



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 432**

51 Int. Cl.:
C07K 5/08 (2006.01)
C07K 14/81 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02795860 .2**
96 Fecha de presentación : **13.12.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1455809**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54 Título: **Inhibidores del virus de la hepatitis C.**

30 Prioridad: **20.12.2001 US 344080 P**
20.05.2002 US 382103 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2011

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Lawrenceville-Princeton Road
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Campbell, Jeffrey, Allen y**
Good, Andrew, Charles

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 366 432 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del virus de la hepatitis C

Referencia a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Número de Serie 60/382.103 presentada el 20 de mayo de 2002 y 60/344.080 presentada el 20 de diciembre de 2001.

Antecedentes de la invención

10 El virus de la hepatitis C (VHC) es el principal agente etiológico del 90 % de todos los casos de hepatitis no A no B (Choo y col., 1989, Kuo y col., 1989). La incidencia de infección por VHC se está convirtiendo en una preocupación de salud pública de creciente gravedad con un 2-15 % de individuos infectados en todo el mundo. Aunque la infección primaria con VHC es con frecuencia asintomática, la mayoría de infecciones de VHC progresan a un estado crónico que puede persistir durante décadas. De los que tienen infecciones por VHC crónicas, se cree que aproximadamente el 20-50 % desarrollarán con el tiempo enfermedad hepática crónica (por ejemplo cirrosis) y el 20-30 % de estos casos conducirán a insuficiencia hepática o cáncer hepático. A medida que envejece la actual población infectada por VHC, se espera que la morbilidad y mortalidad asociada con VHC se triplique.

15 Un tratamiento aprobado para la infección por VHC usa interferón (IFN) que efectúa indirectamente infección por VHC estimulando la respuesta antiviral del huésped. El tratamiento de IFN es subóptimo, sin embargo, puesto que se produce una respuesta antiviral prolongada en menos del 30 % de los pacientes tratados. Además, el tratamiento con IFN induce una serie de efectos secundarios de diversa gravedad en más del 90 % de los pacientes (por ejemplo: pancreatitis aguda, depresión, retinopatía, tiroiditis). La terapia con una combinación de IFN y ribavirina ha proporcionado una tasa de respuesta prolongada ligeramente mayor, pero no ha aliviado los efectos secundarios inducidos por IFN.

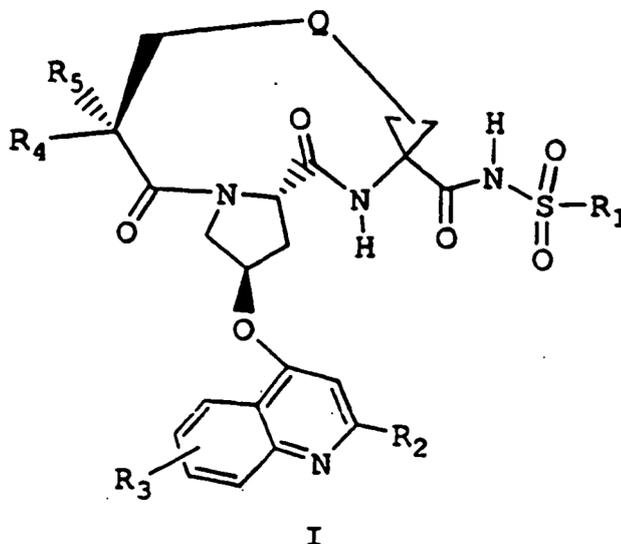
El uso de inhibidores de proteasa, particularmente los que se dirigen selectivamente a serina proteasa de VHC, tiene un gran potencial para ser útil en el tratamiento de VHC en pacientes por inhibición de la replicación de VHC.

25 Entre los compuestos que han demostrado eficacia en la inhibición de replicación de VHC, como inhibidores de serina proteasa de VHC selectivos, están los compuestos peptídicos macrocíclicos desvelados en la Solicitud Internacional PCT/CAOO/00353 (Publicación N° WO00/59929), documentos US 6.323.180, WO 02/060926, WO 2004/037855, WO 03/064455 y WO 2004/039833.

30 La presente invención describe inhibidores selectivos del complejo serina proteasa NS3/NS4A de VHC de diseño químico mejorado en relación con la invención previamente descrita, que tienen el potencial de demostrar permeabilidad celular completa adecuada para el tratamiento de pacientes infectados por VHC.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



35 en la que:

- (a) R₁ es cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir;
- (b) R₂ es H, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆ ó 10 o heterociclo; en el que el heterociclo es un heterociclo saturado o insaturado, de cinco, seis o siete miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; estando dicho arilo o heterociclo sustituido con R₂₄; en el que R₂₄ es H, halo, o alquilo C₁₋₆;
- (c) R₃ es H, halo, alcoxi C₁₋₆ o cicloalcoxi C₃₋₆;
- (d) R₄ es NH₂ o -NH-R₃₁; en el que R₃₁ es -C(O)-R₃₂, C(O)-NHR₃₂ o C(O)-OR₃₁; en el que R₃₂ es alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₇;
- (e) R₅ es H; y
- (f) Q es una cadena de alquileo saturada o insaturada, de tres a nueve átomos, que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O o S.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica útil para inhibir la proteasa NS3 de VHC o para tratar a pacientes infectados con el virus de la hepatitis C, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la invención en un procedimiento de tratamiento de mamíferos infectados con el virus de la hepatitis C.

Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la invención en un procedimiento de inhibición de la proteasa NS3 de VHC.

Descripción detallada de la invención

- Como se usan en el presente documento, las siguientes definiciones se aplican a menos que se indique otra cosa. Con respecto a los casos en los que se usa (R) o (S) para designar la configuración de un sustituyente, se refiere a todo el compuesto y no solo al sustituyente.

El término "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente halógeno seleccionado entre bromo, cloro, flúor o yodo.

- El término "alquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada, acíclicos, que contienen de 1 a seis átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, hexilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo.

- El término "alcoxi C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere al radical -O(alquilo C₁₋₆) en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente, que contiene hasta seis átomos de carbono. Alcoxi incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi y 1,1-dimetiletoxi. El último radical es conocido comúnmente como terc-butoxi.

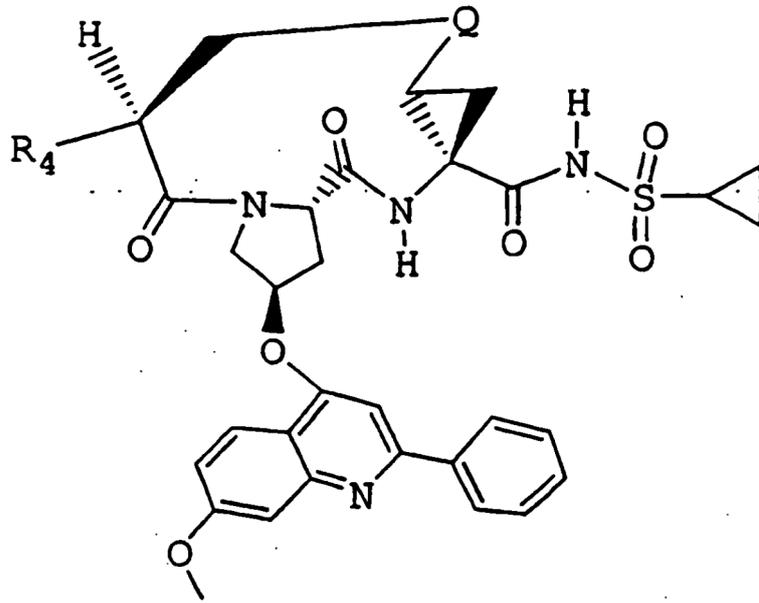
El término "cicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente cicloalquilo que contiene de tres a siete átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- El término "cicloalcoxi C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₇ unido a un átomo de oxígeno, tal como, por ejemplo, butiloxi o ciclopropiloxi.

El término "arilo C₆ ó 10", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono o a un grupo bicíclico aromático que contiene 10 átomos de carbono, por ejemplo, arilo incluye fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo.

- El término "carboxi(alquilo C₁₋₆)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carboxilo (COOH) unido a través de un grupo alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente e incluye, por ejemplo, ácido butírico.

- El término "heterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical monovalente obtenido por eliminación de un hidrógeno de un heterociclo saturado o insaturado (incluyendo aromático), de cinco, seis o siete miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Además, el término heterociclo incluye heterociclos, como se ha definido anteriormente, que están condensados con una o más de otras estructuras de anillos. Los ejemplos de heterociclos adecuados incluyen, pero sin limitación, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiazolidina, pirrol, tiofeno, diazepina, 1H-imidazol, isoxazol, tiazol, tetrazol, piperidina, 1,4-dioxano, 4-morfolina, piridina, pirimidina, tiazolo[4,5-b]-piridina, quinolina o indol, o los siguientes heterociclos:

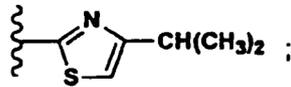


III

en la que R_4 es NH_2 o *tert*-butoxicarbonilNH-, Q es $(CH_2)_nCH=C-$ y n es 1-5. Para los compuestos de Fórmula III, se prefiere más que n sea 3 ó 4.

En otra realización preferida para compuestos de Fórmula II, en la que:

5 R_2 es



R_4 es



y R_1 es ciclopropilo.

- 10 Los compuestos de la presente invención, en virtud de su resto básico, pueden formar sales mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos se forman a partir de un compuesto de Fórmula I y un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, o un ácido orgánico, tal como p-toluenosulfónico, metanosulfónico, acético, benzoico, cítrico, malónico, fumárico, maleico, oxálico, succínico, sulfámico o tartárico. Por lo tanto, los
- 15 ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, citrato, acetato, malonato, fumarato, sulfamato y tartrato.

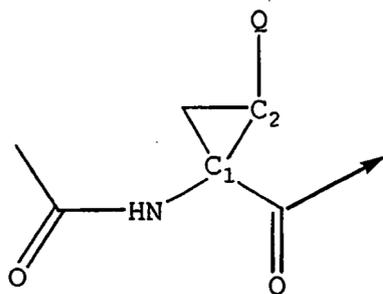
Las sales de un grupo amina también pueden comprender sales de amonio cuaternario en las que el nitrógeno del amino tiene un grupo orgánico adecuado tal como uno resto alquilo, alquenilo, alquinilo o aralquilo.

- 20 Los compuestos de la presente invención, que están sustituidos con un grupo ácido, pueden existir en forma de sales formadas a través de adición de bases. Dichas sales de adición de bases incluyen los obtenidos a partir de bases inorgánicas que incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio. Además, las sales de adición de bases adecuadas incluyen sales de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, 2-
- 25 hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietyl)amina, tri-(2-hidroxietyl)amina, procaína, dibencilpiperidina, N-bencil-p-fenetilamina, dehidroabietilamina, N,N'-bishidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, etilendiamina, ornitina, colina, N,N'-bencilfenetilamina, cloroprocaína, dietanolamina, dietilamina, piperazina,

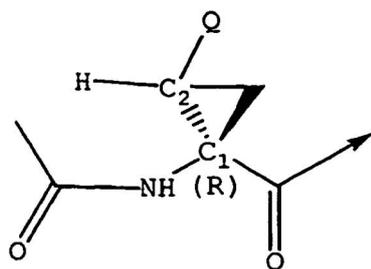
tris(hidroximetil)aminometano e hidróxido de tetrametilamonio y aminoácidos básicos tales como lisina, arginina y N-metilglutamina. Estas sales pueden prepararse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Además, los compuestos de la presente invención, o una sal de los mismos, pueden mostrar polimorfismo. La presente invención también incluye cualquiera de dichas formas polimórficas.

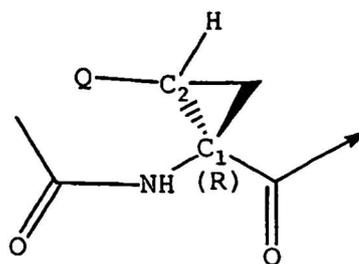
- 5 Los compuestos de la presente invención (Formula I, II o III) también contiene dos o más centros quirales y existen en diferentes formas ópticamente activas. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden incluir un ciclopropilo de fórmula



- 10 en la que cada uno de C_1 y C_2 representa un átomo de carbono asimétrico en las posiciones 1 y 2 del anillo de ciclopropilo. Sin tener en cuenta otros centros asimétricos posibles en otros segmentos de los compuestos de fórmula I, la presencia de estos dos centros asimétricos significa que los compuestos de fórmula I pueden existir como mezclas de diastereómeros, tales como los diastereómeros de compuestos de Fórmula II en la que Q está configurado syn con respecto a la amida o syn con respecto al carbonilo, como se muestra a continuación.

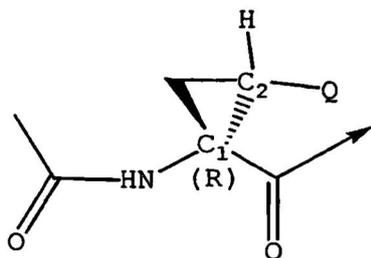


syn con respecto al carbonilo

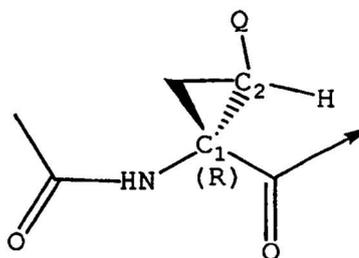


syn con respecto a la amida

- 15 Como alternativa, las estructuras pueden observarse como:



syn con respecto al carbonilo



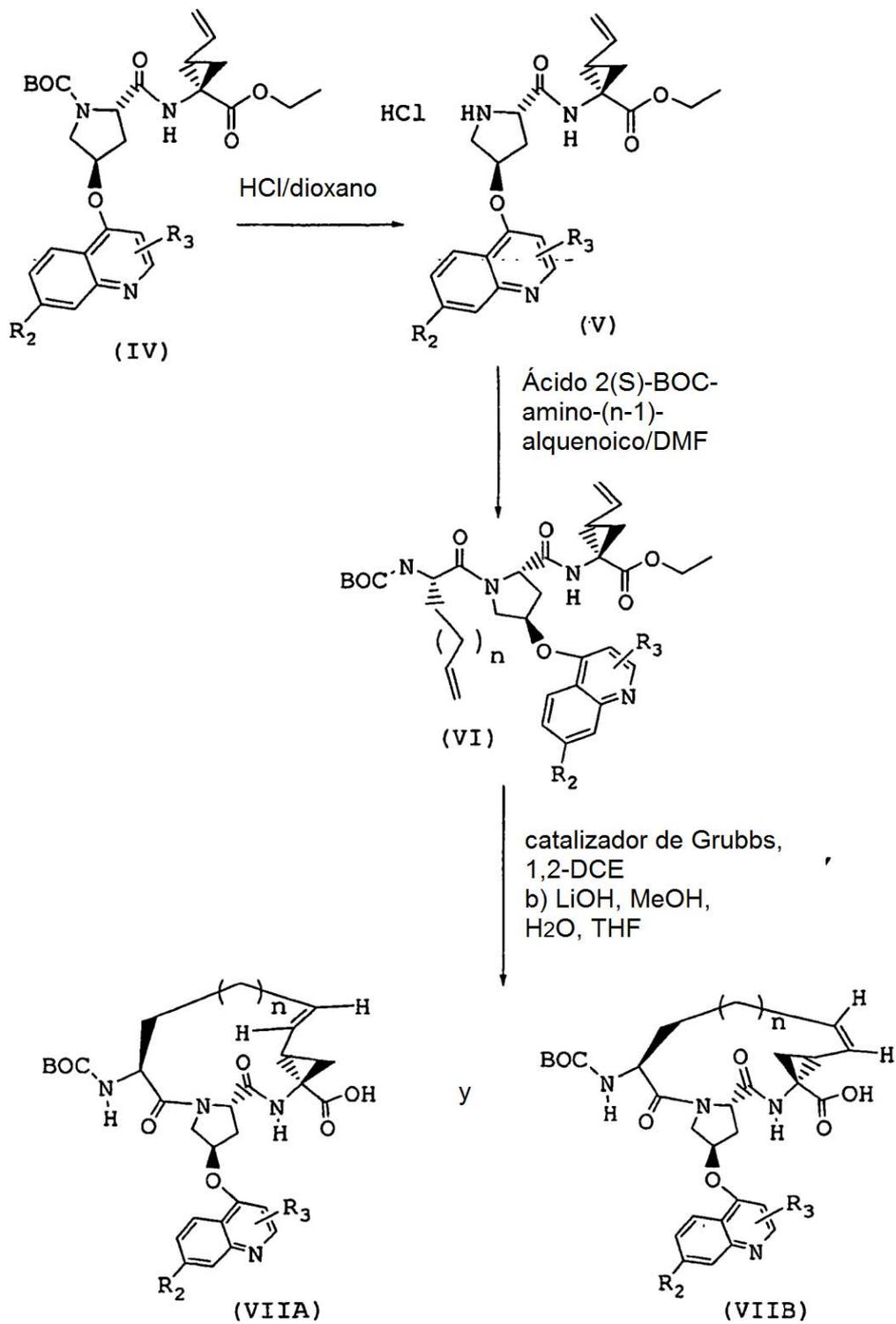
syn con respecto a la amida

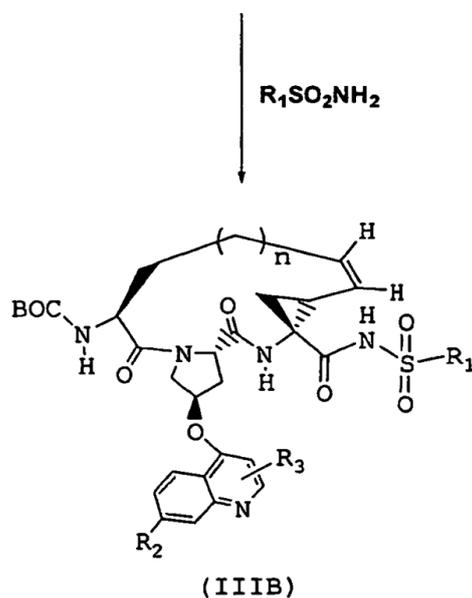
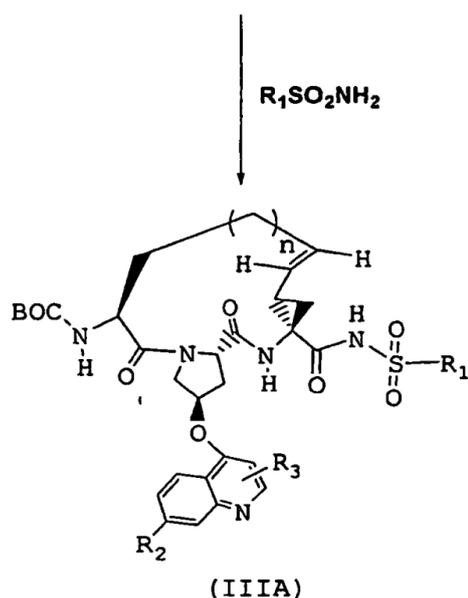
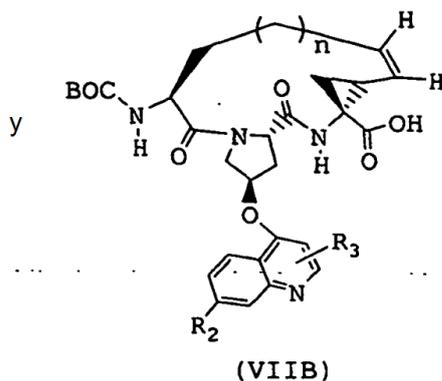
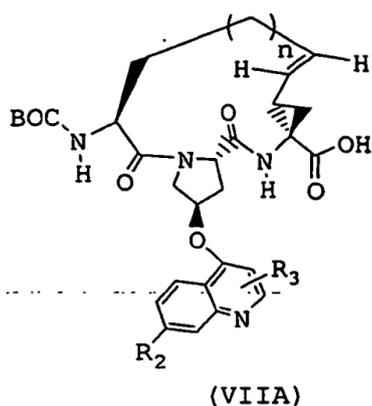
La presente invención incluye enantiómeros y mezclas de enantiómeros tales como mezclas racémicas.

Como se ilustra en los ejemplos, las mezclas racémicas pueden prepararse y, después de ello, separarse en los isómeros ópticos individuales, o estos isómeros ópticos pueden prepararse por síntesis quiral.

- Los enantiómeros pueden resolverse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse por cristalización, cromatografía de gas-líquido o de líquidos, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad quiral por una técnica de separación, entonces se requiere una etapa adicional para formar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, los enantiómeros específicos pueden sintetizarse por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.
- Ciertos compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo, debida al impedimento estérico o a la tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.
- Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma zwitteriónica y la presente invención incluye cada forma zwitteriónica de estos compuestos y mezclas de los mismos.
- Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de proteasa NS3 de VHC, así como la prevención o el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C y el tratamiento de afecciones patológicas posteriores. El tratamiento implica administrar a un paciente, que necesite dicho tratamiento, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Los expertos en la materia reconocerán que la referencia a tratamiento en el presente documento se extiende a profilaxis así como al tratamiento de infecciones o síntomas establecidos. Esto incluye iniciar tratamiento antes y después de la exposición al virus. Además, la presente invención puede administrarse junto con inmunomoduladores, tales como interferones α , β o γ ; otros agentes antivirales tales como ribavirina, amantadina; otros inhibidores de proteasa NS3 de VHC; inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida de VHC, que incluyen pero sin limitación, helicasa, polimerasa, metaloproteasa o sitio de entrada de ribosoma interno (IRES); o combinaciones de los mismos. Los agentes adicionales pueden combinarse con los compuestos de la presente invención para crear una forma farmacéutica sencilla. Como alternativa estos agentes adicionales pueden administrarse de forma separada a un mamífero como parte de una forma farmacéutica múltiple.
- Estos procedimientos son útiles en la reducción de la actividad de proteasa NS3 de VHC en un mamífero. Estos procedimientos son útiles para inhibir la replicación viral en un mamífero. Si la composición farmacéutica comprende solamente un compuesto de la presente invención como el componente activo, tales procedimientos pueden comprender adicionalmente la etapa de administrar a dicho mamífero un agente seleccionado de un agente inmunomodulador, un agente antiviral, un inhibidor de proteasa de VHC o un inhibidor de otras dianas en el ciclo de vida del VHC tales como helicasa, polimerasa o metaloproteasa o IRES. Dicho agente adicional puede administrarse al mamífero antes de, simultáneamente con, o después de la administración de las composiciones de la presente invención.
- Los compuestos de la presente invención también son útiles en la preparación y la ejecución de ensayos de exploración o replicación para compuestos antivirales. Además, los compuestos de la presente invención son útiles al establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos antivirales con proteasa NS3 de VHC, por ejemplo, por inhibición competitiva.
- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, vía parenteral, incluyendo inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión), por pulverización de inhalación o por vía rectal, en formulaciones farmacéuticas unitarias que contienen vehículos, adyuvantes y transportadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales.
- La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el procedimiento terapéutico anteriormente descrito. Una composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I en asociación con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- El principio activo en tales formulaciones comprende del 0,1 por ciento al 99,9 por ciento en peso de la formulación. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreo para el receptor de la misma.
- Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. Las composiciones de la presente invención pueden formularse para proporcionar liberación rápida, prolongada o retardada del principio activo tras su administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica. Al realizar las composiciones de la presente invención, el principio activo habitualmente se mezclará con un vehículo, se diluirá en un vehículo o se incluirá dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como

- 5 un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, perlas, pastillas, sobres, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, soluciones inyectables estériles, polvos empaquetados estériles y similares.
- Los compuestos pueden administrarse por una diversidad de vías incluyendo oral, por vía intranasal, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal.
- 10 Cuando se administran por vía oral, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica. Para administración oral, el compuesto se formula normalmente con excipientes tales como aglutinantes, cargas, lubricantes, expansores, diluyentes, agentes de disgregación y similares como se conocen en la técnica.
- 15 Para administración parenteral, el compuesto se formula en diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, dextrosa al 5 por ciento, solución de Ringer o solución de cloruro sódico isotónico o agentes de suspensión, humectantes o de dispersión adecuados, tales como aceites estériles, insípidos, fijos, que incluyen mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.
- 20 Un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, puede formularse en formulaciones farmacéuticas unitarias que comprenden una dosis entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg, o más, de acuerdo con el tratamiento particular implicado. Un ejemplo de una formulación farmacéutica unitaria comprende 5 mg de un compuesto de la presente invención en una ampolla de vidrio estéril de 10 ml. Otro ejemplo de una formulación farmacéutica unitaria comprende aproximadamente 10 mg de un compuesto de la presente invención como una sal farmacéuticamente aceptable en 20 ml de solución salina isotónica contenida en una ampolla estéril.
- 25 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Se entenderá, que, sin embargo, el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la vía de administración, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a la terapia.
- 30 A continuación se muestran procedimientos generales para la síntesis de compuestos incluidos en la presente invención. Las preparaciones que se muestran a continuación se desvelan con fines de ilustración y no deben interpretarse como limitaciones de los procedimientos para fabricar los compuestos por cualquier otro procedimiento.
- 35 Se apreciará por los expertos en la materia que están disponibles numerosos procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención. Estos compuestos pueden prepararse por procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en la técnica química para la producción de compuestos estructuralmente análogos o por un procedimiento novedoso descrito en el presente documento. Un procedimiento para la preparación de estos compuestos (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) e intermedios novedosos para la fabricación de estos compuestos proporciona características adicionales de la invención y se ilustra por los siguientes procedimientos en los que los significados de los radicales genéricos son como se han definido anteriormente, a menos que se indique otra cosa. Se apreciará que puede preferirse o ser necesario preparar dicho compuesto en el que un grupo funcional se protege usando un grupo protector convencional y después retirar el grupo protector para proporcionar un compuesto de la presente invención.
- 40
- 45 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, que tienen la estructura de Fórmula I, II o III, tales como los compuestos de Fórmula IIIA y IIIB, que se muestran a continuación, se sintetizaron, como se muestra en el siguiente esquema, indirectamente a partir de compuestos de fórmula IV, y directamente a partir de compuestos de fórmula VIIA o VIIB.

