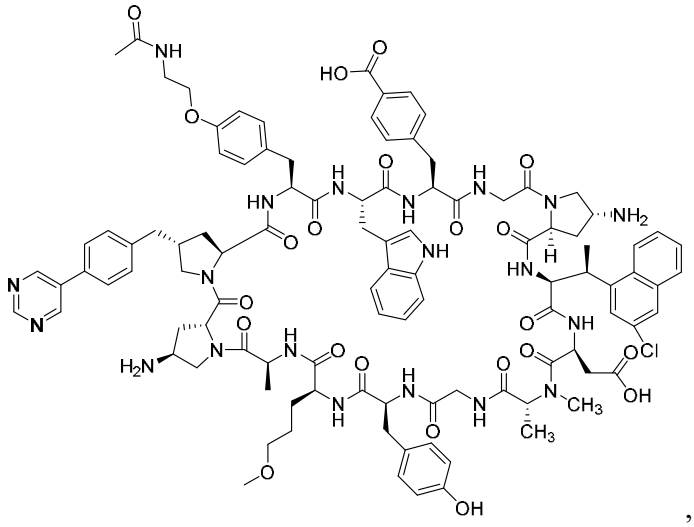
,



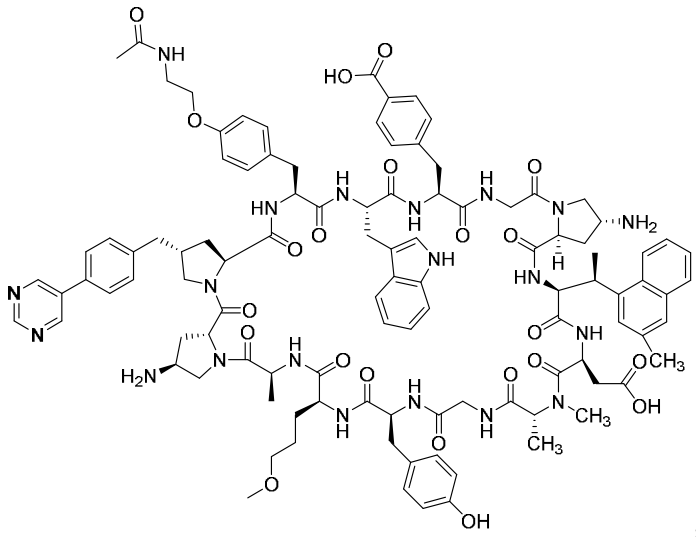
,



,



, y



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

22. Un método de tratamiento de la ateroesclerosis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

23. Un método de tratamiento de la inflamación vascular, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

24. Un método de tratamiento de un trastorno inflamatorio, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22, 23 y 24, en donde la cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral al sujeto.

26. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia.

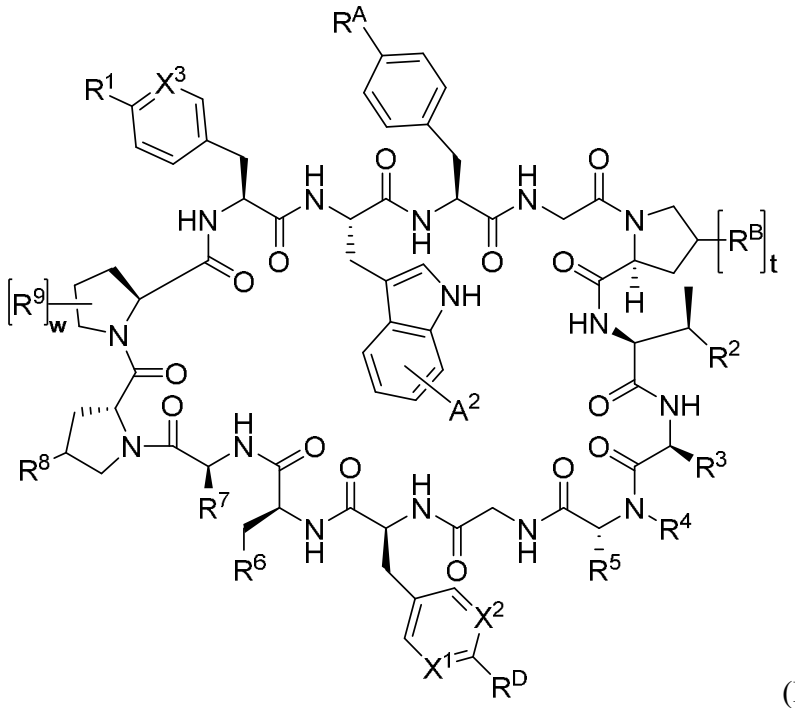
27. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la ateroesclerosis.

28. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la inflamación vascular.

29. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar un trastorno inflamatorio.

RESUMEN

Se proporcionan compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde X^1, X^2, X^3, R^1-R^9, R^A, R^B, R^D, A^1, A^2 y los subíndices t y w son como se describen en el presente documento.



(I)

Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden atrapar IL-1β y se espera que tengan utilidad como agentes terapéuticos, por ejemplo, para tratar enfermedades cardiovasculares y trastornos inflamatorios. La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente divulgación también se refiere a métodos para el uso de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables en la terapia y profilaxis de enfermedades cardiovasculares y trastornos inflamatorios y para preparar productos farmacéuticos para este fin.