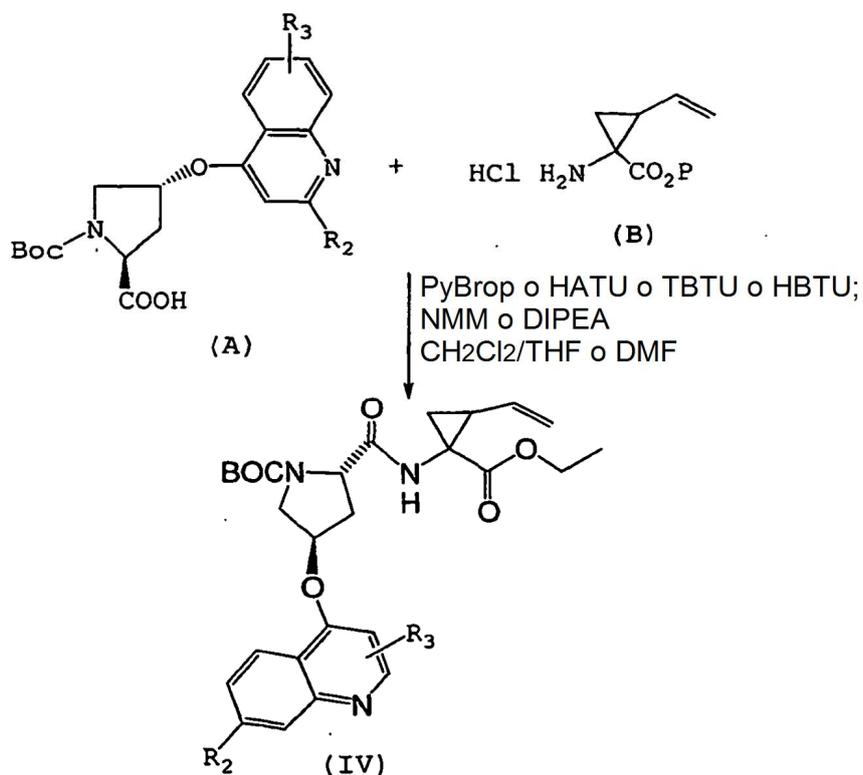




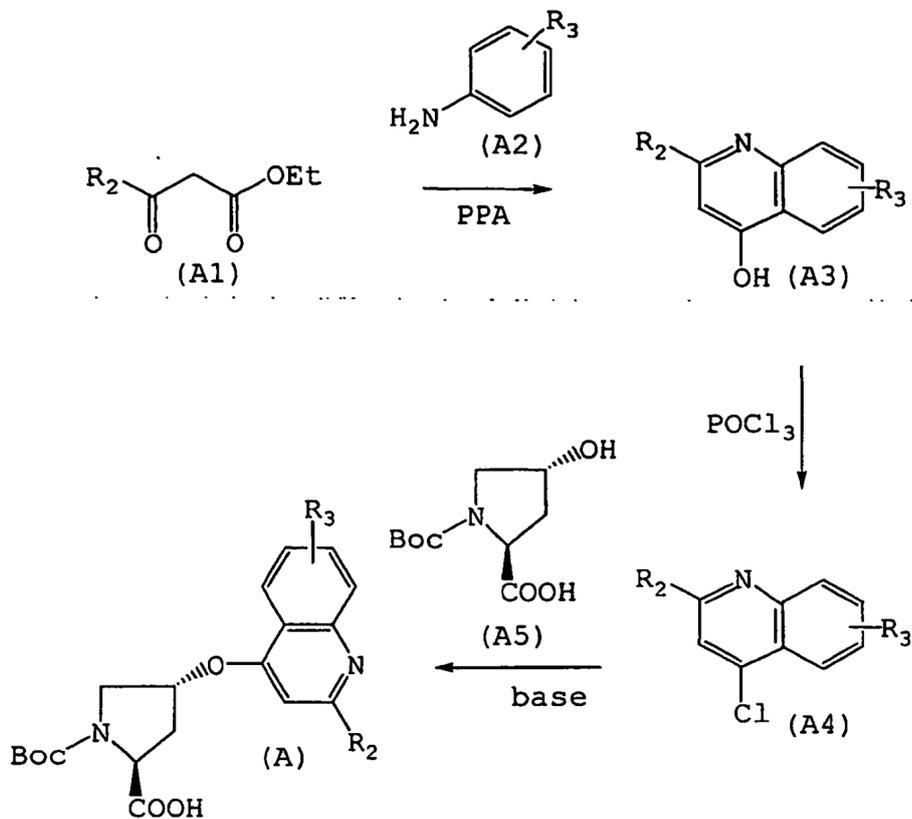
El ácido α -carboxílico de un compuesto de Fórmula VIIA o VIIB se acopla con $R_1SO_2NH_2$, que se preparó por tratamiento de R_1SO_2Cl en una solución de tetrahidrofurano saturada con amoníaco, en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos, tal como CDI o EDAC, y en presencia de una base, tal como 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) y/o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), para formar un compuesto de Fórmula I, II o III.

Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula IV, VI, VIIA o VIIB pueden prepararse como se describe en el presente documento, y en la solicitud no provisional U.S.S.N. 10/001.850 presentada el 20 de noviembre de 2001; Solicitud Internacional Número PCT/CA00/00353, Publicación N° WO 00/59929, publicada el 12 de octubre de 2000 titulada "Macrocyclic Peptides Active Against the Hepatitis C Virus"; y Patente de Estados Unidos 6.323.180 concedida el 27 de noviembre de 2001 (correspondiente a la Solicitud Internacional Número PCT/CA99/00736, N° de Publicación WO 00/09543), titulada "Hepatitis C Inhibitor TriPeptides". La divulgación de la Patente de Estados Unidos 6.323.180 se incorpora en el presente documento, en su totalidad, por referencia.

Los compuestos que tiene la estructura de Fórmula IV también pueden prepararse por acoplamiento del precursor químico A con el precursor químico B como se muestra a continuación.



El precursor químico A, que se ha mostrado anteriormente, puede sintetizarse como se describe en lo siguiente.



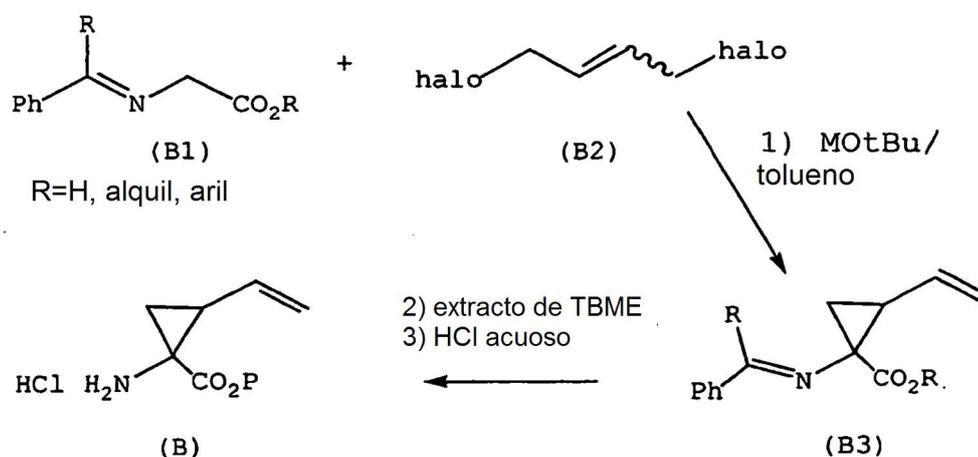
En este esquema, el éster etílico (A1) se condensa con la anilina apropiada (A2), en presencia de ácido, para formar una imina. Después, la imina se cicla por calentamiento a aproximadamente 260-280 °C para dar la 4-

hidroxiquinolina correspondiente (A3). Posteriormente, la 4-hidroxiquinolina (A3) se calienta a reflujo con oxocloruro de fósforo para formar una 4-cloroquinolina (A4).

Después, la Boc-4(R)-hidroxiprolina disponible en el mercado (A5), en un disolvente adecuado tal como DMSO, se trata con una base, por ejemplo, hidruro sódico o *tert*-butóxido potásico, para formar un alcóxido de A5 que después se hace reaccionar con la 4-cloroquinolina (A4) para dar el precursor químico A.

Un medio alternativo para formar el precursor químico A, y para formar fragmentos o precursores del precursor químico (A), se describe en la Solicitud Internacional Número PCT/CA00/00353, Publicación N° WO 00/59929, titulada "Macrocyclic Peptides Active Against the Hepatitis C Virus", y Patente de Estados Unidos 6.323.180 concedida el 27 de noviembre de 2001 (correspondiente a la Solicitud Internacional Número PCT/CA99/00736, Publicación N° WO 00/09543), titulada "Hepatitis C Inhibitor Tri-Peptides". La divulgación de la Patente de Estados Unidos 6.323.180 se incorpora en el presente documento, en su totalidad, por referencia.

El precursor químico B, que también se ha mostrado anteriormente, puede sintetizarse como se describe en el siguiente esquema con ligeras modificaciones representadas en la sección experimental del presente documento.



El tratamiento de la imina (B1) disponible en el mercado, o que puede obtenerse fácilmente con el 1,4-dihalobuteno (B2) en presencia de una base, proporciona la imina resultante (B3). La hidrólisis ácida de B3 proporciona después B, que tiene un sustituyente alilo *syn* con respecto al grupo carboxilo. Se prefiere, para los compuestos B3 y B, que el grupo vinilo sea *syn* con respecto al éster.

Ejemplificación

Los ejemplos específicos que se muestran a continuación ilustran la síntesis de los compuestos de la presente invención, y no deben considerarse como limitaciones de la invención en su ámbito o alcance. Los procedimientos pueden adaptarse a variaciones con el fin de producir compuestos incluidos por esta invención pero no desvelados de forma específica. Además, para un experto en la materia también serán evidentes variaciones de los procedimientos para producir los mismos compuestos de manera en cierto modo diferente.

Las abreviaturas químicas usadas habitualmente para identificar compuestos químicos en la bibliografía incluyen Bn: bencilo; Boc: *tert*-butiloxicarbonilo {Me₃COC(O)}; BSA: albúmina de suero bovino; CDI: carbonildiimidazol; DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; CH₂Cl₂=DCM: cloruro de metileno; DEAD: azodicarboxilato de dietilo; DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo; DIEA: diisopropiletilamina; DIPEA: diisopropiletilamina; 4-DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DCC: 1,3-diciclohexil-carbodiimida; DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforilazida; EDAC: clorhidrato de etildimetilaminopropilcarbodiimida; EDTA: ácido etilendiamintetraacético; Et: etilo; EtOH: etanol; EtOAc: acetato de etilo; Et₂O: éter dietílico; Catalizador de Grubb: dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidenorutenio (IV); HATU: [O-7-azabenzotriazol-1-il)-1, HBTU: hexafluorofosfato de [O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; PYBROP: hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio; HOAT, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; EM: espectrometría de masas; Me: metilo; MeOH: metanol; NMM: N-metilmorfolina; NMP: N-metilpirrolidina; Pr: propilo; Succ: 3-carboxipropanoilo; PPA: ácido polifosfórico; TBAF: fluoruro de tetra-*n*-butilamonio; 1,2-DCE o DCE: 1,2-dicloroetano; TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano

Los porcentajes de solución expresan una relación peso a volumen, y las relaciones de solución expresan una relación volumen a volumen, a menos que se indique otra cosa. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker de 300, 400 ó 500 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice (SiO₂) evidente para un

experto en la materia. Todos los datos de Cromatografía Líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS usando un detector de UV-Vis SPD-10AV y los datos de Espectrometría de Masas (EM) se determinaron con un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización (EN+).

5 A menos que se indique otra cosa, cada compuesto se analizó, por LC/MS, usando una de cinco metodologías, que tiene las siguientes condiciones.

Columnas:

- 10 (Procedimiento A) - YMC ODS S7 C18 3,0 x 50 mm
 (Procedimiento B) - YMC ODS-A S7 C18 3,0 x 50 mm
 (Procedimiento C) - YMC S7 C18 3,0 x 50 mm
 (Procedimiento D) - YMC Xterra ODS S7 3,0 x 50 mm
 (Procedimiento E) - YMC Xterra ODS S7 3,0 x 50 mm
 (Procedimiento F) - YMC ODS-A S7 C18 3,0 x 50 mm
 (Procedimiento G) - YMC C18 S5 4,6 x 50 mm]
 (Procedimiento H) - Xterra S7 3,0 x 50 mm
 15 (Procedimiento I) - Xterra S7 C18 3,0 x 50 mm

Gradiente:

de 100 % de Disolvente A/0 % de Disolvente B a
 0 % de Disolvente A/100 % de Disolvente B

- 20 Tiempo de gradiente: 2 min. (A, B, D, F, G, H, I); 8 min. (C, E)
 Tiempo de mantenimiento: 1 min. (A, B, D, F, G, H, I); 2 min. (C, E)
 Caudal: 5 ml/min
 Longitud de onda del detector: 220 nm
 Disolvente A: 10 % de MeOH/90 % de H₂O/TFA al 0,1 %
 Disolvente B: 10 % de H₂O/90 % de MeOH/TFA al 0,1 %.

- 25 (Procedimiento J) - YMC Xterra ODS S7 3,0 x 50 mm

Gradiente:

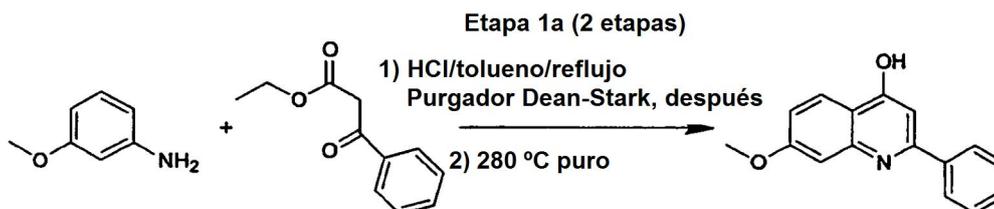
de 100 % de Disolvente A/0 % de Disolvente B a
 0 % de Disolvente A/100 % de Disolvente B

- 30 Tiempo de gradiente: 4 min (A)
 Tiempo de mantenimiento: 1 min (A); 2 min
 Caudal: 4 ml/min
 Longitud de onda del detector: 220 nm
 Disolvente A: 10 % MeOH/90 % H₂O/TFA al 0,1 %
 Disolvente B: 10 % de H₂O/90 % MeOH/TFA al 0,1 %.

- 35 Los compuestos e intermedios químicos de la presente invención, descritos en los siguientes ejemplos, se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos. Para la descripción de los ejemplos, en una etapa sintética tal como 1a, el número se refiere al número de ejemplo y la letra se refiere a la etapa secuencial relativa en la secuencia.

Ejemplo 1

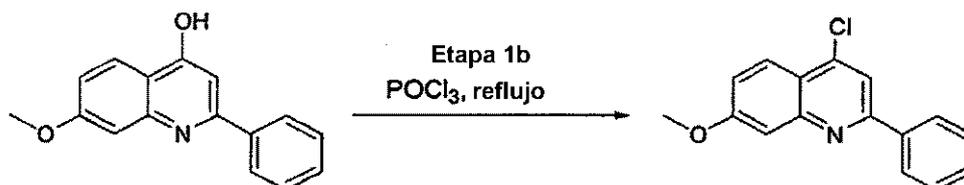
- 40 Etapa 1a: Preparación de 4-hidroxi-2-fenil-7-metoxi-quinolina



- 45 A una solución de m-anisidina (300 g, 2,44 mol) y benzoilacetato de etilo (234,2 g, 1,22 mol) en tolueno (2,0 l) se le añadió HCl (4,0 N en dioxano, 12,2 ml, 48,8 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 6,5 h usando un aparato Dean-Stark (se recogieron aproximadamente 56 ml de solución acuosa). La mezcla se enfrió a ta, se dividió en múltiples ocasiones con HCl acuoso (10 %, 3 x 500 ml), NaOH acuoso (1,0 N, 2 x 200 ml) y agua (3 x 200

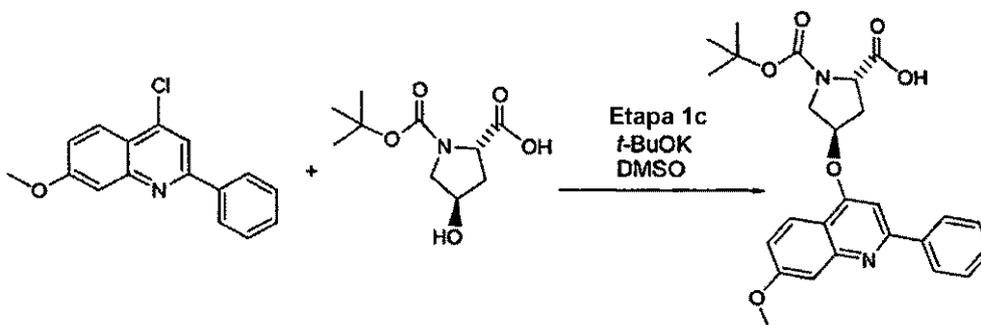
ml) y la fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío, proporcionando un residuo oleoso (329,5 g). El producto en bruto se calentó en un baño de aceite (280 °C) durante 80 min usando un aparato Dean-Stark (se recogieron aproximadamente 85 ml de líquido). La mezcla de reacción se enfrió a ta, el residuo sólido se trituró con CH_2Cl_2 (400 ml), la suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con más CH_2Cl_2 (2 x 150 ml). El sólido resultante se secó al vacío (50 °C; 0,13 KPa (1 torr); 1 día), proporcionando 4-hidroxi-7-metoxi-2-fenilquinolina analíticamente pura en forma de un sólido de color pardo claro (60,7 g, 20 % en total): RMN ^1H δ (DMSO) 3,86 (s, 3H), 6,26 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,21, (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,56 7,61 (m, 3H), 7,80-7,84 (m, 2H), 8,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 11,54 (s, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 55,38, 99,69, 107,07, 113,18, 119,22, 126,52, 127,17, 128,97, 130,34, 134,17, 142,27, 149,53, 161,92, 176,48.

10 Etapa 1b: Preparación de 4-cloro-7-metoxi-2-fenilquinolina



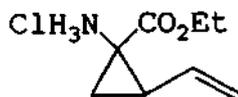
La 4-hidroxi-2-fenil-7-metoxiquinolina (21,7 g, 86,4 mmol) se suspendió en POCl_3 (240 ml). La suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de eliminar el POCl_3 al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc (1 l) y NaOH enfriado acuoso (generado a partir de 200 ml de NaOH 1,0 N y 20 ml de NaOH 10,0 N) y se agitó durante 15 min. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío dando 4-cloro-2-fenil-7-metoxiquinolina (21,0 g, 90 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,97 (s, 3H), 7,36 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 8,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,26-8,30 (m, 2H) : RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 55,72, 108,00, 116,51, 119,52, 120,48, 124,74, 127,26, 128,81, 130,00, 137,58, 141,98, 150,20, 156,65, 161,30. CL-EM (Procedimiento D: tiempo de retención: 1,547), EM m/z 270 ($\text{M}^+ + 1$).

20 Etapa 1c: Preparación de *N*-Boc-(2*S*,4*R*)-(2-fenil-7-metoxi quinolin-4-oxo)prolina



A una suspensión de *N*-Boc-(2*S*,4*R*)-hidroxiprolina (16,44 g, 71,1 mmol) (Fluka) en DMSO (250 ml) se le añadió t-BuOK (19,93 g, 177,6 mmol) a 0 °C. La mezcla generada se agitó durante 1,5 hora y después se añadió en tres porciones 4-cloro-7-metoxi-2-fenilquinolina (21,02 g, 77,9 mmol) durante 1 h. La reacción se agitó durante un día y la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (1,5 l) y se lavó con Et_2O (4 x 200 ml). La solución acuosa se acidificó a pH 4,6, se filtró para obtener un sólido blanco y se secó al vacío, dando el producto *N*-Boc-(2*S*,4*R*)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)prolina (32,5 g, 98 %): RMN ^1H (DMSO) δ 1,30, 1,32 (2s, 9H), 2,27-2,31 (m, 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,30-4,35 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,35-7,57 (m, 5H), 7,92-7,97 (m, 1H), 8,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 12,76 (s a, 1H); CL-EM (Procedimiento D: tiempo de retención: 2,01; MS m/z 465 ($\text{M}^+ + \text{H}$)).

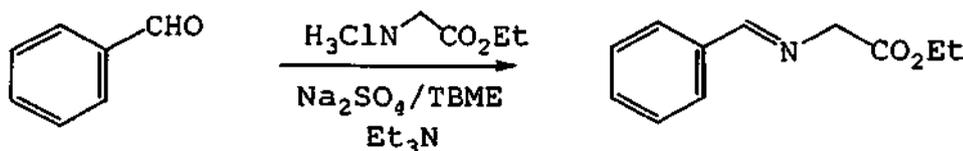
Etapa 1d: Preparación de clorhidrato de éster etílico del ácido (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico (Procedimiento A y Procedimiento B) y resolución quiral de este racemato para la preparación de clorhidrato de éster etílico del ácido *N*-(1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (Procedimiento C)



5 El compuesto nombrado se hizo (Etapa d) racémico por cada uno de los siguientes Procedimientos A y B. Este racemato quiral también puede resolverse, proporcionando el éster del ácido Boc-(1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropilcarboxílico quiral que se desprotegió en condiciones ácidas, proporcionando el clorhidrato de éster del ácido (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (Procedimiento C).

10 Procedimiento A

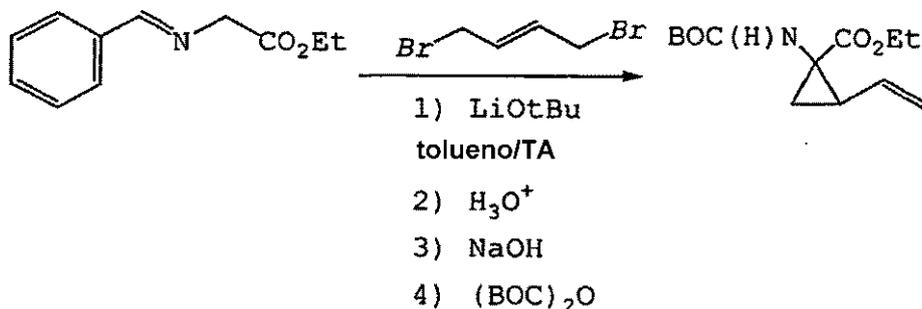
A.1 Preparación de *N*-bencil imina de éster etílico de glicina



15 Se suspendió clorhidrato de éster etílico de glicina (303,8 g, 2,16 mol) en *tert*-butilmetil éter (1,6 l). Se añadieron benzaldehído (231 g, 2,16 mol) y sulfato sódico anhidro (154,6 g, 1,09 mol) y la mezcla se enfrió a 0 °C usando un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trietilamina (455 ml, 3,26 mol) durante 30 min y la mezcla se agitó durante 48 h a ta. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua enfriada con hielo (1 l) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con *tert*-butilmetil éter (0,5 l) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado (1 l) y salmuera (1 l). La solución se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, proporcionando 392,4 g del producto *N*-bencil imina en forma de un aceite espeso de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,24 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,41 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,78-7,81 (m, 2H), 8,31 (s, 1H).

20

A.2 Preparación de éster etílico del ácido *N*-Boc-(1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico

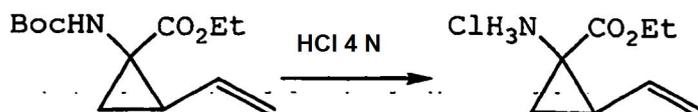


25 A una suspensión de *tert*-butóxido de litio (84,06 g, 1,05 mol) en tolueno seco (1,2 l) se le añadió gota a gota una mezcla de *N*-bencil imina del éster etílico de glicina (100,4 g, 0,526 mol) y *trans*-1,4-dibromo-2-buteno (107,0 g, 0,500 mol) en tolueno seco (0,6 l) durante 60 min. Después de que se completara la adición, la mezcla de color rojo oscuro se inactivó mediante la adición de agua (1 l) y *tert*-butilmetil éter (TBME, 1 l). La fase acuosa se separó y se extrajo una segunda vez con TBME (1 l). Las fases orgánicas se combinaron, se añadió HCl 1 N (1 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase orgánica se separó y se extrajo con agua (0,8 l). Después, las fases acuosas se combinaron, se saturaron con sal (700 g), se añadió TBME (1 l) y la mezcla se enfrió a 0 °C. La mezcla agitada después se acidificó a pH 14 mediante la adición gota a gota de NaOH 10 N, la fase orgánica se

30

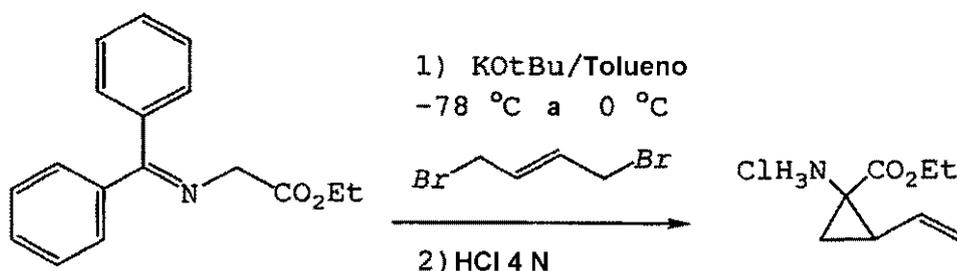
separó y la fase acuosa se extrajo con TBME (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron hasta un volumen de 1 l. A esta solución de amina libre se le añadió BOC_2O o dicarbonato de di-*tert*-butilo (131,0 g, 0,6 mol) y la mezcla se agitó durante 4 días a ta. A la reacción se le añadió más cantidad de dicarbonato de di-*tert*-butilo (50 g, 0,23 mol), la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, proporcionando 80 g de material en bruto. Este residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (2,5 kg de SiO_2 , eluyendo con MeOH del 1 % al 2 %/ CH_2Cl_2), proporcionando 57 g (53 %) de éster etílico del ácido *N*-Boc-(1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico en forma de un aceite de color amarillo que solidificó mientras reposaba en el frigorífico: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,76-1,82 (m a, 1H), 2,14 (c, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,12 (dd $J=10,3$, 1,7 Hz, 1H), 5,25 (s a, 1H), 5,29 (dd, $J = 17,6$, 1,7 Hz, 1H), 5,77 (ddd, $J = 17,6$, 10,3, 8,9 Hz, 1H); MS m/z 254,16 (M-1)

A.3 Preparación de clorhidrato de éster etílico del ácido (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico



Se disolvió éster etílico del ácido *N*-Boc-(1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (9,39 g, 36,8 mmol) en HCl 4 N/dioxano (90 ml, 360 mmol) y se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se concentró, proporcionando clorhidrato de éster etílico del ácido (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico con rendimiento cuantitativo (7 g, 100 %). RMN ^1H (metanol- d_4) δ 1,32 (t, $J = 7,1$, 3H), 1,72 (dd, $J = 10,2$, 6,6 Hz, 1H), 1,81 (dd, $J = 8,3$, 6,6 Hz, 1H), 2,38 (c, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,26-4,34 (m, 2H), 5,24 (dd, 10,3, 1,3 Hz, 1H) 5,40 (d, $J = 17,2$, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H).

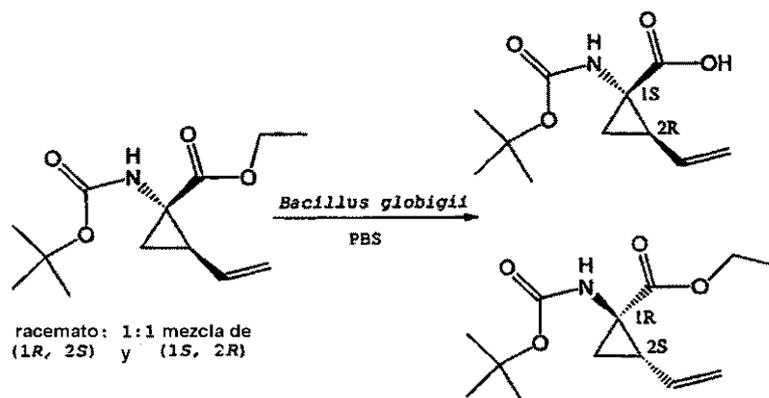
Procedimiento B



A una solución de *tert*-butóxido potásico (11,55 g, 102,9 mmol) en THF (450 ml) a -78 °C se le añadió la *N,N*-dibencilimina del éster etílico de glicina disponible en el mercado (25,0 g, 93,53 mmol) en THF (112 ml). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, se agitó durante 40 min y después se enfrió de nuevo a -78 °C. A esta solución se le añadió *trans*-1,4-dibromo-2-buteno (20,0 g, 93,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió *tert*-butóxido potásico (11,55 g, 102,9 mmol), la mezcla se calentó inmediatamente a 0 °C y se agitó durante una hora más antes de concentrarse al vacío. El producto en bruto se recogió en Et_2O (530 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de HCl (106 ml, 106 mmol) y la mezcla bifásica resultante se agitó durante 3,5 h a ta. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con Et_2O (2 x) y se hizo alcalina con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La amina deseada se extrajo con Et_2O (3 x) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío, obteniendo la amina libre. Este material se trató con una solución 4 N de HCl en dioxano (100 ml, 400 mmol) y se concentró, proporcionando clorhidrato de éster etílico del ácido (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico en forma de un semisólido de color pardo (5,3 g, rendimiento del 34 %) idéntico al material obtenido a partir del procedimiento A, excepto por la presencia de una pequeña impureza aromática no identificada (8 %).

Procedimiento C

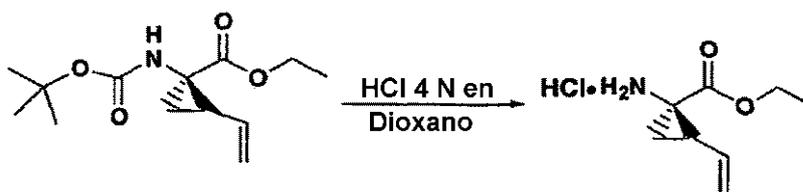
C.1 Resolución de clorhidrato de éster etílico del ácido *N*-Boc-(1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico



Una solución de tampón fosfato (pH 8,0, 6,12 g, KH_2PO_4 , 121,41 g, Na_2PO_4 , en 9 l de agua) se calentó a 40 °C en un reactor con camisa calefactora con un agitador mecánico. Si es necesario, el pH se ajusta a 8,0 con la adición de ácido fosfórico. Se añadió una solución (1,8 kg) de enzima de proteasa de *Bacillus globigii* (Sigma) y el pH de la mezcla resultante se ajustó a 8,0 mediante la adición de NaOH al 50 %. A esta mezcla después se le añadió el éster racémico (180 g, 0,75 mmol) en forma de una solución en DMSO manteniendo el pH a 8,0. Se tomaron alícuotas (1 ml) de la mezcla de reacción varias veces y se analizaron por el siguiente procedimiento: 1) Acidificación a pH 4 mediante la adición de ácido sulfúrico 6(N). 2) Se extrajo la alícuota (1 ml) con MTBE (2 ml) y el extracto de MTBE se dividió en dos porciones y se evaporó. 3) Una porción se disolvió de nuevo en acetonitrilo y se analizó por HPLC para determinar la conversión: Columna HPLC: YMC Propack C-18, 150 X 4,6 mm, S-3 μm . 40 °C Disolvente: Gradiente de 70:30 a 10:90 de H_3PO_4 al 0,2 %- CH_3CN en 15 minutos, Re-equilibrado de nuevo a original en 16 minutos y continuando hasta 20 min antes de la siguiente inyección. Caudal: 1 ml/min, Detección: UV 210 nm. Tiempo de Elución: Ácido 4,7 min, Éster 8 min. 4) La segunda porción se disolvió de nuevo en la fase móvil y se analizó por HPLC para determinar el exceso enantiomérico: Columna: Chiralpak AD, Temperatura Ambiente, Disolvente: Heptano:Etanol (Absoluto, graduación 200):Ácido trifluoroacético (97,4:2,5:0,1) Caudal: 1 ml/min, Detección: UV 210 nm Elución: Enantiómero (1R,2S) deseado 9,2 min, enantiómero (1S, 2R) indeseado 9,7 min

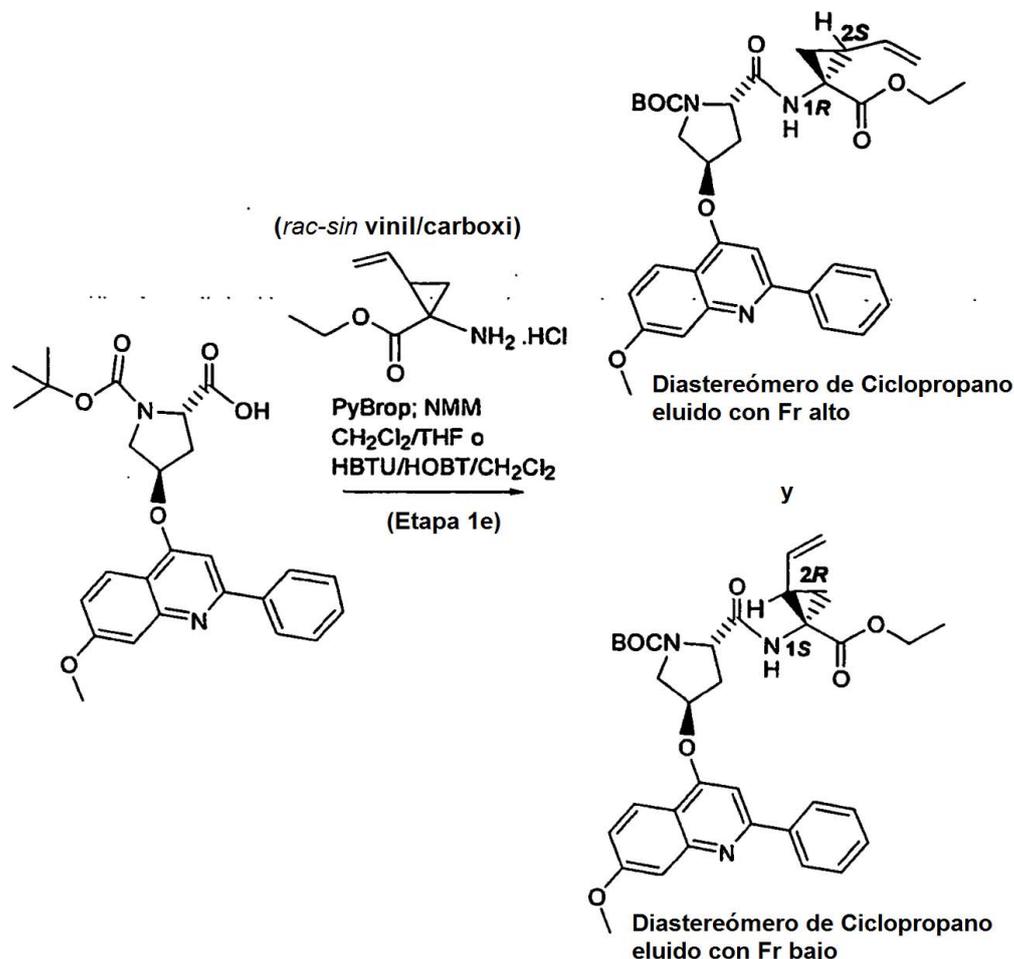
Nota: La reacción se terminó cuando el análisis mostró que el exceso enantiomérico del éster había alcanzado el nivel deseado (normalmente ee >95 % en 16-24 h). Después de 22 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El pH era 7,75. Los análisis de una alícuota (véase lo anterior) mostraron una relación de ácido a éster de 55:45. Se añadió hidróxido sódico (10 %) a la mezcla de reacción para llevar el pH a 8,5. La fase acuosa se extrajo con MTBE (2 x 6 litros) hasta que no quedó éster en la fase acuosa. Los extracto de MTBE se lavaron con NaHCO_3 al 5 % (4 litros) para retirar cualquier ácido restante y después con agua (2 x 4 l). El disolvente se evaporó, dando el éster 87,9 g (97 %, basado en un rendimiento máximo teórico de 90 g) en forma de un aceite de color amarillo.

C.2 Preparación de clorhidrato de éster etílico del ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico quiral



Se agitó éster etílico del ácido *N*-BOC-(1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (8,5 g, 33,3 mmol) en una atmósfera de N_2 con 200 ml de HCl 4 N/dioxano (Aldrich) a ta durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C. Esto dio 6,57 g (~100 %) de clorhidrato de éster etílico del ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,69-1,82 (m, 2 H), 2,38 (c, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,29 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 5,22 (d, $J = 10,3$ Hz, 1 H), 5,40 (d, $J = 17,2$ Hz, 1 H), 5,69-5,81 (m, 1 H). CL-EM (Procedimiento J, tiempo de retención: 0,58 min), EM m/2 156 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 1e: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 2(S)-(1(R)-etoxicarbonil-2(S)-vinilciclopropilcarbamoil)-4(R)-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxílico (Diastereómero con Fr alto) y éster *tert*-butílico del ácido 2(S)-(1(S)-etoxicarbonil-2(R)-vinilciclopropilcarbamoil)-4(R)-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Diastereómero con Fr bajo)



5

Procedimiento A: A una solución de Boc-(2S,4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)prolina (11,0 g, 23,7 mmol), clorhidrato de éster etílico del ácido (1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico en el que el grupo carboxi es *syn* al resto de vinilo (5,40 g, 28,2 mmol), NMM (20,8 ml; 18,9 mmol) en 500 ml de CH₂Cl₂ al 50 %/THF se le añadió en tres porciones el reactivo de acoplamiento PyBrop o hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio (16,0 g, 34,3 mmol) durante 10 min a 0 °C. La solución se agitó a ta durante un día y después se lavó con tampón pH 4,0 (4 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), el lavado acuoso se extrajo con acetato de etilo (150 ml) y la fase orgánica se lavó de nuevo con tampón pH 4,0 (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó usando una columna Biotage 65M (eluyendo con EtOAc al 50 %/Hexanos) para proporcionar 7,5 g de una mezcla 1:1 de diastereómeros (1R,2S) y (1S,2R) de ciclopropano (50 % en total) o, como alternativa, elución usando un gradiente lento de EtOAc del 15 % al 60 % en hexanos, proporcionando 3,54 g, 25 % en total del diastereómero (1R,2S) de ciclopropano eluido con Fr alto y 3,54 g, 25 % en total del diastereómero (1S,2R) de ciclopropano eluido con Fr bajo.

Procedimiento B: Una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (7,5 g, 39,1 mmol) se combinó con diisopropiletilamina (32,5 ml, 186 mmol) en diclorometano (150 ml). A la mezcla resultante se le añadieron HOBT hidrato (6,85 g, 44,7 mmol) y *N*-Boc (2S,4R)-(2-fenil-7-metoxi-quinolin-4-oxo)prolina (17,3 g, 37,3 mmol) seguido de la adición de HBTU (16,96 g, 44,7 mmol). Se produjo inmediatamente una ligera reacción exotérmica y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró al vacío y se disolvió de nuevo en acetato de etilo (600 ml). La solución se lavó con agua (2 x 200 ml), después con bicarbonato sódico acuoso al 10 % (2 x 200 ml), después con agua (150 ml) y finalmente con salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando un sólido cristalino de color beige. La purificación se realizó en varios lotes (7 g cada uno) por cromatografía ultrarrápida en un cartucho Biotage Flash 75M (hexanos al 66 %/acetato de etilo), proporcionando el diastereómero (1R,2S) de ciclopropano eluido con Fr alto (9,86 g en total, rendimiento del 44,0

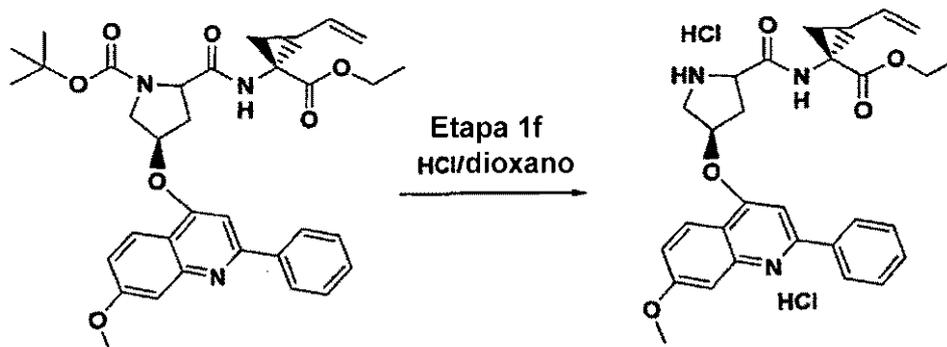
25

%), seguido del diastereómero de ciclopropano eluido con Fr bajo (10,43 g en total, rendimiento del 46,5 %). Se recuperaron un total de 1,97 g de las fracciones de mezcla, dando una conversión total del 99,3 % en los dos diastereómeros.

5 Datos para éster *tert*-butilico del ácido 2(S)-(1(R)-etoxicarbonil-2(S)-vinilciclopropilcarbamoil)-4(R)-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidín-1-carboxílico (Diastereómero de Ciclopropano con Fr Alto): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,48-1,58 (m, 1H), 1,89 (s a, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,4 (s a, 1H), 2,90 (s a, 1H), 3,80, 3,87 (2bs, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,07-4,22 (m, 2H), 4,56 (s a, 1H), 5,13 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 7,03 (s a, 1H), 7,09 (dd, J = 9,1, 2 Hz, 1H), 7,42-7,53 (m, 4H), 7,61 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H); RMN ¹H (metanol-d₄) δ 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,4 (s, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,73 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 0,4H), 1,79 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 0,6H), 2,21 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 2,44-2,49 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 0,4H), 2,73-2,78 (m, 0,6H), 3,93-3,95 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,10-4,17 (m, 2H), 4,44 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 17,7 Hz, 0,4H), 5,32 (d, J = 17,4 Hz, 0,6H), 5,49 (s a, 1H), 5,66-5,82 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 8,02-8,05 (m, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 14,22; 22,83, 28,25, 33,14, 33,58, 39,92, 51,84, 55,47, 58,32, 61,30, 75,86, 81,27, 98,14, 107,42, 115,00, 117,84, 118,27, 122,63, 123,03, 127,50, 128,72, 129,26, 133,39, 140,06, 151,23, 159,16, 160,34, 161,35, 169,78, 171,68. CL-EM (Procedimiento D: tiempo de retención: 1,62), EM m/z 602 (M⁺+1).

20 Datos para éster *tert*-butilico del ácido 2(S)-(1(S)-etoxicarbonil-2(R)-vinilciclopropilcarbamoil)-4(R)-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidín-1-carboxílico (Diastereómero de Ciclopropano con Fr Bajo): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,45 (s, 9 H), 1,35-1,52 (m, 1 H), 1,85 (s a, 1 H), 2,13-2,22 (m, 1H), 2,4 (s a, 1 H), 2,95 (s a, 1 H), 3,83 (s a, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,59 (s, 1 H), 5,16 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 5,33 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 5,40 (s a, 1 H), 5,74-5,86 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,14 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,46-7,6 (m, 3 H), 8,00 (d, J = 9,2, 1 H), 8,08, 8,10 (2s, 2H). CL-EM (Procedimiento D: tiempo de retención: 1,66), EM m/z 602 (M⁺+1).

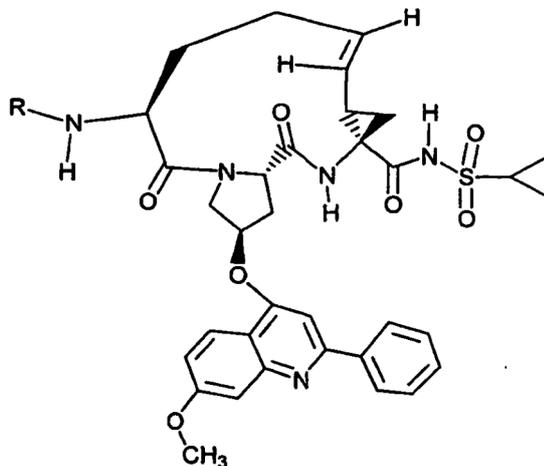
Etapa 1f: Preparación de éster etílico del ácido 1-[[4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4(R)-iloxi)pirrolidín-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico diclorhidrato



25 Se disolvieron 5,88 g (9,77 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido 2(S)-(1(R)-etoxicarbonil-2(S)-vinilciclopropilcarbamoil)-4(R)-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidín-1-carboxílico (Diastereómero de Ciclopropano con Fr Alto) en HCl/dioxano (4,0 M; 200 ml) y se agitó durante 2,5 h a ta. La mezcla de reacción se concentró, proporcionando el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (metanol-d₄) δ 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,51 (dd, J = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 1,78 (dd, J = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 17,7, 8,7 Hz, 1H), 2,27-2,67 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 3,56-3,76 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,16 (c, 2H), 4,77 (dd, J = 10,4, 7,4 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 10,3, 1,7 Hz), 5,33 (dd, J = 17,1, 1,7 Hz), 5,71-5,81 (m, 1H), 6,06 (s a, 1H), 7,49 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,66-7,77 (m, 4H), 8,12-816 (m, 2H), 8,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H). RMN ¹³C (metanol-d₄) δ 14,77, 23,23, 34,86, 37,25, 41,19, 43,90, 52,66, 60,35, 62,32, 62,83, 68,27, 72,58, 73,70, 81,21, 100,70, 102,44, 116,13, 118,67, 122,25, 126,93, 130,27, 130,94, 133,19, 134,14, 134,89, 143,79, 158,39, 166,84, 167,44, 169,57, 171,33. CL-EM (Procedimiento D: tiempo de retención: 1,55), EM m/z 502 (M⁺+1)

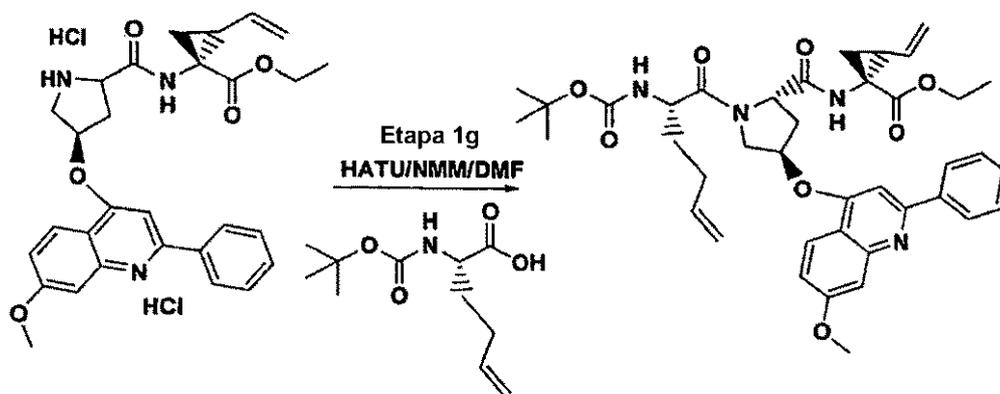
Ejemplos 1.2

Preparación de los Compuestos 1 y 2



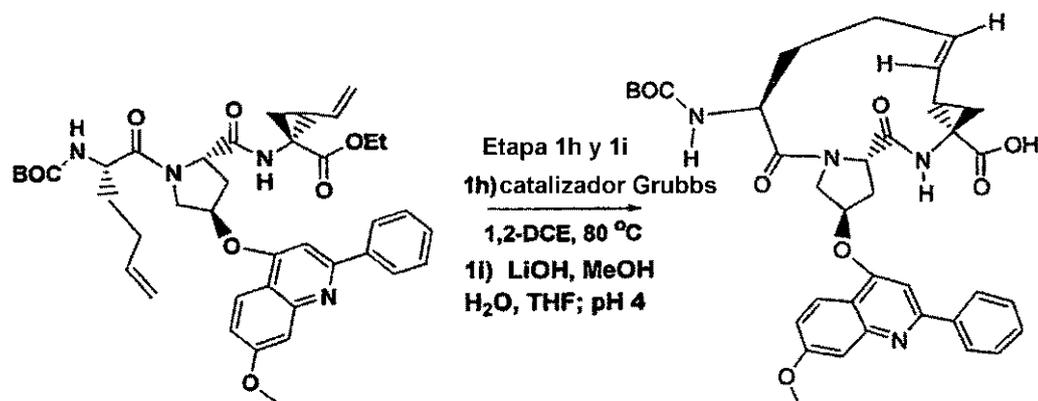
Compuesto 1 - R es Boc
Compuesto 2 - R es H

5 Etapa 1 g: Preparación de éster etílico del ácido 1-[[1-(2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-hex-5-enoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4(R)-iloxi)pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico



A una suspensión de (0,600 g; 1,04 mmol) de éster etílico del ácido 1-[[4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4(R)-iloxi)pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico diclorhidrato, ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonil-amino-5-hexenoico adquirido en RSP Amino Acids (0,34 g, 1,46 mmol) y NMM (0,57 ml, 5,22 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (0,56 g, 1,46 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con tampón pH 4,0 (2 x 30 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄) y se purificó por una columna Biotage 40 M (eluyendo con EtOAc del 30 % al 60 % en Hexanos), proporcionando el compuesto del título, éster etílico del ácido 1-[[1-(2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-hex-5-enoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4(R)-iloxi)-pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico, en forma de un aceite de color amarillo (0,56 g, 76 %): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,43-1,48 (m, 1H), 1,64-1,92 (m, 4H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,04-4,22 (m, 2H), 4,29 (d, J = 11 Hz, 1H), 4,46-4,51 (m, 1H), 4,81 (dd, J = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 4,98-5,15 (m, 4H), 5,29 (dd, J = 17,2, 1,5 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,67-5,86 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,42-7,64 (m, 4H), 7,97-8,06 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,59), EM m/z 713 (M⁺+1).

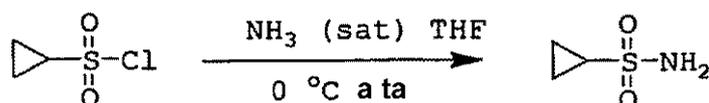
Etapa 1h: Preparación de éster etílico del ácido (1S,4R,6S,11S)-7-trans-11-terc-butoxicarbonilamino-15-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,12-dioxo-3,13-diazatriciclo[11.3.0.0^{4,6}]hexadec-7-en-4-carboxílico



5 A una solución de éster etílico del ácido 1-[[1-(2(S)-terc-butoxicarbonilamino-hex-5-enoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4 (R)-iloxi)-pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinil-ciclopropanocarboxílico (360 mg, 0,505 mmol) en 0,25 l de 1,2-DCE desgasificado con Argón se le añadieron 70 mg de catalizador de Grubbs, la mezcla se desgasificó con Ar y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, la mezcla se desgasificó de nuevo, se añadió una porción final de 70 mg de catalizador de Grubbs y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La solución de color marrón oscuro se concentró al vacío, se purificó por una columna Biotage 40 M (eluyendo con EtOAc del 30 % al 65 % en Hexanos) proporcionando el intermedio de éster etílico del ácido (1S,4R,6S, 11S, 15R)-7-trans-11-terc-butoxicarbonilamino-15-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,12-dioxo-3,13-diazatriciclo-[11.3.0.0^{4,6}]hexadec-7-en-4-carboxílico (165 mg, 46 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1, 12 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,41 (dd, J = 7,5, 5,8 Hz, 1H), 1,64-1,71 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,11-4,23 (m, 4H), 4,34 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,54 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 3H), 8,02-8,04 (m, 2H), 8,09 (d, J=9,2 Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,66), EM m/z 685 (M⁺+1).

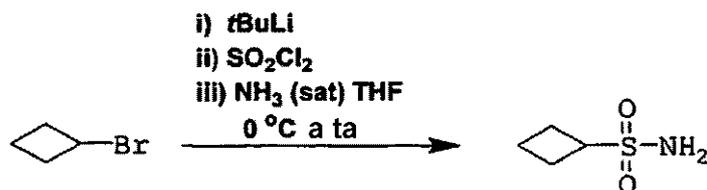
Etapa 1i: Preparación del ácido (1S,4R,6S,11S,15R)-7-trans-11-terc-butoxicarbonilamino-15-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,12-dioxo-3,13-diazatriciclo[11.3.0.0^{4,6}]hexadec-7-en-4-carboxílico

20 A una solución de éster etílico del ácido (1S,4R,6S,11S,15R)-7-trans-11-terc-butoxicarbonilamino-15-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,12-dioxo-3,13-diazatriciclo[11.3.0.0^{9,6}]hexadec-7-en-4-carboxílico (80 mg, 0,12 mmol) en 7 ml de 4:2:1 de THF/H₂O/MeOH se le añadió 28 mg de LiOH (0,70 mmol), la mezcla se agitó durante 24 h, la solución se ajustó a pH 7, y la mezcla se concentró hasta que sólo la fase de agua se mantuvo. La solución se ajustó a pH 4, la solución acuosa ácida se extrajo con EtOAc (porciones 3 x 100 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron proporcionando el ácido (1S,4R,6S,11S,15R)-7-trans-11-terc-butoxicarbonilamino-15-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,12-dioxo-3,13-diazatriciclo[11.3.0.0^{4,6}]hexadec-7-en-4-carboxílico (62,2 mg, 80 %): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,12 (s, 9H), 1,18-2,48 (m, 8H), 2,65-2,69 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,18-4,34 (m, 3H), 4,83 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,30-5,38 (m, 2H), 5,53-5,61 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48-7,64 (m, 3H), 8,02-8,07 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,45), EM m/z 657 (M⁺+1). HRMS m/z (M+H)⁺ calc. para C₃₆H₄₁N₄O₈: 657,2924, encontrado 657,2924,



Preparación de ciclopil sulfonamida a partir de cloruro de ciclopil sulfonilo.

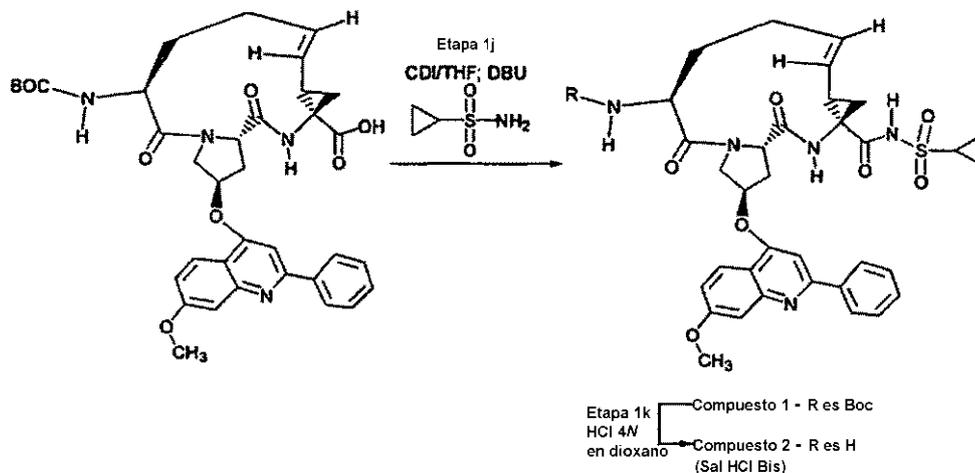
35 Una solución de 100 ml de THF enfriada a 0 °C se burbujeó en amonio gaseoso has que se alcanzó la saturación. A esta solución se le añadió una solución de 5 g (28,45 mmol) de cloruro ciclopil sulfonilo (adquirido de Array Biopharma) en 50 ml de THF, la solución se calentó a ta durante una noche y se agitó durante un día más. La mezcla se concentró hasta que quedaron 1-2 ml de disolvente, se sobre un lecho de 30 g de SiO₂ (eluyendo con EtOAc del 30 % al 60 %/Hexanos), proporcionando 3,45 g (100 %) de ciclopil sulfonamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (Metanol-d₄) δ 0,94-1,07 (m, 4H), 2,52-2,60 (m, 1H); RMN ¹³C (metanol-d₄) δ 5,92, 33,01.



Preparación de ciclobutilsulfonamida a partir de bromuro de ciclobutilo

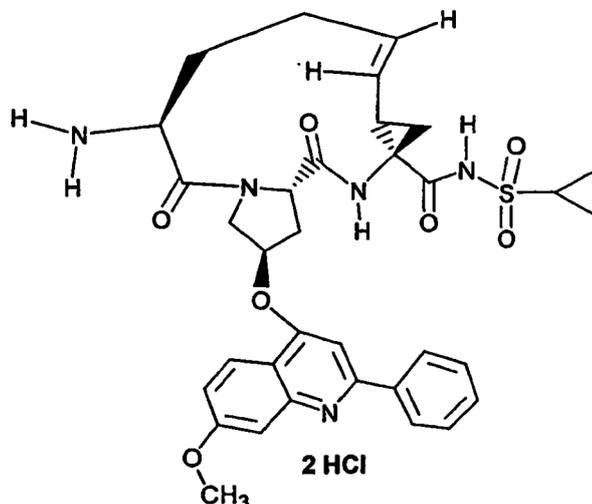
5 A una solución de 5,0 g (37,0 mmol) de bromuro de ciclobutilo en 30 ml de éter dietílico anhidro (Et₂O), enfriada a -78 °C, se le añadieron 44 ml (74,8 mmol) de *tert*-butil-litio 1,7 M en pentanos y la solución se calentó lentamente a -35 °C durante 1,5 h. Esta mezcla se canaló lentamente en una solución de 5,0 g (37,0 mmol) de cloruro de sulfuro recién destilado en 100 ml de hexanos, se enfrió a -40 °C, se calentó a 0 °C durante 1 h y se concentró cuidadosamente al vacío. Esta mezcla se disolvió de nuevo en Et₂O, se lavó una vez con un poco de agua enfriada con hielo, se secó (MgSO₄) y se concentró cuidadosamente. Esta mezcla se disolvió de nuevo en 20 ml de THF, se añadió gota a gota a 500 ml de NH₃ saturado en THF y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dar un sólido en bruto de color amarillo y se recrystalizó en la cantidad mínima de CH₂Cl₂ en hexanos con 1-2 gotas de MeOH, proporcionando 1,90 g (38 %) de ciclobutilsulfonamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,95-2,06 (m, 2H), 2,30-2,54 (m, 4H), 3,86 (p, *J* = 8 Hz, 1H), 4,75 (s a, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 16,43, 23,93, 56,29, HRMS *m/z* (M-H)⁻ calc. para C₄H₈NSO₂: 134,0276, encontrado 134,0282.

15 Etapa 1j: Preparación del compuesto 1, Ejemplo 1 éster *tert*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,11*S*,15*R*)-7-*trans*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-15-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,12-dioxo-3,13-diazatriciclo[11.3.0.0^{9,6}]hexadec-7-en-11-il]carbámico



20 A una solución de ácido (1*S*,4*R*,6*S*,11*S*,15*R*)-7-*trans*-11-*tert*-butoxicarbonilamino-15-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,12-dioxo-3,13-diazatriciclo[11.3.0.0^{4,6}]hexadec-7-en-4-carboxílico (47,7 mg, 0,0726 mmol) en THF (2 ml) se le añadió en una porción CDI (16,5 mg, 0,102 mmol) en una atmósfera de argón. La solución resultante se agitó durante 30 min, se sometió a reflujo durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Se añadió en una porción ciclopropilsulfonamida (12,3 mg, 0,102 mmol) antes de la adición de una solución pura de DBU (0,016 ml, 0,102 mmol). La reacción se agitó durante 24 h, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con tampón pH 4,0 (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se purificó usando una placa de TLC preparativa (Anattech 20 x 40 cm, espesor 1000 μM), proporcionando éster *tert*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,11*S*,15*R*)-7-*trans*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-15-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,12-dioxo-3,13-diazatriciclo[11.3.0.0^{4,6}]hexadec-7-en-11-il]carbámico. Compuesto 1, Ejemplo 1, en forma de una espuma (31,8 mg, 58 %): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,86-1,43 (m, 5H), 1,15 (s, 9H), 1,63-1,73 (m, 2H), 2,03-2,20 (m, 2H), 2,27-2,41 (m, 2H), 2,56-2,80 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,16-4,37 (m, 3H), 4,83 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 5,28-5,36 (m, 1H), 5,52-5,56 (m, 2H), 7,09 (dd, *J* = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 8,00-8,04 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento D-tiempo de retención: 1,43), EM *m/z* 760 (M⁺+1). HRMS *m/z* (M+H)⁺ calc. para C₃₉H₄₆SN₅O₉: 760,3016, encontrado 760,3002.

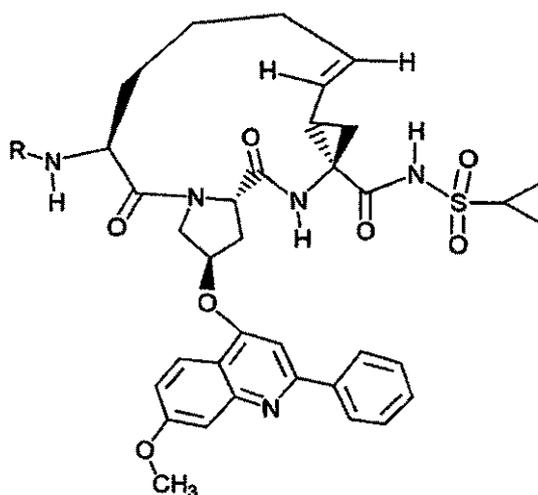
Etapa 2k: Preparación del Compuesto 2, Ejemplo 2, [11-amino-15-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,12-dioxo-3,13-diazatriciclo-[11.3.0.0^{4,6}]hexadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (1S,4R,6S,11S,15R)-7-trans-ciclopropanosulfónico diclorhidrato



- 5 Una solución de 2 ml (8 mmol) de HCl 4 N/dioxano se añadió a 11 mg (0,014 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido (1S,4R,6S,11S,15R)-7-*trans*-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-15-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,12-dioxo-3,13-diazatriciclo-[11.3.0.0^{4,6}]hexadec-7-en-11-il]carbámico, la mezcla se agitó durante 2 h, se concentró y se secó (50 °C; 2,67 KPa (20 torr); 12 h), proporcionando 10,5 mg (~100 %) de [11-amino-15-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,12-dioxo-3,13-diazatriciclo-[11.3.0.0^{4,6}]hexadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (1S,4R,6S,11S,15R)-7-*trans*-ciclopropanosulfónico diclorhidrato en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87-1,41 (m, 8H), 1,70 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,33 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 5,46-5,67 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,58-7,85 (m, 5H), 8,12 (s, 2H), 8,35 (m, 1H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,09), EM *m/z* 660 (M⁺+1). HRMS *m/z* (M+H)⁺ calc. para C₃₄H₃₈SN₅O₇: 660,2492, encontrado 660,2492.

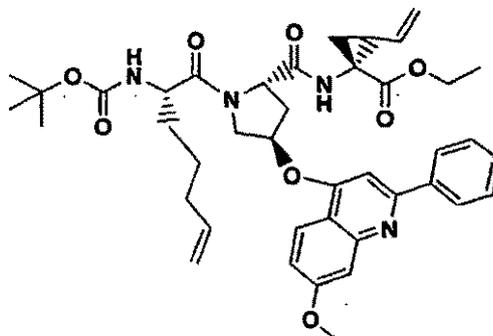
15 Ejemplos 3.4

Preparación de Compuestos 3 y 4

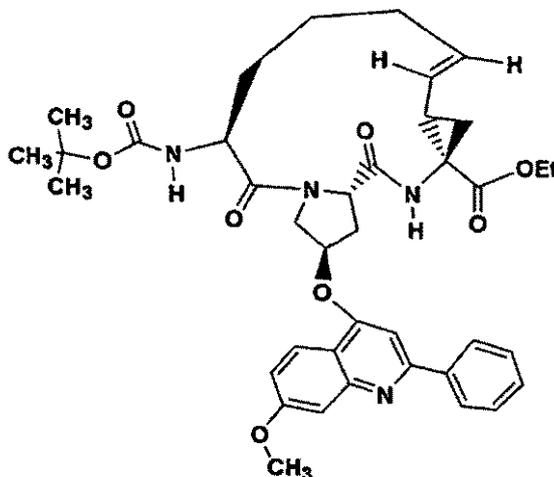


Compuesto 3 - R es Boc
 Compuesto 4 - R es H
 (Sal HCl Bis)

Etapa 3g: Preparación de éster etílico del ácido 1-[[1-(2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-hept-6-enoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-9 (*R*)-iloxi)pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(*R*)-amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico



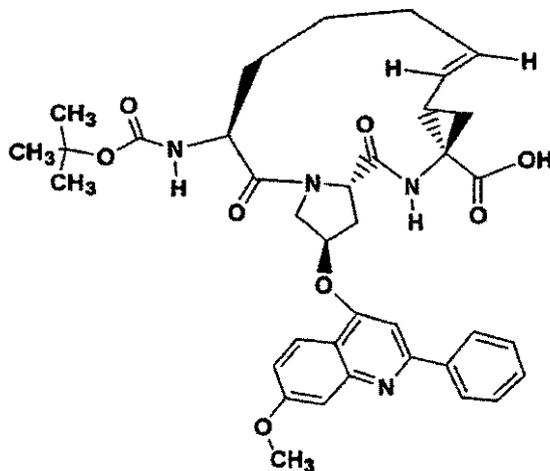
5 Siguiendo el procedimiento de la Etapa 1 g, con la excepción de que se acoplaron (0,356 g, 1,46 mmol) del ácido
 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-5-hexenoico adquirido de RSP Amino Acids, en lugar del ácido 2(S)-*tert*-
 butoxicarbonilamino-6-heptenoico, para dar el compuesto del título, éster etílico del ácido 1-[[1-(2(S)-*tert*-
 butoxicarbonilamino-hept-6-enoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4(*R*)-iloxi)pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(*R*)-amino]-2(S)-
 10 vinilciclopropanocarboxílico en forma de un aceite de color amarillo (0,600 g, 79 %): RMN ¹H (CDCl₃) δ (300 MHz,
 CDCl₃); 1,21 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,42-2,18 (m, 9H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,94 (s, 3H),
 4,05-4,22 (m, 2H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 4,83 (dd, *J* = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 4,92-5,14 (m, 4H), 5,29 (dd, *J*
 = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 5,41 (s a, 1H), 5,63-5,80 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7,42-7,54 (m, 4H),
 8,00-8,05 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,53), EM *m/z* 727 (M⁺+1).



15 Etapa 3h: Preparación de éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,12*S*,16*R*)-7-*trans*-12-*tert*-butoxicarbonilamino-16-(7-
 metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,13-dioxo-3,14-diazatriciclo[12.3.0.0^{4,6}]-heptadec-7-en-4-carboxílico

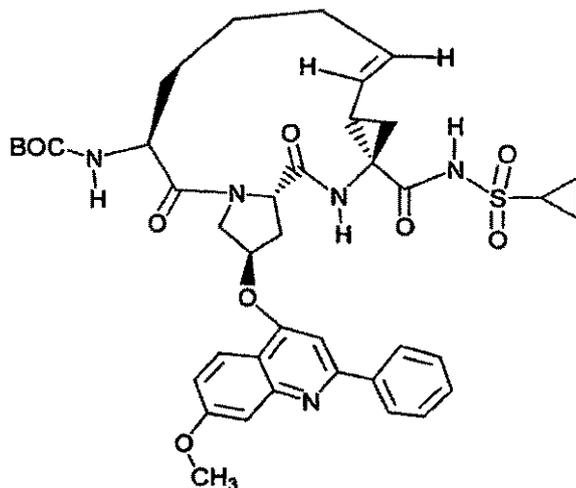
20 Siguiendo el procedimiento experimental y de purificación de la Etapa 1h, se hizo reaccionar éster etílico del ácido 1-
 {[1-(2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-hept-6-enoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4(*R*)-iloxi)-pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(*R*)-
 amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico (404 mg, 0,555 mmol) con dos porciones de 75 mg de catalizador Grubbs,
 proporcionando éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,12*S*,16*R*)-7-*trans*-12-*tert*-butoxicarbonilamino-16-(7-metoxi-2-
 25 fenilquinolin-4-iloxi)-2,13-dioxo-3,14-diazatriciclo[12.3.0.0^{4,6}]-heptadec-7-en-4-carboxílico (190 mg, 49 %): RMN ¹H
 (500 MHz, CD₃OD) δ, 1,22 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,32-1,43 (m, 3H), 1,59-1,64 (m, 1H), 1,77-1,90 (m, 3H),
 2,11 (s a, 1H), 2,29-2,34 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,70-2,74 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,07-4,18 (m, 3H), 4,30 (d, *J* =
 7,6 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 5,50-5,56 (m, 1H),
 5,60 (s a, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,2, 2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 3H), 8,00, 8,01 (2s,
 2H), 8,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,58), EM *m/z* 699 (M⁺+1).

Etapa 3i: Preparación del ácido (1S,4R,6S,12S,16R)-7-trans-12-terc-butoxicarbonil-amino-16-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,13-dioxo-3,14-diazatriciclo-[12.3.0.0^{4,6}]heptadec-7-en-4-carboxílico



5 Siguiendo el procedimiento experimental y de purificación de la Etapa 1i, se hizo reaccionar éster etílico del ácido (1S,4R,6S,12S,16R)-7-trans-12-terc-butoxicarbonil-amino-16-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,13-dioxo-3,14-diazatriciclo-[12.3.0.0^{4,6}]heptadec-7-en-4-carboxílico (185 mg, 0,265 mmol) con 64 mg (1,6 mmol) de LiOH en 15,5 ml de 9:5:1,5 de THF/H₂O/MeOH, proporcionando ácido (1S,4R,6S,12S,16R)-7-trans-12-terc-butoxicarbonil-amino-16-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,13-dioxo-3,14-diazatriciclo[12.3.0.0^{4,6}]heptadec-7-en-4-carboxílico (180 mg, 100 %): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,24 (s, 9H), 1,33-1,43 (m, 1H), 1,61-1,97 (m, 6H), 2,10 (s, 1H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,17 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,65-4,70 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 15,7, 5,9 Hz, 2H), 5,53-5,62 (m, 2H), 7,14 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,01-8,02 (m, 2H), 8,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,49), EM m/z 671 (M⁺+1). HRMS m/z (M+H)⁺ calc. para C₃₇H₄₃N₄O₈: 671,3081, encontrado 671,3080.

15 Etapa 3j: Preparación del Compuesto 3, Ejemplo 3, éster terc-butílico del ácido (1S,4R,6S,12S,16R)-7-trans-14-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-16-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,13-dioxo-3,14-diazatriciclo[12.3.0.0^{4,6}]heptadec-7-en-12-il]carbámico

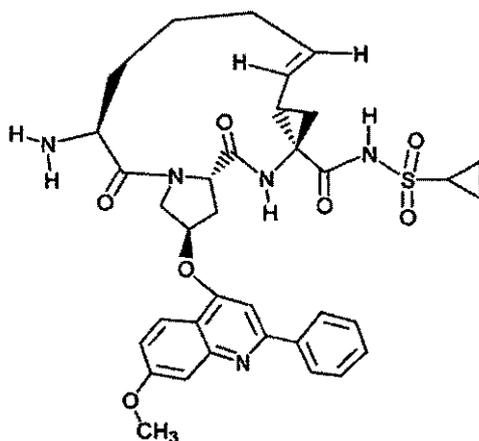


Compuesto 3, Ejemplo 3

20 Aplicando las medidas de procedimiento y purificación de la Etapa 1j, se convirtieron (144,9 mg, 0,216 mmol) de ácido (1S,4R,6S,12S,16R)-7-trans-12-terc-butoxicarbonil-amino-16-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,13-dioxo-3,14-diazatriciclo[12.3.0.0^{4,6}]heptadec-7-en-4-carboxílico en 92 mg (56 %) del producto éster terc-butílico del ácido (1S,4R,6S,12S,16R)-7-trans-14-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-16-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,13-dioxo-3,14-diazatriciclo[12.3.0.0^{4,6}]heptadec-7-en-12-il]carbámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,81-0,88 (m, 2H), 1,00-1,05 (m, 2H), 1,15-1,19 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 1H), 1,77-1,93 (m, 4H), 2,08-2,26 (m, 2H),

2,60-2,73 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,21-4,34 (m, 2H), 4,43 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 5,28-5,36 (m, 1H), 5,46-5,55 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 9,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 3H), 8,01, 8,03 (2s, 2H), 8,18 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento D-tiempo de retención: 1,48), EM m/z 774 ($M^+ + 1$). HRMS m/z ($M+H$)⁺ calc. para $C_{40}H_{48}SN_5O_9$: 774,3173, encontrado 774,3173.

- 5 Etapa 4k: Preparación del Compuesto 4, Ejemplo 4, [12-amino-16-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,13-dioxo-3,14-diazatriciclo [12.3.0.0^{4,6}]heptadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (1S,4R,6S,12S,16R)-7-trans-ciclopropanosulfónico diclorhidrato

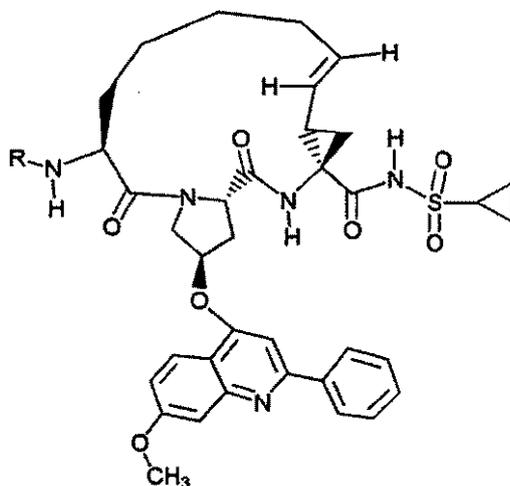


Compuesto 4, Ejemplo 4 - (Sal HCl Bis)

- 10 Una solución de 5 ml (20 mmol) de HCl 4 N/dioxano se añadió a 10,8 mg (0,014 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido (1S,4R,6S,12S,16R)-7-*trans*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-16-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,13-dioxo-3,14-diazatriciclo[12.3.0.0^{4,6}]hexa-dec-7-en-12-il]carbámico, la mezcla se agitó durante 2 h, se concentró y se secó (50 °C; 2,66 KPa (20 torr); 12 h), proporcionando 10,6 mg (~100 %) de [12-amino-16-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,13-dioxo-3,14-diazatriciclo-[12.3.0.0^{4,6}]heptadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (1S,4R,6S,12S,16R)-7-*trans*-ciclopropanosulfónico diclorhidrato en forma de un sólido blanco: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,89 (m, 1H), 1,05-2,12 (m, 11H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,41-2,49 (m, 1H), 2,62-2,99 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 4,44-4,46 (m, 2H), 5,15-5,23 (m, 1H), 5,68-5,75 (m, 1H), 5,96 s a, 1H), 7,45 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,63-7,73 (m, 4H), 8,08-8,13 (m, 2H), 8,38 (d, $J = 9$ Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,10), EM m/z 674 ($M^+ + 1$). HRMS m/z ($M+H$)⁺ calc. para $C_{35}H_{40}SN_5O_7$: 674,2649, encontrado 674,2655.
- 15

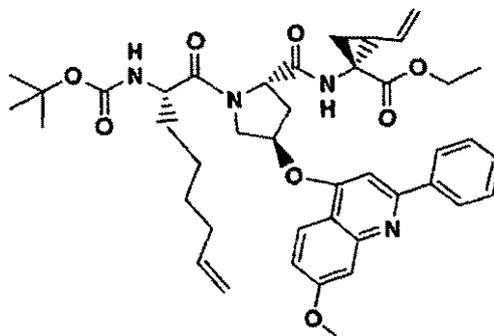
Ejemplos 5. 6

Preparación de los Compuestos 5 y 6

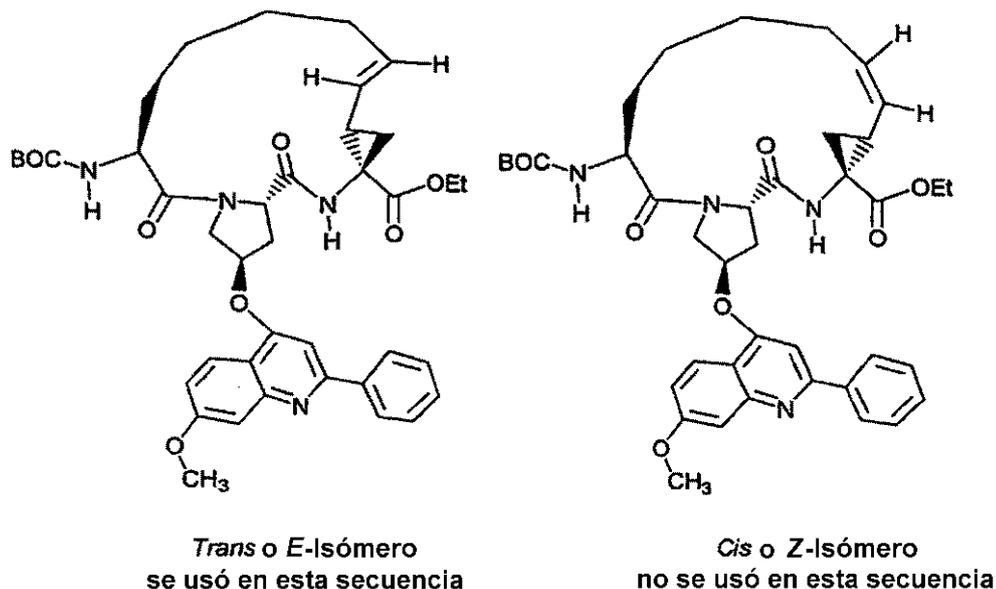


Compuesto 5, Ejemplo 5 - R es Boc
 Compuesto 6, Ejemplo 6 - R es H (Sal HCl Bis)

5 Etapa 5 g: Preparación de éster etílico del ácido 1-[[1-(2(S)-*tert*-butoxicarbonilaminoct-7-enoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4(R)-iloxi)pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico

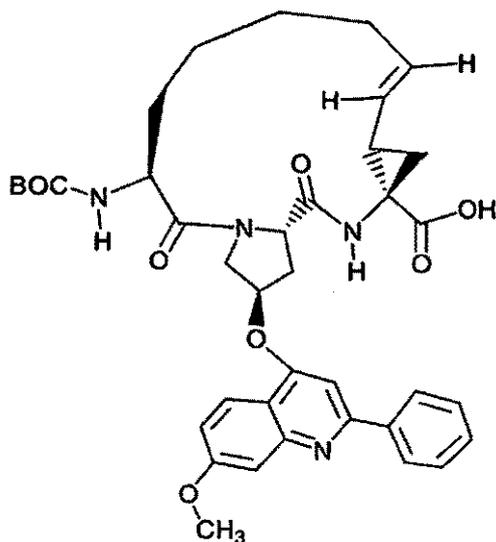


10 Siguiendo el procedimiento de la Etapa 1 g, con la excepción de que se acopló (0,35 g, 1,4 mmol) de ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamin-7-octenóico adquirido de RSP Amino Acids, en lugar de éster etílico del ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-5-hexenoico, dando éster etílico del ácido 1-[[1-(2(S)-*tert*-butoxicarbonilamin-oct-7-enoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4(R)-iloxi)pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico en forma de un
 15 aceite amarillo (0,58 g, 75 %): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,32-1,47 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,54-1,68 (m, 2H), 1,68-2,05 (m, 3H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,89-2,99 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,02-4,22 (m, 2H), 4,27 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 4,80-4,98 (m, 3H), 5,06-5,14 (m, 2H), 5,28 (dd, J = 17,2, 1,5 Hz, 1H), 5,41 (s a, 1H), 5,63-5,81 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,41-7,57 (m, 4H), 7,98-8,04 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento A-tiempo de retención: 1,81), EM m/z 741 (M⁺+1).



Etapa 5h: Preparación de éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*trans*-13-*tert*-butoxicarbonilamin-17-(7-*metoxi*-2-*fenilquinolin*-4-*iloxi*)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico y éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*cis*-13-*tert*-butoxicarbonilamino-17-(7-*metoxi*-2-*fenilquinolin*-4-*iloxi*)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento experimental y de purificación de la etapa 1 h, se hizo reaccionar éster etílico del ácido 1-
 10 {1-(2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamin-oct-7-enoil)-4-(7-*metoxi*-2-*fenilquinolin*-4(*R*)-*iloxi*)-pirrolidin-2(*S*)-carbonil}-1(*R*)-
 amino]-2(*S*)-vinilciclopropanocarboxílico (1,16 g, 1,565 mmol) con porciones de 275 mg y 225 mg de catalizador
 Grubbs, proporcionando éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*trans*-13-*tert*-butoxicarbonil-amino-17-(7-
 15 *metoxi*-2-*fenilquinolin*-4-*iloxi*)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (90 mg, 8 %) y
 éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*cis*-13-*tert*-butoxicarbonilamin-17-(7-*metoxi*-2-*fenilquinolin*-4-*iloxi*)-2,14-
 dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (222 mg, 20 %). Datos para isómero *trans*- o E-olefina:
 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,14-1,48 (m, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,76 (s,
 1H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,50 (c, *J* = 8 Hz, 1H), 2,61-2,66 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 1H), 3,95 (s, 3H),
 4,04-4,18 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 15,6, 7,6 Hz,
 1H), 5,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,46 (s a, 1H), 5,53-5,59 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,42-7,52
 (m, 4H), 8,03-8,10 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,89), EM *m/z* 713 (M⁺+1). Datos para
 isómero *cis*- o Z-olefina: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,15-1,62 (m, 5H), 1,21 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,91 (dd,
 20 *J* = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 1,97-2,02 (m, 5H), 2,33-2,41 (m, 1H), 3,03-3,11 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,06-4,18 (m, 3H), 4,27 (d,
J = 11 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,93 (dd, *J* = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 5,27-5,40 (m, 2H), 5,71-5,80 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,08
 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 4H), 8,02 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,05-8,07 (2s, 2H). CL-EM (Procedimiento E-
 tiempo de retención: 1,80), EM *m/z* 713 (M⁺+1).

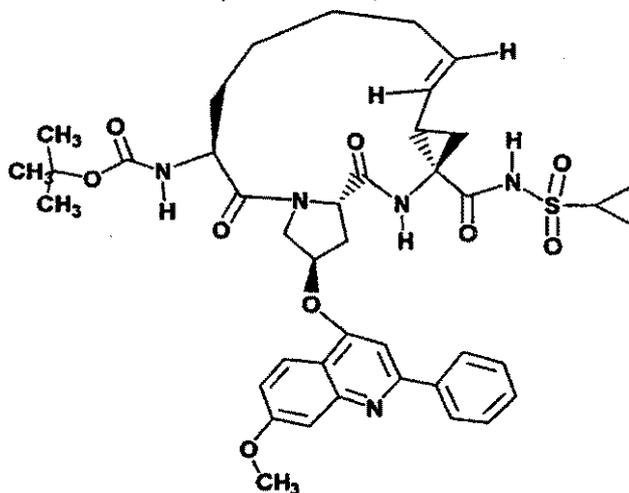


**Trans o E-Isómero
se usó en esta secuencia**

Etapa 5i: Preparación de ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-trans-13-*tert*-butoxycarbonylamino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento experimental y de purificación de la Etapa 2i, se hizo reaccionar éster etílico del ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-*trans*-13-*tert*-butoxycarbonyl-amino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (185 mg, 0,265 mmol) con 64 mg (1,6 mmol) de LiOH en 15,5 ml de 9:5:1,5 de THF/H₂O/MeOH, proporcionando ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-*trans*-13-*tert*-butoxycarbonylamino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (180 mg, 100 %):
10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,14 (s, 9H), 1,20-1,51(m, 5H), 1,53-1,58 (m, 1H), 1,70 (dd, *J* = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 1,86 (s a, 1H), 2,06 (s a, 1H), 2,28-2,59 (m, 3H), 2,65-2,73 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,07 (dd, *J* = 11,3, 2,6 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,64-4,70 (m, 2H), 5,54-5,68 (m, 3H), 7,10 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02, 8,04 (2s, 2H), 8,12 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,57), EM *m/z* 685(M⁺+1). EMAR *m/z* (M+H)⁺ calc. para C₃₈H₄₅N₄O₈: 685,3238, encontrado 685,3241.

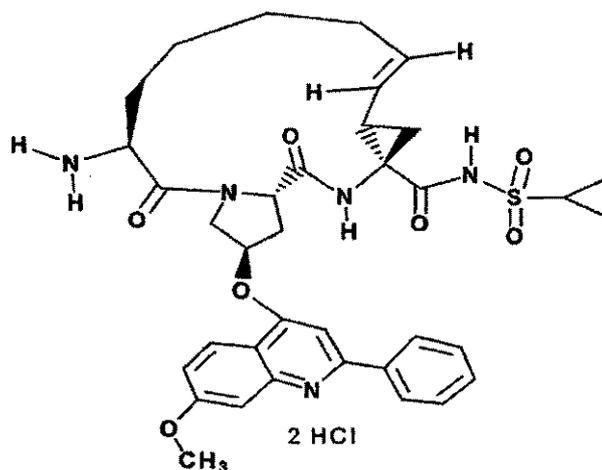
15 Etapa 5j: Preparación del Compuesto 5, Ejemplo 5, éster *tert*-butílico del ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-*trans*-[4-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-13-il]carbámico



Usando las condiciones de procedimiento y de purificación de la Etapa 2j, se convirtieron 35,6 mg (0,052 mmol) de ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-*trans*-13-*tert*-butoxycarbonyl-amino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-

diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico en 30 mg (73 %) de éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*trans*-[4-ciclo-propanosulfonilaminocarbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-13-il]carbámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,85-1,51 (m, 8H), 1,16 (s, 9H), 1,64-1,76 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,52-2,72 (m, 2H), 2,83 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,23-4,32 (m, 1H), 4,61-4,69 (m, 2H), 5,49-5,64 (m, 3H), 7,08 (dd, *J* = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 8,03-8,09 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,57), EM *m/z* 788 (M⁺+1). EMAR *m/z* (M+H)⁺ calc. para C₄₁H₅₀SN₅O₉: 788,3329, encontrado 788,3337.

Etapa 6k: Preparación del Compuesto 6, Ejemplo 6, [13-amino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*trans*-ciclopropanosulfónico diclorhidrato

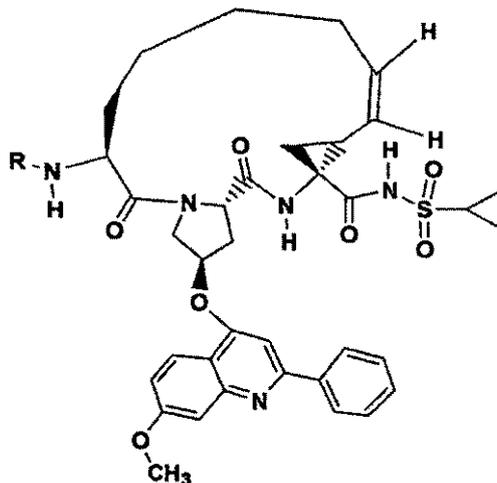


Compuesto 6, Ejemplo 6

Una solución de 2 ml (8 mmol) de HCl 4 N/dioxano se añadió a 10,5 mg (0,014 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*trans*-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-13-il]carbámico, la mezcla se agitó durante 2 h, se concentró y se secó (50 °C; 2,66 KPa (20 torr); 12 h), proporcionando 10,0 mg (~100 %) de [13-amino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*trans*-ciclopropanosulfónico diclorhidrato en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,86-2,03 (m, 14H), 2,17 (s a, 1H), 2,52-3,00 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,16-4,53 (m, 4H), 5,36 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,65-5,72 (m, 1H), 5,97 (s a, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,59-7,74 (m, 5H), 8,12 (m, 2H), 8,38-8,41(m, 1H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,16), EM *m/z* 688 (M⁺+1). EMAR *m/z* (M+H)⁺ calc. para C₃₆H₄₂SN₅O₇: 688,2805, encontrado 688,2793.

Ejemplos 7,8

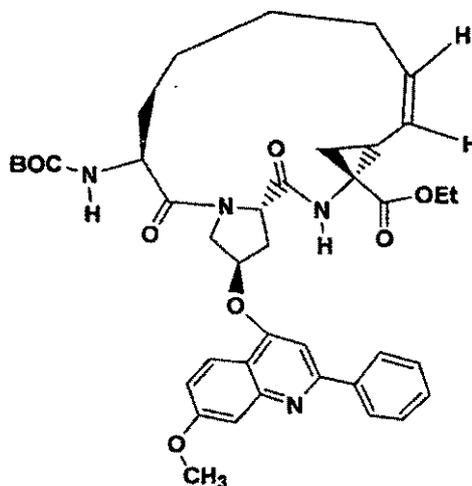
Preparación de los Compuestos 7 y 8



Compuesto 7, Ejemplo 7 - R es Boc

Compuesto 8, Ejemplo 8 - R es H

5 Etapa 7h: Preparación de éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*cis*-13-*terc*-butoxicarbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico



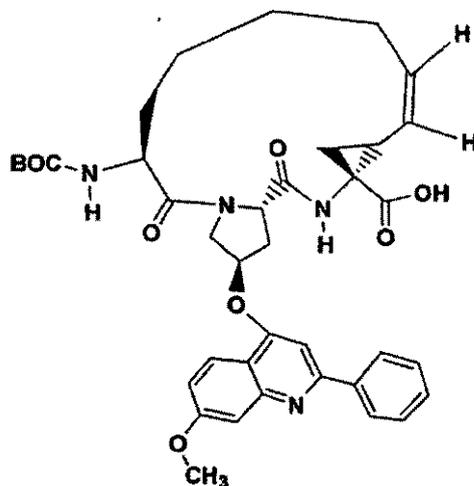
10 Esta etapa de esta secuencia particular usó el producto de la etapa 5g como punto de partida. A una solución de éster etílico del ácido 1-[[1-(2(*S*)-*terc*-butoxicarbonilamino-oct-7-enil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4(*R*)-iloxi)pirrolidin-2(*S*)-carbonil]-1(*R*)-amino]-2(*S*)-vinilciclopropanocarboxílico (1,44 g, 1,93 mmol) en 2,5 l de 1,2-DCE desgasificado con Argón, se le añadieron 150 mg de catalizador de Grubbs, la mezcla se desgasificó en una atmósfera de Ar y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, la mezcla se desgasificó de nuevo, se añadió una porción de 140 mg de catalizador de Grubbs y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a ta, la mezcla de desgasificó de nuevo, se añadió una porción de 140 mg de catalizador de Grubbs y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h finales. La solución de color pardo oscuro se concentró al vacío, se purificó mediante una columna Biotage 40 M (eluyendo con EtOAc del 15 % al 65 % en hexanos) para proporcionar éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*cis*-13-*terc*-butoxicarbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (720 mg, 52 %). Datos para isómero *cis*- o *Z*-olefina, éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*cis*-13-*terc*-butoxi-carbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,15-1,62 (m, 5H), 1,21 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,91 (dd, *J* = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 1,97-2,02 (m, 5H), 2,33-2,41 (m, 1H), 3,03-3,11 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,06-4,18 (m, 3H), 4,27 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,93 (dd, *J* = 8,2, 4,2 Hz, 1H),

15

20

5,27-5,40 (m, 2H), 5,71-5,80 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 4H), 8,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,05-8,07 (2s, 2H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,80), EM m/z 713 ($M^+ + 1$).

Etapa 7i: Preparación de ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-cis-13-*tert*-butoxicarbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico

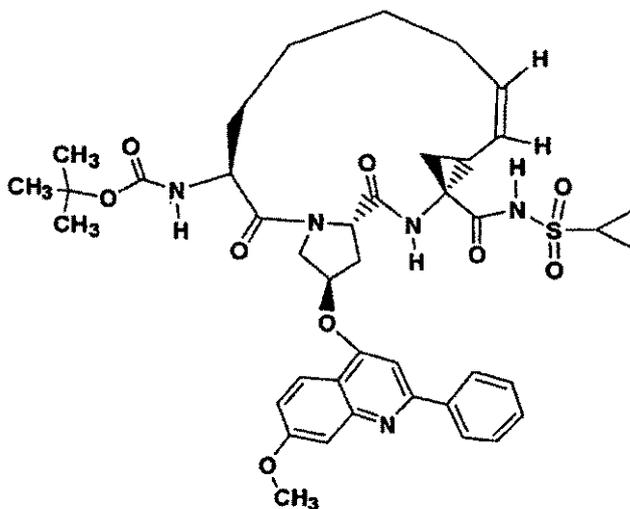


5

Siguiendo el procedimiento experimental y de purificación de la Etapa 1i, se hizo reaccionar éster etílico del ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-cis-13-*tert*-butoxi-carbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (290 mg, 0,406 mmol) con 100 mg (2,5 mmol) de LiOH en 23,9 ml de 14,4:7,7:1,8 de THF/H₂O/MeOH, proporcionando ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-cis-13-*tert*-butoxicarbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (279 mg, 100 %): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97-1,05 (m, 2H), 1,14 (s, 9H), 1,20-1,55 (m, 5H), 1,60-1,73 (m, 2H), 1,85 (s a, 1H), 2,06-2,22 (m, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,52-2,73 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,26 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,56-4,67 (m, 2H), 5,47-5,53 (m, 2H), 5,71-5,78 (m, 1H), 7,08 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45-7,56 (m, 3H), 8,02, 8,04 (2s, 2H), 8,09 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,60), EM m/z 685 ($M^+ + 1$).

15

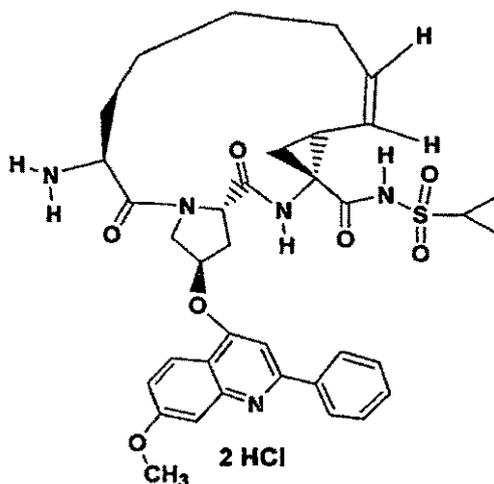
Etapa 7j: Preparación del Compuesto 7, Ejemplo 7 de éster *tert*-butílico del ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-cis-[4-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-13-il]carbámico



20 Siguiendo las condiciones del procedimiento y de purificación de la Etapa 1j, se convirtieron 219 mg (0,31 mmol) de ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-cis-13-*tert*-butoxicarbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico en 94 mg (40 %) de éster *tert*-butílico del ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-cis-[4-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-13-il]carbámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,90-1,50 (m, 9H), 1,16 (s, 9H),

1,64-1,74 (m, 2H), 1,85 (s a, 1H), 2,08 (s a, 1H), 2,30 (s a, 1H), 2,44 (s a, 1H), 2,53-2,71 (m, 2H), 2,84 (s a, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,05-4,12 (m, 1H), 4,24 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,60-4,69 (m, 2H), 5,44-5,63 (m, 3H), 7,06 (dd, $J = 9,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45-7,56 (m, 3H), 8,02-8,08 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento D-tiempo de retención: 1,55), EM m/z 788 ($M^+ + 1$).

- 5 Etapa 8k: Preparación del Compuesto 8, Ejemplo 8, [13-amino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-cis-ciclopropanosulfónico diclorhidrato



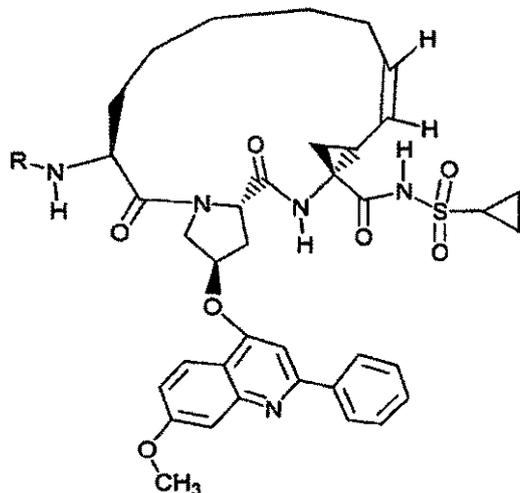
Compuesto 8, Ejemplo 8

- 10 Una solución de 5 ml (20 mmol) de HCl 4 N/dioxano se añadió a 21 mg (0,027 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-13-il]carbámico, la mezcla se agitó durante 2 h, se concentró y se secó (50 °C; 2,66 KPa (20 torr); 12 h), proporcionando 20 mg (~100 %) de [13-amino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-*cis*-ciclopropanosulfónico diclorhidrato en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,03-1,16 (m, 3H), 1,25-1,33 (m, 2H), 1,35-1,57 (m, 3H), 1,65-1,71 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 1H), 2,10-2,21(m, 2H), 2,38-2,43 (m, 1H), 2,67-2,72 (m, 1H), 2,85 (dd, $J = 14,6, 7,9$ Hz, 1H), 2,93-2,98 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,24 (dd, $J = 12,2, 3,7$ Hz, 1H), 4,40, 4,42 (2s, 2H), 4,80-4,81 (m, 1H), 5,53-5,57 (m, 1H), 5,67-5,74 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2$ Hz, 1H) 7,61 (s, 1H), 7,70-7,77 (m, 3H), 8,09-8,10 (m, 2H), 8,37 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,21), EM m/z 688 ($M^+ + 1$).

20

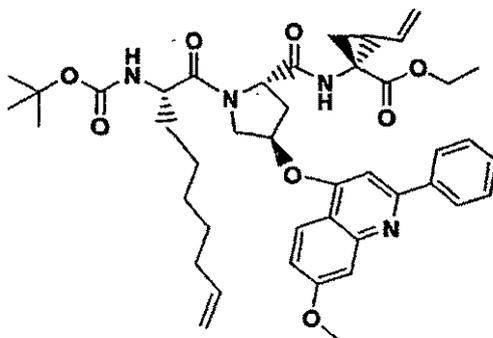
Ejemplos 9, 10

Preparación de Compuestos 9 y 10



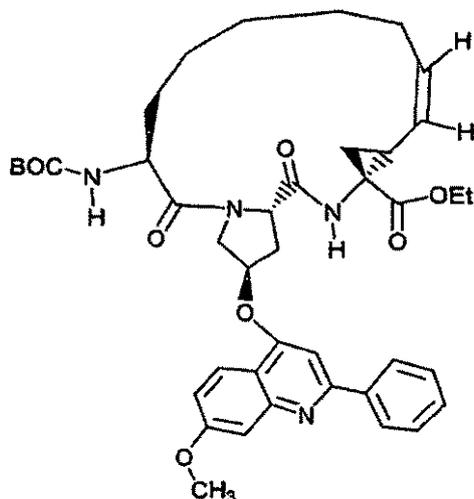
Compuesto 9, Ejemplo 9 - R es Boc
 Compuesto 10, Ejemplo 10 - R es H (Sal HCl Bis)

5 Etapa 9g: Preparación de éster etílico del ácido 1-[[1-(2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4(R)-iloxi)pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico



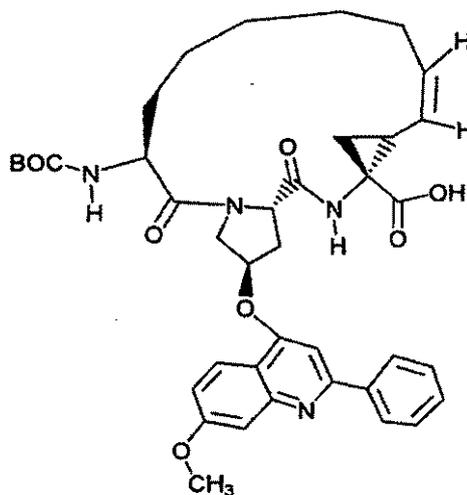
10 Siguiendo el procedimiento de la Etapa 1g, con la excepción de que se acopló (0,78 g, 3,0 mmol) de ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-8-nonenoico adquirido de RSP Amino Acids, en lugar de ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-5-hexenoico, dando ácido éster etílico del ácido 1-[[1-(2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4(R)-iloxi)pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico en forma de un aceite de color amarillo (1,55 g, 82 %): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,15-1,78 (m, 9H), 1,20 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,84 (dd, *J* = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 1,91-2,04 (m, 2H), 2,14 (c, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,89-3,00 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,02-4,20 (m, 2H), 4,28 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,80-4,99 (m, 1H), 5,06-5,14 (m, 2H), 5,27 (dd, *J* = 17, 1,3 Hz, 1H), 5,40 (s a, 1H), 5,65-5,81 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,42-7,57 (m, 4H), 7,99-8,05 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,79), EM *m/z* 755 (M⁺+1).

15



Etapa 9h: Preparación de éster etílico del ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-cis-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico

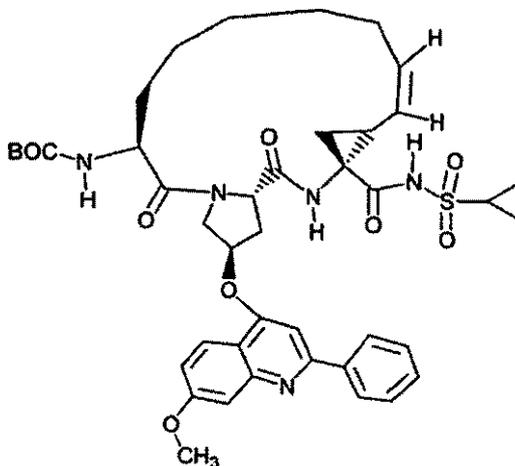
5 A una solución de éster etílico del ácido 1-[[1-(2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4(*R*)-iloxi)-pirrolidin-2(*S*)-carbonil]-1(*R*)-amino]-2(*S*)-vinilciclopropanocarboxílico (1,50 g, 1,99 mmol) en 2,4 l de 1,2-DCE desgasificado con Argón, se le añadieron 150 mg de catalizador de Grubbs, la mezcla se desgasificó con Ar y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, la mezcla se desgasificó de nuevo, se añadió una porción de 150 mg de catalizador de Grubbs y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a ta, la mezcla se desgasificó de nuevo, se añadió un porción de 150 mg de catalizador de Grubbs y la mezcla se calentó a reflujo durante 9 h finales. La solución de color pardo oscuro se concentró al vacío y se purificó mediante una columna Biotage 40 M (eluyendo con EtOAc del 15 % al 65 % en hexanos), proporcionando éster etílico del ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-*cis*-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico (1,08 g, 75 %): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,10-1,42 (m, 6H), 1,17 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,54 (dd, *J* = 9,5, 5,5 Hz, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,73 (dd, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 2,01-2,24 (m, 3H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,98-4,17 (m, 3H), 4,34 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,77 (dd, *J* = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 5,21-5,27 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,48-5,57 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,95-8,01 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,71), EM *m/z* 727 (M⁺+1).



Etapa 9i: Preparación de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-cis-14-terc-butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico

5 Siguiendo un procedimiento experimental y de purificación análogo a la Etapa 1i, se hizo reaccionar éster etílico del ácido (1S,4R,6S,19S,18R)-7-cis-14-terc-butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico (225 mg, 0,309 mmol) con 78 mg (2,0 mmol) de LiOH en 20,8 ml de 12,4:6,6:1,8 de THF/H₂O/MeOH para proporcionar ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-cis-14-terc-butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico (178 mg, 82 %): RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,12-1,54 (m, 8H), 1,19 (s, 9H), 1,59 (dd, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 9,8, 4,9 Hz, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,31 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,69 (dd, J = 14, 7,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,01 (dd, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 5,55-5,60 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 3H), 8,02-8,05 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,61), EM m/z 699 (M⁺+1). EMAR m/z (M+H)⁺ calc. para C₃₉H₄₇N₄O₈: 699,3394, encontrado 699,3395.

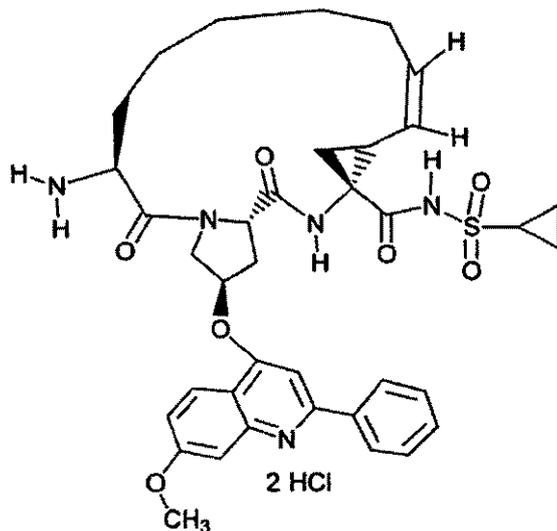
15 Etapa 9j: Preparación del Compuesto 9, Ejemplo 9, éster terc-butílico del ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-cis-[4-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-14-il]carbámico



Compuesto 9, Ejemplo 9

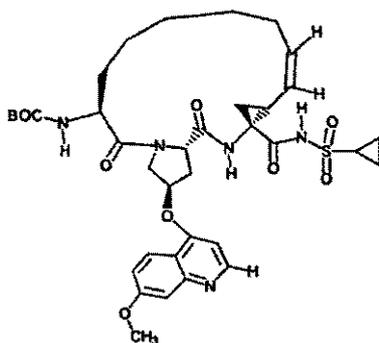
20 Siguiendo el procedimiento de la Etapa 1j, se convirtieron 136,5 mg (0,195 mmol) del ácido (1S,4R,6S,13S,18R)-7-cis-14-terc-butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo-[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico en 115 mg (76 %) de éster terc-butílico del ácido (1S,4R,6S,13S,18R)-7-cis-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo-[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-14-il]carbámico: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) 0,97-1,54 (m, 11H), 1,20 (s, 9H), 1,59 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,75-1,89 (m, 2H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,47-2,75 (m, 3H), 2,87-2,91 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,17 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,54 (s a, 1H), 5,63 (s a, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 8,02, 8,03 (2s, 2H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,64), EM m/z 802 (M⁺+1). EMAR m/z (M+H)⁺ calc. para C₄₂H₅₂SN₅O₉: 802,3486, encontrado 802,3481.

Etapa 10k: Preparación del Compuesto 10, Ejemplo 10. Preparación de [14-amino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (1S,9R,6S,14S,18R)-7-cis-ciclopropanosulfónico diclorhidrato

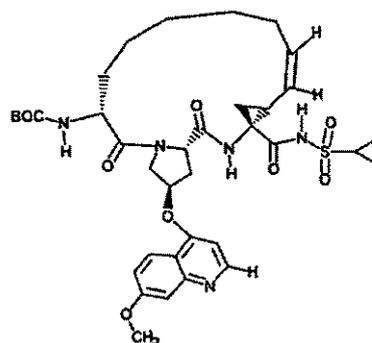


Compuesto 10, Ejemplo 10

- 5 Una solución de 5 ml (20 mmol) de HCl 4 N/dioxano se añadió a 26 mg (0,032 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (1S,4R,6S,13S,18R)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico, la mezcla se agitó durante 2 h, se concentró y se secó (50 °C; 2,66 KPa (20 torr) ; 12 h), proporcionando 24,0 mg (~100 %) de [14-amino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-*cis*-ciclopropanosulfónico diclorhidrato en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96-2,05 (m, 16H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,52 (EM, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 3,57-3,74 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,17 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,07-5,14 (m, 1H), 5,66-5,75 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,60-7,75 (m, 5H), 8,12 (m, 2H), 8,39-8,41 (m, 1H) CL-EM (Procedimiento E-tiempo de retención: 1,24), EM *m/z* 702 (M⁺+1). EMAR *m/z* (M+H)⁺ calc. para C₃₇H₄₄SN₅O₇: 702,2962, encontrado 702,2976.



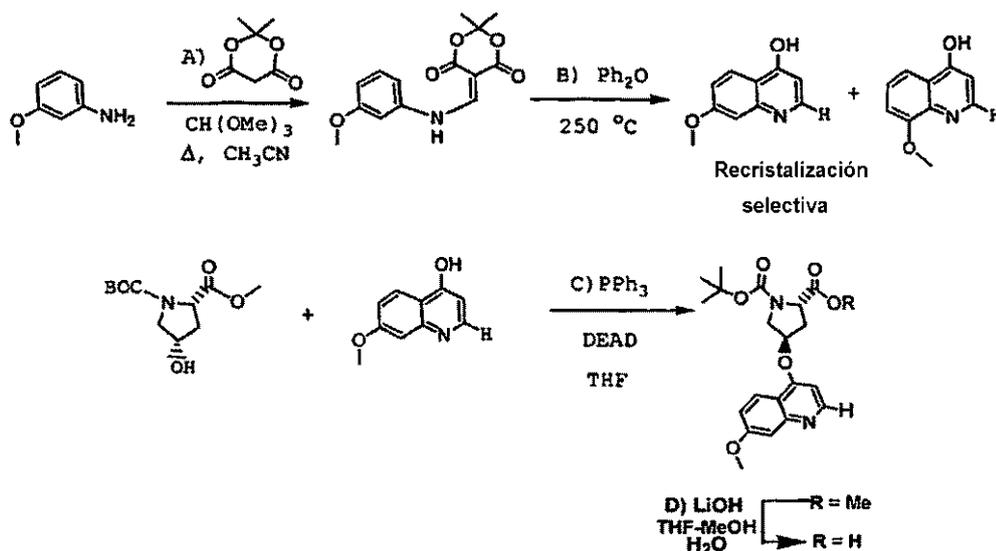
Compuesto 11, Ejemplo 11



Compuesto 12, Ejemplo 11

Compuestos 11/12, Ejemplo 11

Preparación del Compuesto 11, Ejemplo 11, se consiguieron éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,18*R*)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nona-dec-7-en-14-il]carbámico y el Compuesto 12, Ejemplo 11, éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*R*,18*R*)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico usando las etapas 11A-J.



Etapas 11A-11B: Preparación de 7-metoxiquinolin-4-ol a partir de *m*-anisidina.

Etapas 11A) A una solución de *m*-anisidina (58 g, 471 mmol) en 800 ml de CH₃CN se le añadió ácido de Meldrum (75 g, 518 mmol) y formiato de trimetilo (60 g, 565 mmol). La mezcla heterogénea se calentó a reflujo durante 2 h y entró en solución. El disolvente se retiró al vacío, se añadieron 30 ml de MeOH y el precipitado resultante se filtró y se lavó con 10-15 ml de MeOH. El procedimiento de adición/filtración de MeOH se repitió en las aguas madre concentradas. El sólido combinado resultante se secó (~2,66 KPa (~20 torr), 45 °C durante una noche), proporcionando (117,6 g, 90 %) de la 5-[(3-metoxifenil-amino)metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona intermedia.

Etapas 11B) A una solución de 500 g de Ph₂O calentada a 250 °C se le añadieron en porciones 108,7 g (392 mmol) de 5-[(3-Metoxi-fenil-amino)metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona durante un periodo de 30 min. La mezcla se calentó durante 15 min más, se enfrió a ta, se diluyó con 800 ml de hexanos y la suspensión resultante se agitó durante una noche. Los hexanos se retiraron por decantación, el residuo sólido se disolvió a reflujo en 600 ml de MeOH, se enfrió a ta y el sólido resultante se filtró y se lavó con una cantidad mínima de CH₂Cl₂. Los procedimientos de recristalización análogos se siguieron para proporcionar un total de 20,73 g (30 %) de 7-metoxiquinolin-4-ol en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (metanol-d₄) δ 3,87 (s, 3H), 6,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9 Hz, 1H); CL-EM (tiempo de retención: 0,77, procedimiento D), EM m/z 176 (M⁺+1).

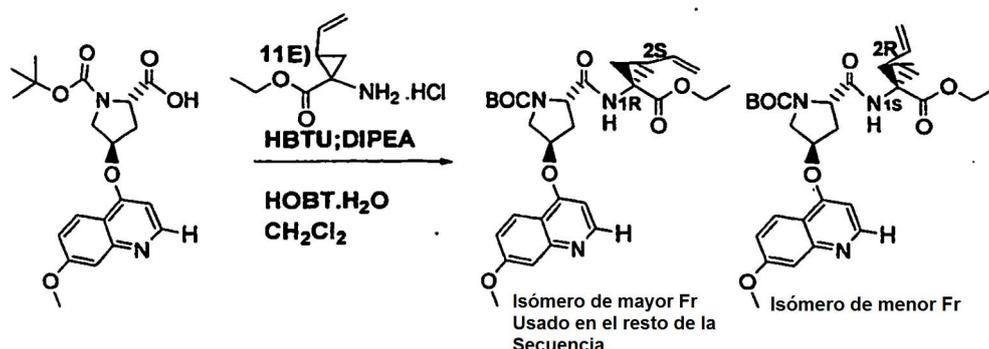
Etapas 11C): Preparación de 2-metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido BOC-*N*-P2[(4*R*)-(7-metoxi-quinolin-4-oxo)prolin-metil-éster]4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico a partir de BOC-*L*-CIS-HYP-OH y 7-metoxiquinolin-4-ol.

Etapas 11C) A una solución de 12,24 g (49,8 mmol) de BOC-*L*-CIS-HYP-OH (BOC-*CIS*-HYP-OME, éster metílico de *N*-α-*terc*-butoxicarbonil-*cis*-*L*-4-hidroxiprolina) y 26,14 g (99,7 mmol) de PPh₃ en 200 ml de THF enfriada a 0 °C, se le añadió una solución de 17,36 g (99,7 mmol) de DEAD y 8,73 g (49,8 mmol) de 7-metoxiquinolin-4-ol en 700 ml de THF durante un periodo de 45 min. La mezcla se dejó calentar lentamente a ta durante una noche, se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna Biotage 65 M (eluyendo con MeOH del 0 % al 10 % -EtOAc), proporcionando 12,78 g (64 %) del producto deseado, 2-metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido BOC-*N*-P2[(4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)prolin-metil-éster]4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, en forma de un cristal incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,36 (s, 9H), 2,26-2,35 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,75-3,92 (m, 2H), 3,86, 3,87 (dos s (rotámeros) 3H), 4,41-4,53 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 6,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,50-8,56 (m, 1H); CL-EM (tiempo de retención: 1,34, procedimiento D), EM m/e 403 (M⁺+1).

Etapas 11D): Preparación de 1-*terc*-butil éster del ácido BOC-*N*-P2[(4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)prolin]-OH, 4-(7-

metoxiquinolin-4-il-oxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico a partir de 2-metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido BOC-*N*-P2[(4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)prolina-metil-éster]4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

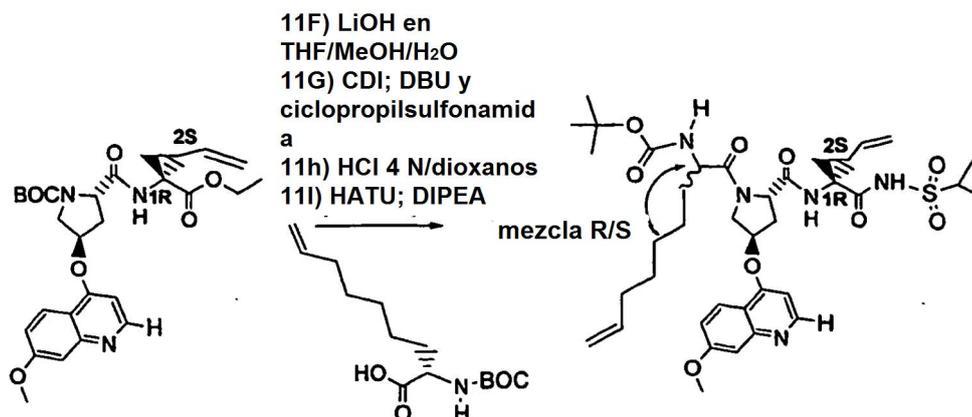
- Etapa 11D)** A una solución de 8,54 g (21,2 mmol) de BOC-*N*-P2[(4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)prolin-metil-éster] en 600 ml de 5:1 de THF/MeOH, se le añadió una solución de 4,0 g (167 mmol) de LiOH en 150 ml de agua. La mezcla se agitó durante una noche, el pH se ajustó a pH 7 usando HCl acuoso 6 N y la solución se concentró hasta que sólo quedaba la fase de agua. La solución se ajustó a pH 4 usando HCl acuoso 6 N, se añadió NaCl para saturar la mezcla y se repartió repetidamente en primer lugar con EtOAc y después con THF según el producto era soluble en agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando 8,18 g (99 %) de 1-*terc*-butil éster del ácido BOC-*N*-P2[(4*R*)-(7-metoxi-quinolin-4-oxo)prolina]-OH,4-(7-metoxiquinolin-4iloxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃-Metanol-d₄) δ 1,42 (s, 9H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,41-4,53 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 8,62 (d, J = 6 Hz, 1H); CL-EM (tiempo de retención 1,20, procedimiento A), EM m/z 389 (M⁺+1).



- 15 Etapa 11E: Acoplamiento de Resto P1 de Sal HCl de (1*R*,2*S*/1*S*,2*R*)-Vinil Acca)-CO₂Et con resto P2 de Boc (4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-*S*-prolina para fabricar BOCN-P2[(4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)prolin]-P1(1*R*,2*S*/1*S*,2*R*)-vinilAcca-COOEt y separación cromatográfica de diastereómeros BOCN-P2[(4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-*S*-prolina]-P1(1*R*,2*S*,VinilAcca)-CO₂Et (isómero más bioactivo) y BOCN-P2[(4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-*S*-prolina]-P1(1*S*,2*R*VinilAcca)-CO₂Et.

- 20 **Etapa 11E)** A una solución de 4,50 g (11,60 mmol) de Boc-4(*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)prolina, 2,66 g (13,9 mmol) de sal HCl de VinilAcca (existente en forma de una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros (1*R*,2*S*/1*S*,2*R*), en la que el grupo ciclopropil carboxietilo es syn con respecto al resto vinilo), 10 ml (57,4 mmol) de DIPEA, y 2,13 g (13,9 mmol) de HOBT.H₂O en 150 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron 5,27 g (13,9 mmol) del reactivo de acoplamiento HBTU y la mezcla se agitó durante una noche. La solución se diluyó con 200 ml de CH₂Cl₂ y se repartió con un tampón de pH 4,0 (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó usando una columna Biotage 65M (eluyendo con MeOH del 0 % al 9 %/EtOAc) para proporcionar BOC-NH-P2[(4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-*S*-prolina]-P1(1*R*,2*S*VinilAcca resto P1)-COOEt como el isómero que se eluye en primer lugar (2,21 g, 36 % total), seguido de 1,13 g (19 %) del isómero puro de menor Fr, BOC-NH-P2[(4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-*S*-prolina]-P1(1*S*,2*R*VinilAcca resto P1)-CO₂Et. También se obtuvieron fracciones mixtas. Datos para BOCN-P2[(4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-*S*-prolina]-P1(1*R*,2*S*)-(VinilAcca)-COOEt: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,37-1,47 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 1H), 2,04-2,13(m, 1H), 2,32-2,46(m, 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,02-4,13 (m, 2H), 4,30-4,44 (m, 1H), 5,05-5,19 (m, 2H), 5,24 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,63-5,71 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5 Hz, 1H). LC-EM (tiempo de retención: 1,38, procedimiento A), EM m/z 526 (M⁺+1).

- 40 Datos para BOC-NH-P2[(4*R*)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-*S*-prolina]-P1(1*S*,2*R*VinilAcca resto P1)-CO₂Et: RMN ¹H (metanol-d₄) δ 1,23 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,45 (dd, J = 9,5, 5,5 Hz, 1H), 1,77-1,87 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,07-4,15 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 5,10 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,27 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,69-5,76 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,45, procedimiento B), EM m/z 526 (M⁺+1).



Etapa 11F: Preparación de N-BOC-P2[(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2SVinilAcCa)-CO₂H o Isómero P1 (1R,2S)VinilAcCa del éster *tert*-butílico del ácido {1-[2-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico.

- 5 **Etapa 11F)** A una solución de 794 mg (1,51 mmol) de N-BOC-P2[(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2SVinilAcCa)-CO₂Et (de la etapa 11E) en 68 ml de MeOH al 12 %/THF se le añadió una solución de 218 mg (9,08 mmol) de hidróxido de litio en 30 ml de agua y la mezcla se agitó 16 h. El pH se ajustó a neutro mediante la adición de HCl acuoso 6 N, se concentró hasta que solo quedó agua, la solución se ajustó a pH 4 usando HCl acuoso 1 N y después se extrajo con THF al 50 %-EtOAc (porciones de 5 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar 808 mg de producto en bruto que se secó adicionalmente para proporcionar 752 mg (100 %) de N-BOC-P2[(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2SVinilAcCa)-CO₂H. RMN ¹H (Metanol-d₄) δ 1,37-1,43 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,69-1,78 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,64-2,74 (m, 1H), 3,89-3,94 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,40-4,43 (m, 1H), 5,11 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,79-5,87 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,04 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,1, 2 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 6 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,05, procedimiento H). MS *m/z* 498 (M⁺+1).

Etapa 11G: Preparación de N-BOC-P2[(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2SVinilAcCa)-CONHSO₂Ciclopropano o Diastereómero P1 (1R,2S)VinilAcCa de éster *tert*-butílico del ácido 2-(1-ciclopropano-sulfonilamino-carbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-quinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxílico.

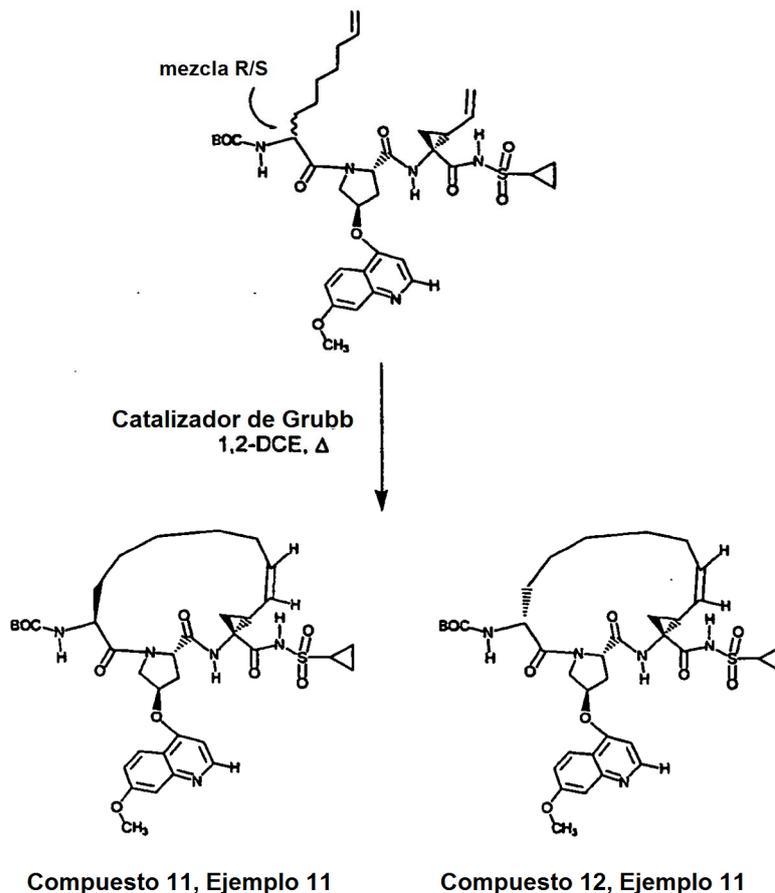
- 20 **Etapa 11G)** A una solución de 399,5 mg (0,668 mmol) de N-BOC-P2[(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolin]-P1(1R,2SVinilAcCa)-CO₂H en THF (4 ml), se le añadió CDI (434 mg, 2,68 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 60 min y se dejó enfriar a ta. Se añadió en una porción ciclopropilsulfonamida (406 mg, 3,35 mmol) antes de la adición de una solución pura de DBU (0,50 ml, 3,35 mmol). La reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con THF al 50 %-EtOAc (200 ml) y se lavó con un tampón pH 4,0 de salmuera saturada (2 x 40 ml), se secó (MgSO₄) y se sometió a cromatografía sobre una columna Biotage 25M (eluyendo con MeOH del 0 % al 15 % en CH₂Cl₂) para proporcionar 217 mg (54 %) del producto deseado N-BOC-P2[(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2SVinilAcCa)-CONHSO₂Ciclopropano. RMN ¹H (Metanol-d₄) δ 1,01-1,10 (m, 2H), 1,11-1,18 (m, 1H), 1,20-1,27 (m, 1H), 1,39-1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,87 (dd, J = 8, 5 Hz, 1H), 2,01-2,38 (m, 2H), 2,57 (dd, J = 14, 7 Hz, 1H), 2,91-2,96 (m, 1H), 3,83-3,92 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,36-4,39 (m, 1H), 5,11 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 6,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,28, procedimiento I). MS *m/z* 601 (M⁺+1)

Etapas 11H y 11I: Preparación de BOCNH-P3(2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-8-nonenoil)-P2[(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S-VinilAcCa)-CONHSO₂ciclopropano o Isómero P1 (1R,2S) del éster *tert*-butílico del ácido {1-[2-(1-ciclopropanosul-fonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-oct-7-enil}carbámico.

- 35 **Etapas 11H)** Un total de 600 mg (1,0 mmol) de BOC-P2 [(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2SVinilAcCa)-CONHSO₂Ciclopropano, isómero P1 (1R,2S)VinilAcCa de éster *tert*-butílico del ácido 2-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropil-carbamoil)-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxílico, se disolvió en HCl 4 N/dioxano (4 ml, 16 mmol) y se agitó durante 3 h a ta. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar HN-P2[(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2SVinilAcCa)-CONHSO₂Ciclopropano, Sal HCl Bis en bruto: isómero P1 (1R,2S)-VinilAcCa de (1-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropil)amida del ácido 4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico diclorhidrato en forma de un sólido de color castaño que se usó inmediatamente en la Etapa 11I.

Etapa 11I) El HN-P2[(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2SVinilAcCa)-CONHSO₂Ciclopropano, Sal HCl

5 Bis de la etapa 11H, se suspendió en 20 ml de diclorometano. A esta mezcla se le añadieron 352 mg (1,30 mmol) de ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-8-nonenoico adquirido de RSP Amino Acids, HOAT (82 mg, 0,60 mmol), DIPEA (0,74 ml, 5,0 mmol) y HATU (494 mg, 1,30 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, y la mayoría del CH₂Cl₂ se retiró al vacío. La mezcla se diluyó con un tampón saturado de pH 4,0 (150 ml) y se extrajo en EtOAc (4 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron sobre una columna Biotage 40M (eluyendo con MeOH del 0 % al 15 % en CH₂Cl₂) para proporcionar 574 mg (76 %) de BOCNH-P3(2(R/S)-*tert*-butoxicarbonilamino-8-ácido noneico)-P2[(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S-VinilAcCa)-CONHSO₂Ciclopropano o Isómero P1 (1R,2S) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[2-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-oct-7-enil}carbámico. CL-EM *m/e* 754 (tiempo de retención: 1,64, procedimiento I).



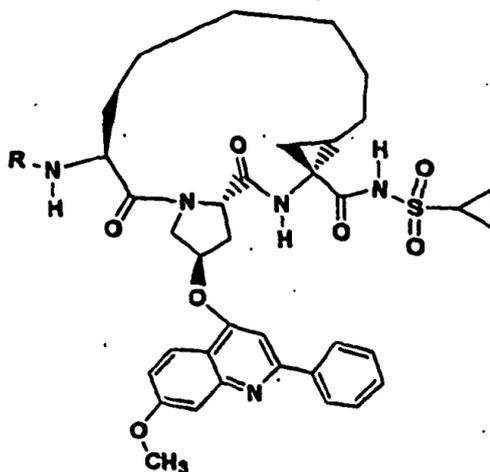
15 Preparación del Compuesto 11, Ejemplo 11, éster *tert*-butílico del ácido (1S,4R,6S,13S,18R)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico y Compuesto 12, Ejemplo 11, éster *tert*-butílico del ácido (1S,4R,6S,13R,18R)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico.

20 **Etapa 11J)** A una solución de BOCNH-P3(2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-8-nonenoil)-P2[(4R)-(7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S-VinilAcCa)-CONHSO₂Ciclopropano o Isómero P1 (1R,2S) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[2-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropil-carbamoil)-9-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-oct-7-enil}carbámico de la Etapa 11I (537 mg, 0,712 mmol) en 0,7 l de 1,2-DCE desgasificado con Argón, se le añadieron 60 mg catalizador de Grubb, la mezcla se desgasificó en una atmósfera de Ar y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, la mezcla se desgasificó una vez más, se añadieron porciones de 60 mg adicionales de catalizador de Grubb y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, la mezcla se desgasificó una vez más y se añadió una porción final de 60 mg de catalizador de Grubb y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se agitó durante 9 h más y la solución de color pardo oscuro resultante se concentró al vacío y se purificó usando tres placas de PTLC Analtech 1000 μ (20 x 40 cm), eluido secuencialmente con MeOH del 0 % al 3 % en CH₂Cl₂ para proporcionar 80 mg del producto en bruto. Este material se purificó adicionalmente usando cuatro placas de PTLC E-Merck de 500 μ para proporcionar 10 mg de Compuesto 11, Ejemplo 11, éster *tert*-butílico del ácido (1S,4R,6S,13S, 18R)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico y Epímero P3 del Compuesto 12, Ejemplo 11, éster *tert*-butílico del ácido (1S, 4R, 6S, 13R,18R)-7-*cis*-

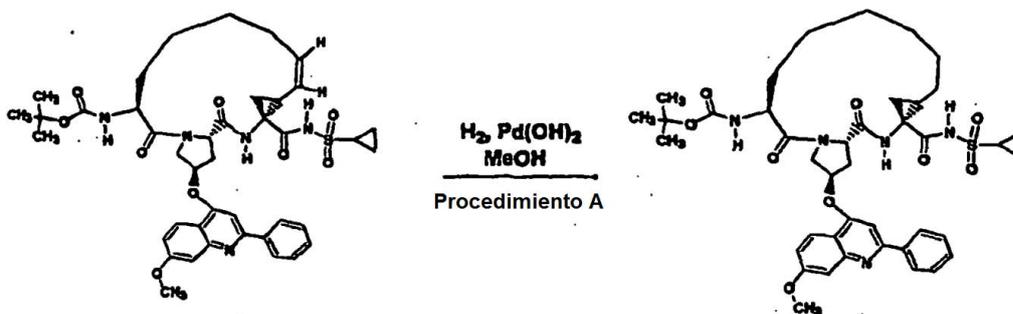
5 [4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo-
 [14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico. Datos para el Compuesto 11: RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,87-1,10 (m, 4H), 1,15-
 2,01 (m, 11H), 1,21 (s, 9H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,45-2,73 (m, 3H), 2,83-2,92 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,11-4,17 (m, 1H),
 4,20-4,29 (m, 1H), 4,60-4,69 (m, 2H), 5,21-5,27 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,54-5,63 (m, 1H), 6,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H),
 7,10 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H). CL-EM *m/e*
 726 (tiempo de retención: 1,57, procedimiento A). Datos para el Compuesto 12: RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,79-0,99 (m,
 2H), 1,00-1,65 (m, 9H), 1,15 (s, 9H), 1,80-2,05 (m, 4H), 2,32-2,57 (m, 2H), 2,59-2,83 (m, 2H), 2,84-2,92 (m, 1H), 3,92
 (s, 3H), 4,03-4,16 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,53-4,78 (m, 2H), 5,42 (m, 3H), 6,91 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J =
 9,2, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5 Hz, 1H). CL-EM *m/e* 726 (tiempo de
 10 retención: 1,49, procedimiento A).

Ejemplos 12,13

Preparación de los Compuestos - 13 y 14



Compuesto 13, Ejemplo 12 - R es Boc
 Compuesto 14, Ejemplo 13 - R es H



Compuesto 7, Ejemplo 7

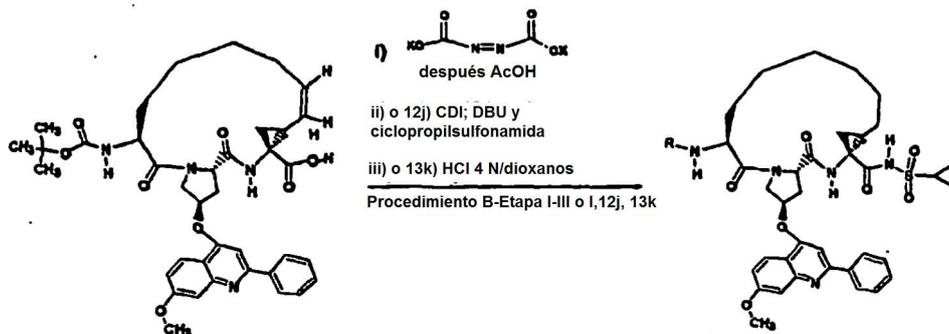
Compuesto 13, Ejemplo 12

Compuesto 13, Ejemplo 12

15 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*R*,13*S*,17*R*)-[4-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-17-(7-metoxi-
 2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-13-il]-carbámico, Compuesto 13, Ejemplo 12.

Procedimiento A. Una solución de 30 mg (0,038 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*cis*-[4-
 20 ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-
 diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-13-il]carbámico, Compuesto 7, Ejemplo 7, se disolvió en 15 ml de MeOH y
 después se retiró al vacío y se desgasificó repetidamente en una atmósfera de Ar. A esta solución se le añadieron
 15 mg de Pd(OH)₂ al 20 %/C, la mezcla se retiró tres veces y se puso en 1 atmósfera de gas H₂ y finalmente se dejó
 en agitación en 1 atmósfera de H₂ durante 45 minutos. Después, los contenidos de la reacción se retiraron y se
 pusieron en una atmósfera de argón, se filtraron sobre celite y el residuo en bruto resultante se purificó sobre HPLC
 preparativa (columna: Xterra C18 S5 30 x 75 mm, gradiente de 35 % al 80 % de Disolvente B/A durante 28 min,
 25 tiempo de retención 3 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, el Disolvente

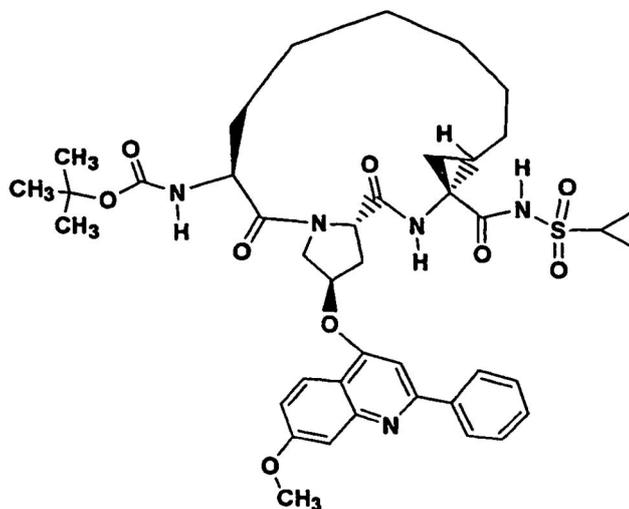
B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 40 ml/min). El Compuesto 13, Ejemplo 12 se eluyó en primer lugar (8,8 mg, 29,3 %), seguido de 15 mg de fracciones mixtas que contenían el Compuesto 13 y un producto indefinido: RMN ¹H (metanol-d₄) δ 0,84-2,08 (m, 26H), 2,51-2,69 (m, 1H), 2,74-2,78 (m, 1H), 2,91-3,01 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,04-4,09 (m, 1H), 4,17 (d, J = 11 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,64 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53-7,62 (m, 3H), 8,02-8,05 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9 Hz, 1H). CL-EM *m/e* 790 (tiempo de retención: 2,55, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 3 min).



Compuesto 13, Ejemplo 12 - R es Boc
Compuesto 14, Ejemplo 13 - R es H

Etapas i del Procedimiento B) A una solución de 400 mg (0,584 mmol) de ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*cis*-13-*tert*-butoxicarbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octa-dec-7-en-4-carboxílico y 1,90 g (11,7 mmol) de diazodicarbóxilato potásico en 20 ml de MeOH, se le añadió gota a gota lentamente una solución de 1,34 ml (22,4 mmol) de AcOH glacial en 19 ml de MeOH mediante una bomba de jeringa durante 5 h, seguido de agitación durante 6 h más. A esta mezcla se le añadió 380 mg más de diazodicarbóxilato potásico (preparado como en *Org. React.* **1991**, *40*, p. 91), seguido de 400 µl de AcOH glacial en 4 ml de MeOH mediante una bomba de jeringa durante 70 min. La mezcla se agitó durante una noche, se diluyó con 200 ml de Et₂O, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre 20 g de SiO₂ (eluyendo con MeOH al 5 %/CH₂Cl₂), proporcionando 450 mg de producto en bruto que se disolvió en 12 ml de MeOH y se inyectó seis veces (inyecciones 6 x 2 ml) en una columna de HPLC preparativa: Xterra C18 30 x 100 mm S5, gradiente del 30 % al 85 % de Disolvente B/A durante 25 min, tiempo de retención 5 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %. El disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA 0,1 % y el caudal es 40 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 usando una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando 360 mg (90 %) de ácido (1*S*,4*R*,6*R*,13*S*,17*R*)-13-*tert*-butoxicarbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadecano-4-carboxílico: RMN ¹H (metanol-d₄) δ 1,10 (s, 9 H), 1,34 (m, 12 H), 1,68 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 2,05 (s, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 2,71 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H), 4,05 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1 H), 4,16 (dd, J = 11,8, 2,9 Hz, 1 H), 4,67 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,90 (m, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 7,10 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,55 (m, 3 H), 8,03 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 8,13 (d, J = 9 Hz, 1 H). CL-EM *m/e* 687 (tiempo de retención: 2,84, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min). CL-EM *m/e* 687 (tiempo de retención: 2,84, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min).

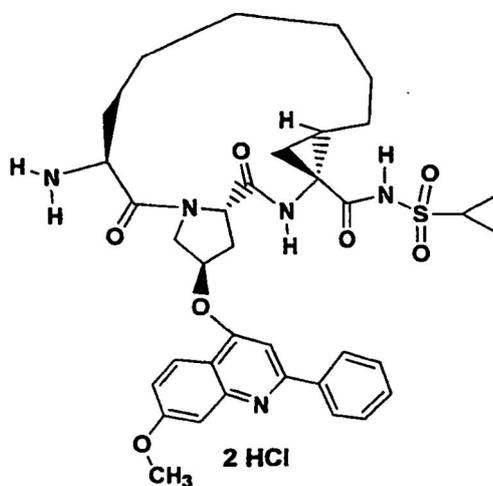
Etapa ii/12j- Procedimiento B, Preparación del Compuesto 13, Ejemplo 12, Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*R*,13*S*,17*R*)-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-13-il]-carbámico, Compuesto 13, Ejemplo 12.



Compuesto 13, Ejemplo 12

- 5 **Procedimiento B-Etapa ii/Etapa 12j)** Siguiendo las condiciones de procedimiento y purificación de la Etapa 1j, con la excepción de que se usó HPLC preparativa/tratamiento de extracción en lugar de cromatografía de fase normal, se convirtieron 260 mg (0,38 mmol) de ácido (1*S*,4*R*,6*R*,13*S*,17*R*)-13-*terc*-butoxicarbonil-amino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadecano-4-carboxílico en 192 mg (64 %) éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*R*,13*S*,17*R*)-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-13-il]carbámico, el Compuesto 13, Ejemplo 12, espectroscópicamente idéntico al preparado en el Procedimiento A. HPLC Preparativa representativa/Condiciones de tratamiento de extracción: Xterra C18 30 x 100 mm S5, gradiente del 35 % al 100 % de Disolvente B/A durante 25 min, tiempo de retención 5 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, el Disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 40 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 usando una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando la cantidad mencionada anteriormente del Compuesto 13.

20 **Procedimiento B-Etapa iii/Etapa 13k:** Preparación del Compuesto 14, Ejemplo 13, [13-amino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadecano-4-carbonil]amida del ácido (1*S*,4*R*,6*R*,13*S*,17*R*)-ciclopropanosulfónico diclorhidrato

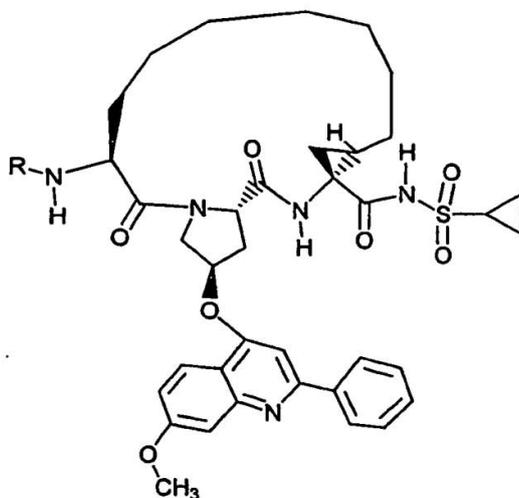


Compuesto 14, Ejemplo 13

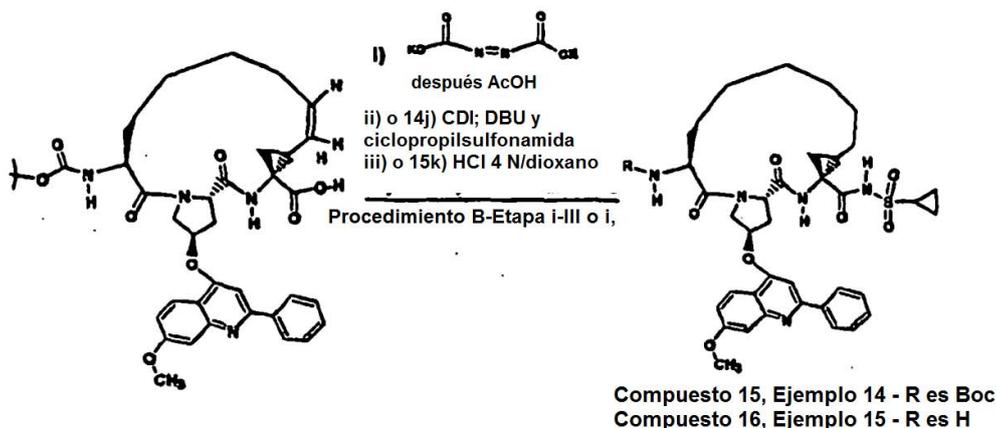
Procedimiento B-Etapa iii/Etapa 13k) Una solución de 2,5 ml (10 mmol) de HCl 4 N/dioxano se añadió a 161 mg (0,204 mmol) de éster terc-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*R*,13*S*)-[4-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-di-oxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-13-il]carbámico, la mezcla se agitó durante 3 h, se concentró y se secó (40 °C; 2,66 KPa (20 torr); 24 h), proporcionando 156 mg (~100 %) del Compuesto 14, Ejemplo 13, [13-amino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octa-decano-4-carbonil]amida ácido (1*S*,4*R*,6*R*,13*S*,17*R*)-ciclopropanosulfónico diclorhidrato en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,03-1,26 (m, 3 H), 1,26-1,75 (m, 14 H), 1,84 (s, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 4,23 (m, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 4,46 (d, *J* = 11,29 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 8,55, 7,32 Hz, 3 H), 8,13 (d, *J* = 6,71 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 9,16 Hz, 1 H). CL-EM *m/e* 690 (tiempo de retención: 2,10, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min).

Ejemplos 14, 15

Preparación de los Compuestos 15 y 16



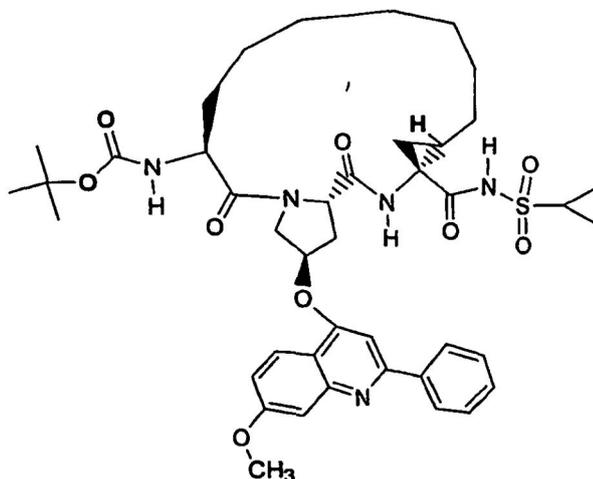
Compuesto 15, Ejemplo 14 - R es Boc
Compuesto 16, Ejemplo 15 - R es H (Sal HCl Bis)



Etapa i o Procedimiento B) A una solución de 470 mg (0,67 mmol) de ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-8-*cis*-14-*terc*-butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nona-dec-7-en-4-carboxílico y 1,90 g (11,7 mmol) de diazodicarbonylato potásico (preparado como en *Org. React.* **1991**, *40*, p. 91) en 20 ml de MeOH, se le añadió gota a gota lentamente una solución de 1,34 ml (22,4 mmol) de AcOH glacial en 20 ml de MeOH mediante una bomba de jeringa durante 6,5 h. Este procedimiento se repitió dos veces, pero usando un intervalo de tiempo de 12 h en lugar de 6,5 h, tiempo durante el cual la reacción se detuvo a aproximadamente el 90 % de su finalización. La mezcla se concentró al vacío y después se sometió a cromatografía sobre 20 g de SiO₂

(eluyendo con MeOH al 5 %/CH₂Cl₂). El residuo resultante se disolvió en 18 ml de MeOH y se inyectó nueve veces (inyecciones de 9 x 2 ml) en una columna de HPLC preparativa: Xterra C18 30 x 100 mm S5, gradiente del 30 % al 75 % de Disolvente B/A durante 30 min, tiempo de retención 5 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 % /90 % H₂O con TFA al 0,1 %, el Disolvente B Es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 40 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 una solución acuosa 3 N de y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando 278 mg (59 %) de ácido (1*S*,4*R*,6*R*,14*S*,18*R*)-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadecano-4-carboxílico: RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) . δ 1,23 (s, 9 H), 1,12-1,49 (m, 11 H), 1,50-1,67 (m, 4 H), 1,71-1,86 (m, 2 H), 2,54-2,60 (m, 1 H), 2,65-2,72 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,05 (dd, J = 11,29, 3,36 Hz, 1 H), 4,28-4,33 (m, 1 H), 4,65 (d, J = 11,29 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 8,09 Hz, 1 H), 5,55-5,61 (m, 1 H), 7,07-7,15 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 7,50-7,59 (m, 3 H), 8,04 (d, J = 7,02 Hz, 2 H), 8,15 (d, J = 9,16 Hz, 1 H). CL-EM *m/e* 701 (tiempo de retención: 3,01, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min).

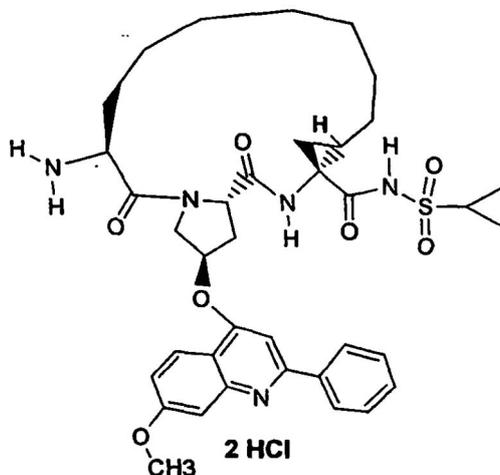
15 Etapas ii/14j- Procedimiento B, Preparación del Compuesto 15, Ejemplo 14, Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*R*,14*S*,18*R*)-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-14-il]carbámico.



Compuesto 15, Ejemplo 14

20 **Procedimiento B-Etapas ii/Etapa 14j)** Siguiendo las condiciones de purificación y de procedimiento análogas a las Etapas 1j y 12j, respectivamente, se convirtieron 100 mg (0,143 mmol) de ácido (1*S*,4*R*,6*R*,14*S*,18*R*)-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadecano-4-carboxílico en 108 mg (93 %) de éster *tert*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*R*,14*S*)-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-14-il]carbámico, Compuesto 15, Ejemplo 14: RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 1,20 (m, 9 H) 0,83-1,83 (m, 21 H), 2,48 (s, 1 H), 2,73 (s, 1 H), 2,95 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,04 (m, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,67 (m, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 7,12 (m, J = 8,85 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,57 (m, J = 6,10 Hz, 3 H), 8,03 (m, J = 5,80 Hz, 2 H), 8,16 (d, J = 8,85 Hz, 1 H). CL-EM *m/e* 804 (tiempo de retención: 1,73, procedimiento D).

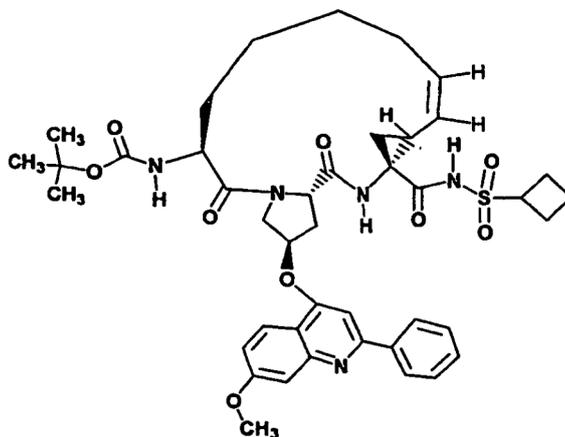
Procedimiento B-Etapa iii/Etapa 15k: Preparación del Compuesto 16. Ejemplo 15. [14-amino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadecano-4-carbonil]amida del ácido (1S,4R,6R,14S,18R)-ciclopropanosulfónico diclorhidrato



Compuesto 16, Ejemplo 15

- 5 **Procedimiento B-Etapa iii/Etapa 15k)** Una solución de 2,5 ml (10 mmol) de HCl 4 N/dioxano se añadió a 101 mg (0,126 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (1S,4R,6R,14S,18R)-[4-ciclopropanosulfonil-amino-carbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nona-dec-14-il]carbámico (Compuesto 15 del Ejemplo 14), la mezcla se agitó durante 3 h, se concentró y se secó (40 °C; 2,66 KPa (20 torr); 24 h), proporcionando 98 mg (~100 %) del Compuesto 16, Ejemplo 15, [14-amino-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadecano-4-carbonil]amida del ácido (1S,4R,6R,14S,18R)-ciclopropanosulfónico diclorhidrato en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,05-1,77 (m, 19 H), 1,88 (m, 2 H), 2,60 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 4,21 (m, 1 H), 4,41 (m, 1 H), 4,46 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 8,55 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,74 (m, 3 H), 8,10 (m, J = 7,02 Hz, 2 H), 8,33 (d, J = 9,16 Hz, 1 H). CL-EM *m/e* 704 (tiempo de retención: 2,24, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min).

Etapa 16j: Preparación del Compuesto 17. Ejemplo 16 éster *tert*-butílico ácido (1S,4R,6S,13S,17R)-7-*cis*-[4-ciclobutanosulfonilamino-carbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo,[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-13-il]carbámico

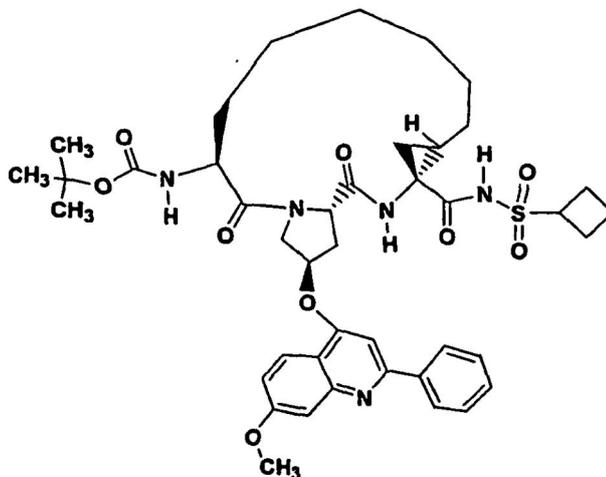


Compuesto 17, Ejemplo 16

- 20 **Etapa 16j)** Siguiendo las condiciones de procedimiento análogas de las Etapas 1j, con la excepción de que se sustituyó ciclobutilsulfonamida por ciclopropilsulfonamida, así como usando la siguiente HPLC preparativa/Purificación por Tratamiento de Extracción: Columna de HPLC Xterra C18 30 x 100 mm S5, gradiente del 35 % al 85 % de Disolvente B/A durante 23 min, tiempo de retención 4 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 30

ml/min. El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 con una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar la conversión resultante: 52 mg (0,076 mmol) de ácido (1*S*, 4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*cis*-13-*terc*-butoxicarbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octa-dec-7-en-4-carboxílico se convirtieron en 12 mg (20 %) de éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,13*S*,17*R*)-7-*cis*-[4-ciclobutanosulfonilamino-carbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-13-il]carbámico: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,18 (s, 9 H), 1,23-1,56 (m, 11 H), 1,76 (m, 1 H), 1,98-2,13 (m, 3 H), 2,15-2,34 (m, 2 H), 2,48 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 3,98 (m, 3 H), 4,29 (m, 3 H), 4,66 (m, 1 H), 5,41 (m, 1 H), 5,64 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 8,85 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,56 (m, 3 H), 8,10 (m, 3 H). CL-EM (Procedimiento D-tiempo de retención: 1,61), EM m/z 802 (M⁺+1).

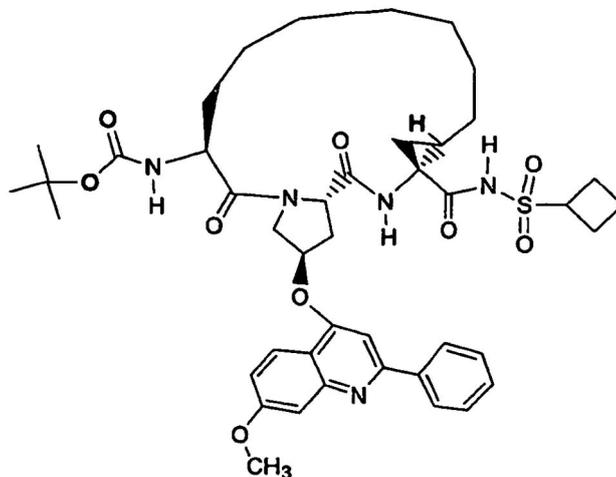
Etapa 17j-Preparación del Compuesto 18, Ejemplo 17, Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*R*,13*S*,17*R*)-[4-ciclobutanosulfonilaminocarbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-13-il]carbámico.



Compuesto 18, Ejemplo 17

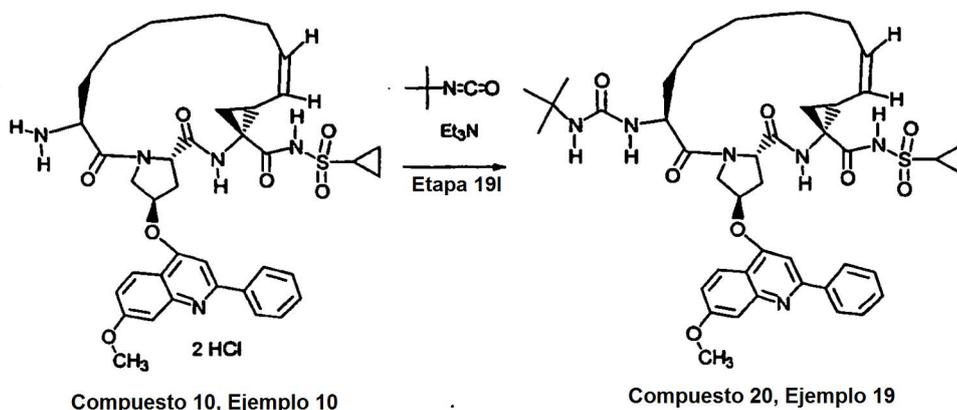
15 **Etapa 17j)** Siguiendo las condiciones de procedimiento y purificación de la Etapa 1j, con la excepción de que se usó HPLC preparativa/tratamiento de extracción en lugar de cromatografía de fase normal, se convirtieron 56 mg (0,082 mmol) de ácido (1*S*,4*R*,6*R*,13*S*,17*R*)-13-*terc*-butoxicarbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadecano-4-carboxílico en 12 mg (20 %) de éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*R*,13*S*,17*R*)-[4-ciclobutanosulfonilaminocarbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-13-il]carbámico, Compuesto 18, Ejemplo 17, HPLC Preparativa Representativa/Condiciones de Tratamiento de Extracción: Xterra C18 30 x 100 mm S5, gradiente del 35 % al 85 % de Disolvente B/A durante 25 min, tiempo de retención 5 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 40 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 con una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando la cantidad mencionada anteriormente del Compuesto 18: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,07 (s, 9 H), 1,22-1,62 (m, 15 H), 1,63-1,78 (m, 2 H), 2,04 (m, 1 H), 2,52 (m, 4 H), 2,87 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 4,14 (m, 2 H), 4,36 (m, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 5,82 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,55 Hz, 1 H), 7,72 (m, 3 H), 8,08 (m, 2 H), 8,32 (m, 1 H). CL-EM (Procedimiento D-tiempo de retención: 1,68), EM m/z 804 (M⁺+1).

Etapa 18j-Preparación del Compuesto 19, Ejemplo 18. Preparación de éster terc-butílico del ácido (1S,4R,6R,14S,18R)-[4-ciclobutanosulfonilaminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nona-dec-14-il]carbámico.



Compuesto 19, Ejemplo 18

- 5 **Etapa 18j)** Siguiendo las condiciones de purificación y de procedimiento análogas de las Etapas 1j y 17j, respectivamente, se convirtieron 50 mg (0,071 mmol) de ácido (1S, 4R,6R,14S,18R)-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadecano-4-carboxílico en 22 mg (38 %) de éster terc-butílico del ácido (1S,4R,6R,14S,18R)-[4-ciclobutanosulfonilaminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-14-il]carbámico, Compuesto 19, Ejemplo 18: RMN ¹H (500 MHz, Disolvente metanol-d₄) δ 1,21 (s, 9 H), 1,14-1,88 (m, 20 H), 2,35 (m, 2 H), 2,53 (m, 3 H), 2,83 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 4,12 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 5,73 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,41 (m,1H), 7,46 (m,1H),7,64 (m,3H), 8,08 (m,2H), 8,25(d, J = 9,2 Hz, 1 H). CL-EM *m/e*818 (tiempo de retención: 1,75, Procedimiento D.
- 10



Compuesto 10, Ejemplo 10

Compuesto 20, Ejemplo 19

- 15 Etapa 191: Preparación del Compuesto 20, Ejemplo 19 Preparación de [14-(3-*tert*-butilureido)-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-*cis*-ciclopropanosulfónico

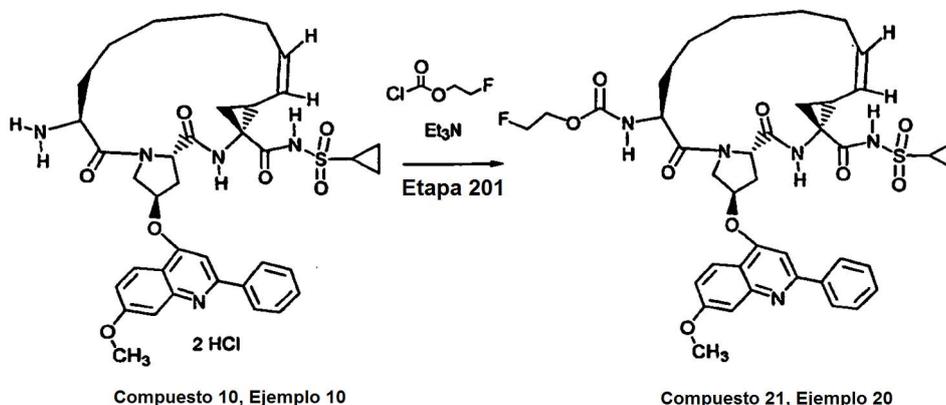
Etapa 191) A una suspensión de 59 mg (0,0762 mmol) del compuesto 10 y 53,4 ml (0,381 mmol) de Et₃N en 2 ml de CH₂Cl₂, se le añadieron 24 μl (0,208 mmol) de isocianato *tert*-butilo (Aldrich). La mezcla se agitó durante 18 h, se concentró al vacío y se disolvió por completo en 2 ml de MeOH. Esta solución se inyectó en una HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna Xterra C18 30 x100 mm S5, gradiente del 37 % al 85 % de Disolvente B/A durante 30 min, tiempo de retención 5 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 35 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío.

20

25 La solución se ajustó a pH 4 una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando 30 mg (49 %) del Compuesto 20, Ejemplo 19: RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 1,03 (s, 9 H) 1,11 (m, 3 H) 1,30 (m, 5 H) 1,49 (m, 5 H) 1,65 (m, 1 H) 1,78 (m, 2 H)

1,91 (m, 1 H) 2,41 (m, 1 H) 2,69 (dd, J = 14,04, 4,58 Hz, 2 H) 2,85 (m, 1 H) 2,94 (m, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 4,13 (dd, J = 12,2, 3,4 Hz, 1 H) 4,25 (d, J = 10,4 Hz, 1 H) 4,75 (m, 1 H) 4,98 (d, J = 12,2 Hz, 1 H) 5,11 (m, 1 H) 5,74 (m, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 7,40 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1 H) 7,55 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,77 (m, 3 H) 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,42 (d, J = 9,3 Hz, 1 H). CL-EM *m/e* 801 (tiempo de retención: 2,88, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min).

5

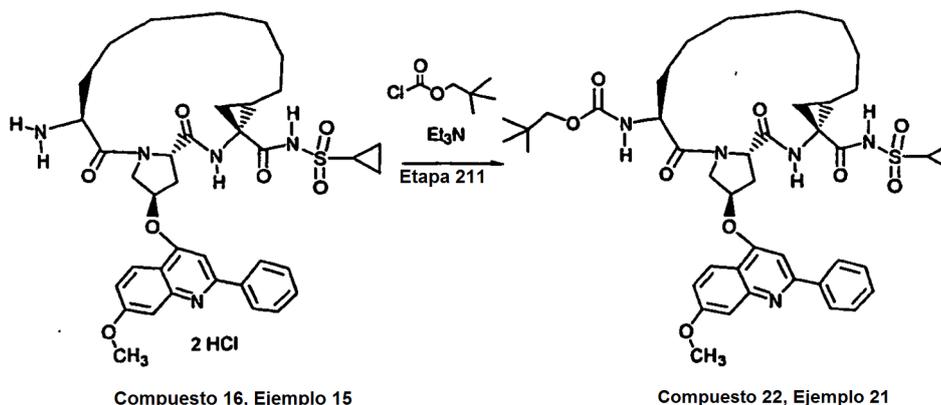


Etapa 201: Preparación del Compuesto 21, Ejemplo 20 Preparación de 2-fluoroetil éster del ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-cis-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico

10 **Etapa 201)** A una suspensión de 59 mg (0,0762 mmol) del compuesto 10 y 53,4 μ l (0,381 mmol) de Et₃N en 2 ml de CH₂Cl₂, se añadió 20 μ l (0,208 mmol) de cloroformiato de 2-fluoroetilo (Aldrich). La mezcla se agitó durante 18 h, se concentró al vacío y se disolvió por completo en 2 ml de MeOH. Esta solución se inyectó en una HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna Xterra C18 30 x 100 mm S5, gradiente del 30 % al 80 % de Disolvente B/A durante 30 min, tiempo de retención 2 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 35 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío.

15 La solución se ajustó a pH 4 con una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando 38 mg (64 %) del Compuesto 21, Ejemplo 20: RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 1,05 (m, 3 H) 1,25-1,89 (m, 8 H) 1,62 (dd, J = 9,5, 5,49 Hz, 1 H) 1,74 (dd, J = 8,1, 5,34 Hz, 1 H) 1,84 (m, 2 H) 2,3,9 (m, 1 H) 2,66 (m, 2 H) 2,83 (m, 1 H) 2,91 (m, 1 H) 3,87 (m, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 4,09 (m, 1 H) 4,22 (m, 1 H) 4,30 (m, 1 H) 4,40 (m, 1 H) 4,71 (m, 1 H) 5,08 (m, 1 H) 5,70 (m, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,73 (m, 3 H) 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 2 H) 8,39 (d, J = 9,2 Hz, 1 H). CL-EM *m/e* 792 (tiempo de retención: 2,66, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min).

20

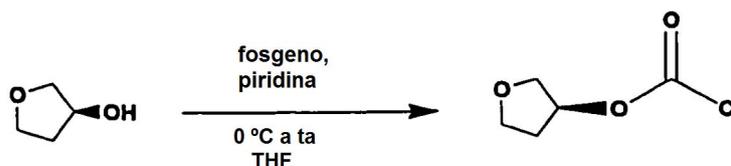


25 Etapa 211: Preparación del Compuesto 22, Ejemplo 21 Preparación de 2,2-dimetilpropil éster del ácido (1S,4R,6R,14S,18R)-[4-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-14-il]carbámico

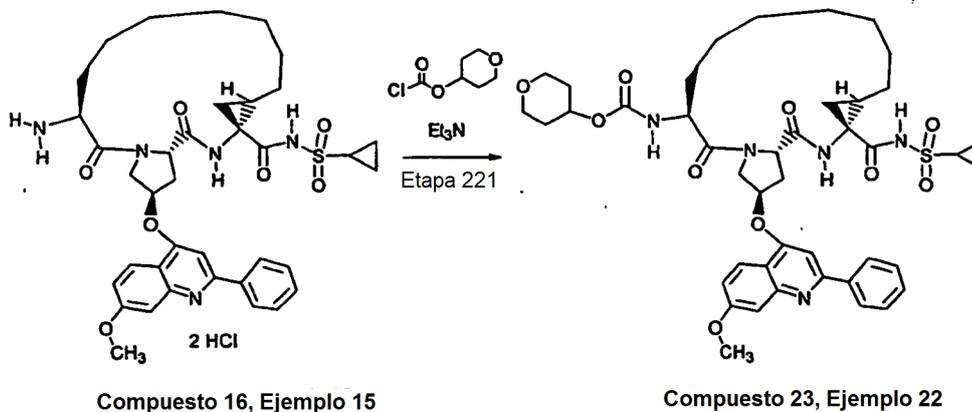
30 **Etapa 211)** A una suspensión de 45 mg (0,058 mmol) del compuesto 16 y 42 μ l (0,29 mmol) de Et₃N en 2 ml de CH₂Cl₂, se le añadieron 26 μ l (0,174 mmol) de cloroformiato de neopentilo (Aldrich). La mezcla se agitó durante 18 h, se concentró al vacío y se disolvió por completo en 2 ml de MeOH. Esta solución se inyectó en una HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna Xterra C18 30 x 100 mm S5, gradiente del 30 % al 80 % de

Disolvente B/A durante 29 min, tiempo de retención 2 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 35 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 con una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando 35 mg (74 %) de Compuesto 22, Ejemplo 21: RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 0,81 (s, 9 H), 1,10-1,25 (m, 4 H), 1,27-1,79 (m, 16 H), 1,86 (m, 1 H) 2,60 (m, 1 H) 2,90 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 3,18 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 4,07 (m, 3 H), 4,13 (m, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 4,90 (m, 1 H), 5,93 (m, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,79 (m, 3 H), 8,12 (m, 2 H), 8,39 (d, J = 9,2 Hz, 1 H). CL-EM *m/e* 818 (tiempo de retención: 3,21, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min).

Procedimiento General Para la Preparación de cloroformatos



Este procedimiento se usó para la preparación de cloroformatos no disponibles en el mercado. A una solución de 5,96 g (67,6 mmol) de reactivos disponibles en el mercado, (S)-3-hidroxitetrahydrofurano y piridina (5,8 ml; 72 mmol) en THF (150 ml) enfriada a 0 °C se le añadió una solución 1,93 M de fosgeno en tolueno (48 ml, 92,6 mmol durante 10 min en una atmósfera de argón. La solución resultante se dejó calentar a ta durante 2 h, el sólido resultante se filtró y las aguas madre se concentraron cuidadosamente al vacío a temperatura ambiente hasta que se obtuvo la masa teórica. El residuo resultante se disolvió en 100 ml de THF para preparar una solución madre 0,68 M de cloroformiato de 3(S)-oxo-tetrahydrofurano que pudo almacenarse en el congelados hasta su uso. De manera análoga, otros alcoholes disponibles en el mercado pueden convertirse en soluciones madre 0,68 M de los cloroformatos correspondientes.



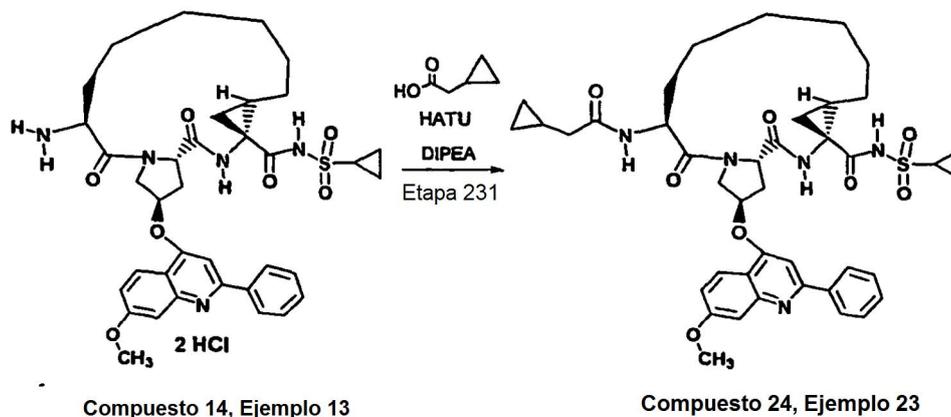
Compuesto 16, Ejemplo 15

Compuesto 23, Ejemplo 22

Etapa 221: Preparación del Compuesto 23, Ejemplo 22, Preparación de tetrahydro[4H]piran-4-il éster del ácido (1S,4R,6R,14S,18R)-[4-ciclopropanosulfonyl-aminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-14-il]carbámico

Etapa 221) A una suspensión de 45 mg (0,058 mmol) del compuesto 16 y 42 µl (0,29 mmol) de Et₃N en 2 ml de CH₂Cl₂, se le añadieron 217 µl (0,174 mmol) de cloroformiato de tetrahydro[4H]piran-4-ilo ~0,8 M (preparado a partir de tetrahydro[4H]piran-4-ol de calidad Aldrich usando el mismo procedimiento que en la preparación de cloroformiato de 3(S)-oxo-tetrahydrofurano) en CH₂Cl₂. La mezcla se agitó durante 18 h, se concentró al vacío y se disolvió por completo en 2 ml de MeOH. Esta solución se inyectó en una HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna Xterra C18 30 x 100 mm S5, gradiente del 30 % al 80 % de Disolvente B/A durante 29 min, tiempo de retención 2 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 35 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 con una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron y se sometieron de nuevo a cromatografía sobre una columna Biotage 12M (eluyendo con MeOH del 0 al 8 %/CH₂Cl₂), proporcionando 14,2 mg (30 %) del Compuesto 23, Ejemplo 22: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (m, 25 H), 2,48 (m, 1 H) 2,64 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 3,44 (m, 2 H), 3,83 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,05 (m, 1 H), 4,39 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,45 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,65 (m, 2 H), 5,36 (m, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 7,02 (dd, J =

9,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,49 (m, 4 H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 10,26 (s, 1 H). CL-EM *m/e* 832 (tiempo de retención: 2,90, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min).

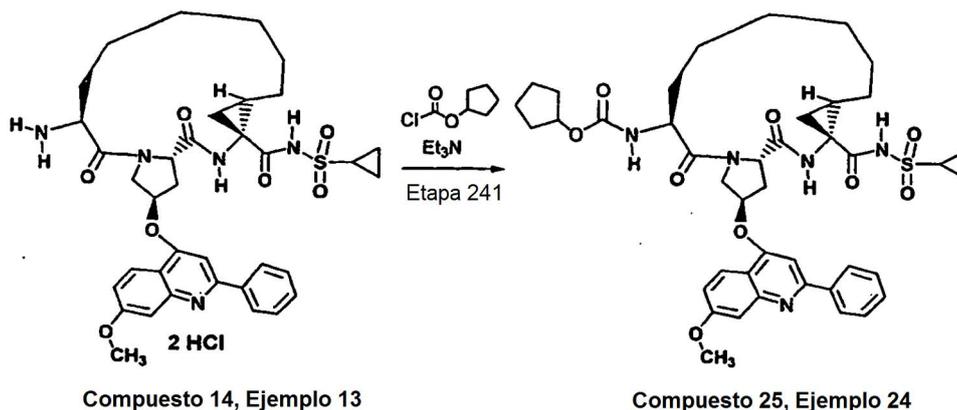


5 Etapa 231: Preparación del Compuesto 24, Ejemplo 23 Preparación de (1S,4R,6R,14S,17R)-N-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-13-il]-2-ciclopropilacetamida

10 **Etapa 231)** A una suspensión de 50 mg (0,065 mmol) del compuesto 14, 14 mg (0,139 mmol) de ácido ciclopropilacético y 97 μ l de DIPEA en 2 ml de CH_2Cl_2 , se le añadieron 53 mg (0,139 mmol) de HATU. La mezcla se agitó durante 18 h, se concentró al vacío y se disolvió por completo en 2 ml de MeOH. Esta solución se inyectó en una HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna Xterra C18 30 x 100 mm S5, gradiente del 30 % al 80 % de Disolvente B/A durante 30 min, tiempo de retención 2 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/ H_2O al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B es MeOH al 90 %/ H_2O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 35 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 con una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron, proporcionando 20 mg

15 (40 %) de Compuesto 24, Ejemplo 23: RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ -0,01 (m, 2 H), 0,30 (m, 2 H), 0,66 (m, 1 H), 0,88 (m, 1 H), 1,08 (m, 3 H), 1,24-1,68 (m, 13 H), 1,75 (m, 1 H), 1,91 (m, 3 H), 2,63 (m, 1 H), 2,81 (s, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 4,15 (m, 1 H), 4,41 (m, 1 H), 4,73 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 7,31 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,69 (m, 3 H), 8,08 (m, 2 H), 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 1 H). CL-EM *m/e* 772 (tiempo de retención: 2,77, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min).

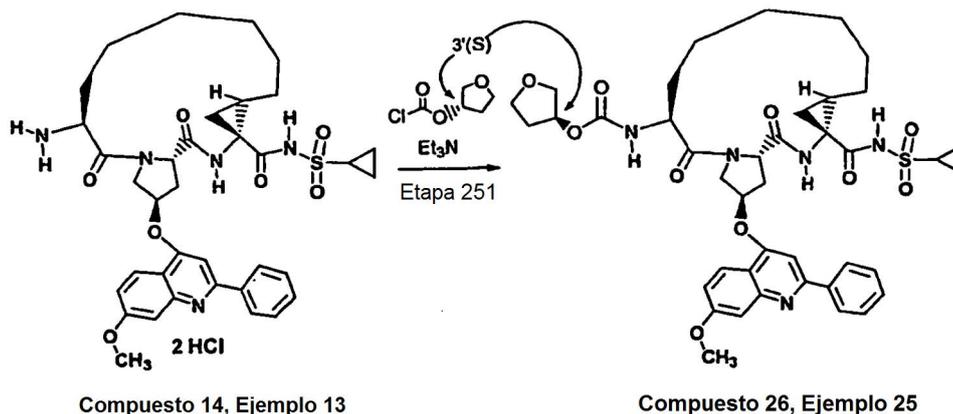
20



25 Etapa 241: Preparación del Compuesto 25, Ejemplo 24 Preparación de éster ciclopentílico del ácido (1S,4R,6R,14S,17R)-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-17-(7-metoxi-2-henilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-13-il]carbámico

30 **Etapa 241)** A una suspensión de 50 mg (0,065 mmol) del compuesto 14 y 47 μ l (0,32 mmol) de Et_3N en 2 ml de CH_2Cl_2 , se le añadieron 300 μ l (0,20 mmol) de cloroformato ciclopentilo ~0,67 M (preparado a partir de ciclopentanol de calidad Aldrich usando el mismo procedimiento que en la preparación de cloroformato de 3(S)-oxotetrahidrofurano) en CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó durante 18 h, se concentró al vacío y se disolvió por completo en 2 ml de MeOH. Esta solución se inyectó en una HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna Xterra C18 30 x 100 mm S5, gradiente del 30 % al 80 % de Disolvente B/A durante 30 min, tiempo de retención 2 min; en el

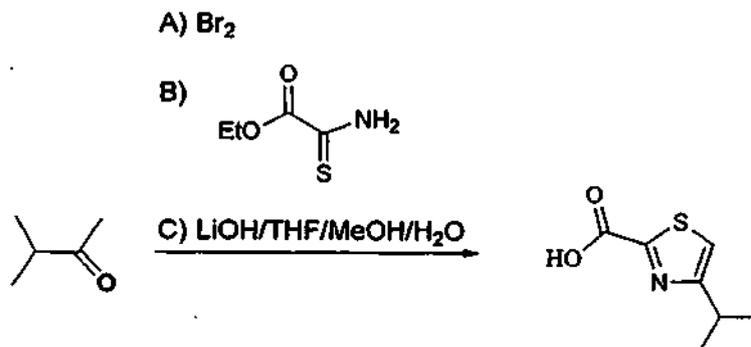
que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 35 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 con una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando 26 mg (50 %) del Compuesto 25, Ejemplo 24: RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 1,02-1,17 (m, 3 H), 1,20-1,67 (m, 22 H), 1,72 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 4,08 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 5,02 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 5,89 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,64 (s; 1 H), 7,73 (m, 3 H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 8,34 (d, J = 9,5 Hz, 1 H). CL-EM *m/e* 802 (tiempo de retención: 3,00, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min).



Etapa 251: Preparación de Compuesto 26, Ejemplo 25, Preparación de tetrahidrofurano-3'-il éster del ácido (1S,4R,6R,14S,17R,3'S)-[4-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-13-il]-carbámico

Etapa 251) A una suspensión de 50 mg (0,065 mmol) del compuesto 14 y 47 μl (0,32 mmol) de Et₃N en 2 ml de CH₂Cl₂, se le añadieron 300 μl (0,20 mmol) de cloroformiato de 3(S)-oxo-tetrahidrofurano ~0,67M (preparado como se ha descrito anteriormente) en CH₂Cl₂. La mezcla se agitó durante 18 h, se concentró al vacío y se disolvió por completo en 2 ml de MeOH. Esta solución se inyectó en una HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna Xterra C18 30 x 100 mm S5, gradiente del 30 % al 80 % de Disolvente B/A durante 30 min, tiempo de retención 2 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 35 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 con una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre una columna Biotage 12M (eluyendo con MeOH del 0 % al 8 %/CH₂Cl₂), para proporcionar 10 mg (25 %) de Compuesto 26, Ejemplo 25: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (m, 18 H), 1,73 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 2,59 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,95 (m, 1 H), 3,74 (m, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,07 (m, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 4,65 (t, J = 7,48 Hz, 1 H), 4,71 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 5,37 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 7,02 (m, 3 H), 7,50 (m, 3 H), 8,07 (d, J = 7,3 Hz, 2 H) 10,83 (s, 1 H). CL-EM *m/e* 804 (tiempo de retención: 2,69, procedimiento D, a excepción del tiempo de gradiente aumentado de 2 a 4 min).

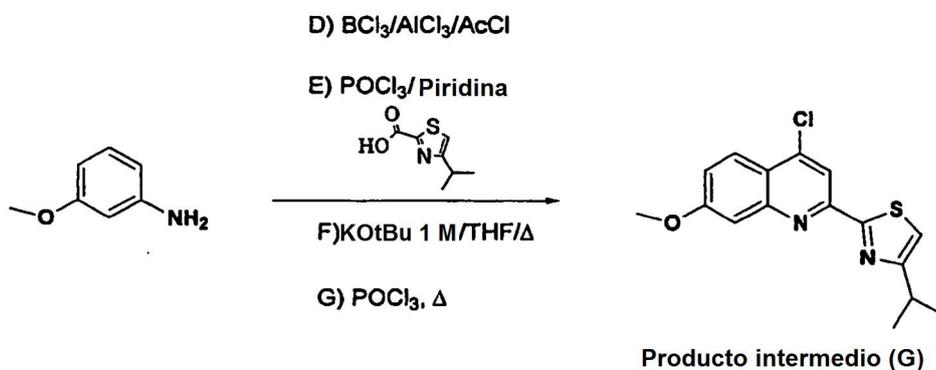
Las siguientes Etapas (A)-(G) muestran la preparación del intermedio, el producto de la etapa (G).



Etapa A) A una solución de 4,0 g (46,5 mmol) de 3-metil-2-butanona (Aldrich) en 50 ml de MeOH se le añadió gota a

gota una solución de 2,4 ml (46,5 mmol) de bromo durante 40 min. La mezcla se agitó 1,5 h, se diluyó con 300 ml de pentano, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó (MgSO_4) y se concentró, proporcionando 5,81 g de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona impura que se llevó directamente a la etapa B.

- 5 **Etapa B)** Una solución pura de 5,58 g (34 mmol) de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona y 4,50 g (34 mmol) de tioxamato de etilo (Aldrich) se calentó a 70 °C durante 18 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado y EtOAc, la fase de EtOAc se secó (MgSO_4), se concentró y se sometió a cromatografía sobre SiO_2 (eluyendo con EtOAc del 2 % al 40 %/hexanos), proporcionando 3,4 g (total 48 %) de éster etílico del ácido 4-isopropiltiazol-2-carboxílico en forma de un aceite: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (d, J = 7 Hz, 6 H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 3,23 (m, 1 H), 4,46 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H).
- 10 **Etapa C)** A una solución de 3,12 g (15,7 mmol) de éster etílico del ácido 4-isopropiltiazol-2-carboxílico en 32 ml de THF al 75 %/MeOH, se le añadieron 110 mg (31,3 mmol) de LiOH en 8 ml de H_2O . La mezcla se agitó durante una noche, la solución se ajustó a pH 5 usando una solución acuosa 1 N de HCl y se concentró, proporcionando ácido 4-isopropiltiazol-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (2,97 g incluyendo sales) que se usó directamente en la Etapa E: RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 3,20 (m, 1 H), 7,39 (m, 1 H).



- 15 **Etapa D)** A una solución de 21,8 g (172 mmol) de *m*-anisidina en 800 ml de CH_2Cl_2 enfriada a -50 °C, se le añadieron 172 ml (172 mmol) de BCl_3 1 M en heptano durante 20 min para producir una mezcla de color ámbar que se agitó durante 1 h. A esta mezcla se le añadieron 12,2 ml (172 mmol) de AcCl y 22,9 g (172 mmol) de AlCl_3 . La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua enfriada con hielo, la solución se ajustó a pH 9 usando NaOH acuoso al 10 % y se extrajo repetidamente usando EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se concentraron y el sólido resultante se recrystalizó en la cantidad mínima de MeOH en CH_2Cl_2 /hexanos (50 %), proporcionando 13,4 g (47 %) de 2-amino-4-metoxibenzofenona ligeramente impura en forma de un sólido cristalino. El sólido podría recogerse directamente en la siguiente reacción o purificarse para a pureza absoluta sobre SiO_2 (eluyendo con MeOH del 0 % al 14 %/ CH_2Cl_2): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2,50 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 6,05 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,21 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,38 (m, 2 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).
- 20
- 25

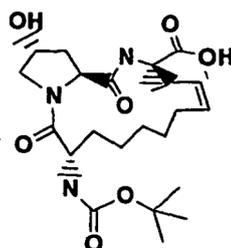
- 30 **Etapa E)** A una suspensión de 2,59 g (15,7 mmol) de 2-amino-4-metoxibenzofenona (producto de la etapa D) y 2,68 g (15,7 mmol) ácido de 4-isopropiltiazol-2-carboxílico (producto de la etapa C) en 75 ml de piridina enfriada a -30 °C, se le añadieron lentamente gota a gota 1,93 ml (23,5 mmol) de POCl_3 durante 5 min. La mezcla se agitó durante 3 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (MgSO_4), se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre SiO_2 (eluyendo con MeOH del 0 % al 15 %/EtOAc) para proporcionar 2,57 g (51 %) de (2-acetil-5-metoxifenil)amida del ácido 4-metiltiazol-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 2,64 (s, 3 H), 3,24 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 6,67 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 13,48 (s, 1 H).
- 35

- 40 **Etapa F)** A una solución de 2,5 g (7,85 mmol) de (2-acetil-5-metoxifenil)amida del ácido 4-metiltiazol-2-carboxílico (producto de la etapa E) en 50 ml de THF, se le añadieron 19 ml (19 mmol) de KOtBu 1 M en THF. La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h, se enfrió a ta y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y se añadió agua fría para formar una suspensión. Después, la mezcla se acidificó a pH 4, se filtró y se secó. El sólido resultante se sometió a cromatografía sobre SiO_2 (eluyendo con MeOH del 0 % al 25 % en CH_2Cl_2) para proporcionar 1,31 g (56 %) de 2-(4-Isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ol en forma de un sólido de color beige: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 3,14 (m, 1H), 3,89 (s, 3 H), 7,06 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 11,77 (m, 1 H). CL-EM m/e 301 (tiempo de retención: 1,53, procedimiento D).

- 45 **Etapa G)** Una suspensión de 1,3 g (4,3 mmol) de 2-(4-Isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ol, producto de la etapa F, en 60 ml de POCl_3 se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó con agua enfriada con hielo y la mezcla se ajustó a pH 9 mientras se enfriaba a 0 °C. Testa solución acuosa se extrajo varias

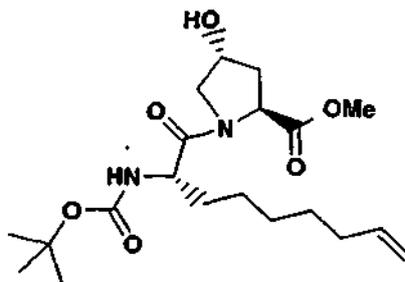
5 veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron una vez con salmuera, tampón de pH 4, se secaron (MgSO_4) y se concentraron, proporcionando 0,89 g (64 %) de 4-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (d, $J = 7$ Hz, 6 H), 3,19 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 7,06 (s, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,47 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H). CL-EM m/e 319 (tiempo de retención: 2,20, procedimiento D).

Preparación de Ejemplo 26, ácido (1S, 4R, 6S, 14S,18R)-7-cis-14-terc-butoxicarbonilamino-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico usando Etapas 26i-26iv.



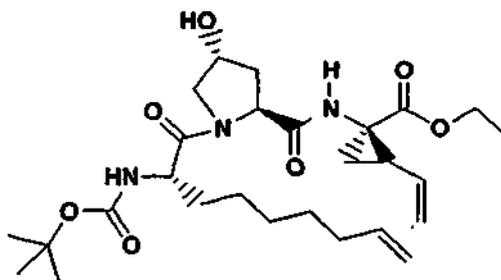
Ejemplo 26

10 Etapa 26i: Preparación de éster metílico del ácido 1-(2(S)-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4(R)-hidroxi-pirrolidin-2(S)-carboxílico



15 Una solución de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-8-nonenoico (adquirido de RSP Amino Acids) (3,5 g, 12,9 mmol) en 200 ml de DCM se trató secuencialmente con éster metílico del ácido 4(R)-hidroxipirrolidin-2(S)-carboxílico clorhidrato (2,15 g, 11,8 mmol), N-metil morfolina (4,25 ml, 38,6 mmol) y HATU (5,37 g, 14,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de N_2 durante 3 días y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y tampón de pH 4 (bifalato). La fase orgánica se lavó con. NaHCO_3 ac. sat., se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50 %/hexano a acetato de etilo al 100 %) dio 4,7 g (~100 %) de éster metílico del ácido 1-(2(S)-terc-butoxicarbonilaminonon-8-enoil)-4(R)-hidroxi-pirrolidin-2(S)-carboxílico en forma de un aceite incoloro: RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 1,33-1,50 (m, 8 H), 1,46 (s, 9 H), 1,57 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H) 2,08 (m, 2 H), 2,28 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,75-3,87 (m, 2 H), 4,36 (m, 1 H), 4,51 (s, 1 H), 4,57 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 5,01 (m, 1 H), 5,83 (m, 1 H). CL-EM (Procedimiento J, tiempo de retención: 3,01 min), EM m/z 399 ($\text{M}^+ + 1$).

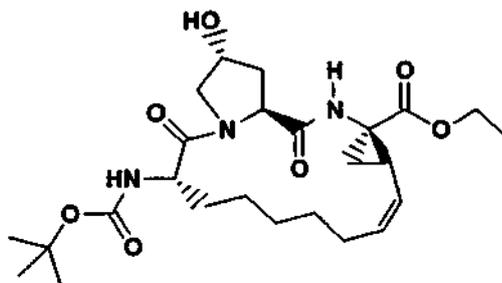
Etapa 26ii: Preparación de éster etílico del ácido 1-([1-(2(S)-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4(R)-hidroxipirrolidin-2(S)carbonil]-(1R)-amino)-2(S)-vinil-ciclopropanocarboxílico



25

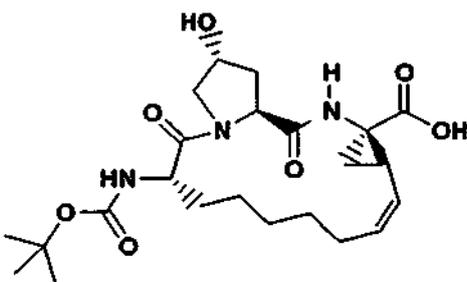
Se disolvió éster metílico del ácido 1-(2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4(*R*)-hidroxi-pirrolidin-2(*S*)-carboxílico (4,7 g, 11,8 mmol) en THF (80 ml), metanol (20 ml) y agua (40 ml). Se añadió hidróxido de litio en polvo (5,6 g, 233 mmol). La suspensión de color amarillo claro se agitó a ta en una atmósfera de N₂ durante 16 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre éter y agua. La fase de éter se descartó y la fase acuosa se trató con HCl 1 N hasta que el pH fue 4. Esta solución ácida se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados de EtOAc se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar 4,36 g (96 %) de ácido 1-(2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-8-nonenol)-4(*R*)-hidroxi-pirrolidin-2(*S*)-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. Después, este ácido se disolvió en 150 ml de DMF y se añadieron éster etílico del ácido (1*R*, 2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropano carboxílico clorhidrato (2,61 g, 13,6 mmol), *N*-metil morfolina (2,5 ml, 22,6 mmol), HATU (5,2 g, 13,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de N₂ durante 16 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y tampón de pH 4 (bifalato). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo 60 %-80 %/hexano) dio 6,0 g (98 %) de éster etílico del ácido 1-[[1-(2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4(*R*)-hidroxipirrolidin-2(*S*)carbonil]-(*1R*)-amino]-2(*S*)-vinil-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,33-1,80 (m, 10 H), 1,46 (s, 9 H), 2,09 (m, 3 H), 2,25 (m, 2 H), 3,76 (m, 2 H), 4,14 (m, 2 H), 4,27 (dd, J = 8,5, 5,2 Hz, 1 H), 4,50 (m, 2 H), 4,94 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 5,01 (dd, J = 17,1, 1,8 Hz, 1 H), 5,11 (dd, J = 10,4, 1,8 Hz, 1 H), 5,30 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 5,80 (m, 2 H), 8,57 (s, 1 H). CL-EM (Procedimiento J, tiempo de retención: 3,21 min), EM m/z 522 (M⁺+1).

Etapa 26iii: Preparación de éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico



Una solución de éster etílico del ácido 1-[[1-(2(*S*)-*tert*-butoxicarbonil-amino-non-8-enoil)-4(*R*)-hidroxi-pirrolidin-2(*S*)carbonil]-(*1R*)-amino]-2(*S*)-vinilciclopropano-carboxílico (800 mg, 1,53 mmol) en 2 l de cloruro de metileno se lavó abundantemente con N₂ durante 0,5 h. Después, se añadió dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno][bencilideno]-rutenio (IV) (Strem) (64 mg, 0,075 mmol) y la mezcla se lavó abundantemente con N₂ durante 10 min más. La solución homogénea de color naranja claro se calentó a reflujo durante 2 h para dar una solución de color naranja oscuro. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío para dar un aceite de color naranja. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) dio 460 mg (61 %) de éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,42 (s, 9 H), 1,22-1,8 (m, 8 H), 1,87 (m, 2 H), 2,03-2,22 (m, 4 H), 2,63 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 4,09 (m, 3 H), 4,45 (m, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 5,23 (m, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H). CL-EM (Procedimiento J, tiempo de retención: 2,97 min), EM m/z 494 (M⁺+1).

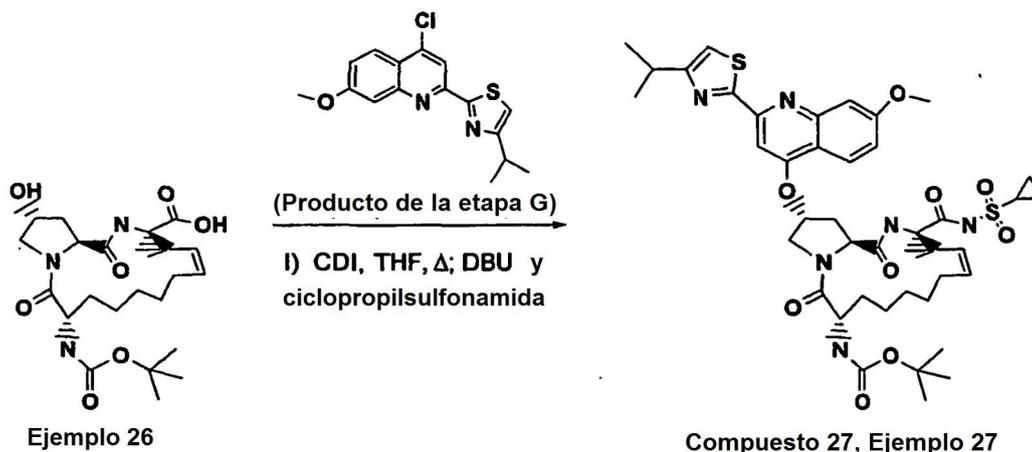
Etapa 26iv: Preparación de Ejemplo 26, ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico



A una solución de éster etílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diazatri-ciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico (493 mg, 1,0 mmol) en THF (4 ml), metanol (1 ml) y

agua (2 ml), se le añadió hidróxido de litio en polvo (480 mg, 20 mmol) y la suspensión de color amarillo claro se agitó a ta en una atmósfera de N₂ durante 16 h. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter y agua. La fase de éter se descartó y la fase acuosa se trató con HCl 1 N hasta pH 4. Esta solución ácida se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar 460 mg (98 %) de Ejemplo 26, ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-14-*terc*-butoxicarbonilamino-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,35-1,52 (m, 15 H), 1,57-1,68 (m, 3 H), 1,79 (m, 1 H), 2,04 (m, 1 H), 2,16-2,41 (m, 3 H), 3,80 (dd, J = 10,7, 4,3 Hz, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 4,38 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1 H), 4,55 (m, 2 H), 5,39 (t, J = 9,8 Hz, 1 H), 5,58 (m, 1 H). CL-EM (Procedimiento J, tiempo de retención: 2,64 min), EM m/z 466 (M⁺+1).

H) KOtBu 1 M en THF; LaCl₃



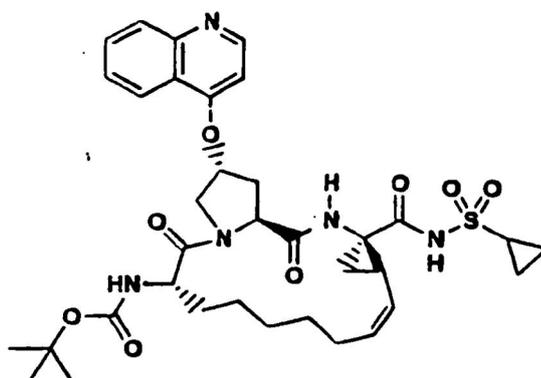
Etapa H) A una suspensión de 58 mg (0,125 mmol) de ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-14-*terc*-butoxicarbonilamino-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico, Ejemplo 26 y 31 mg (0,125 mmol) de LaCl₃ en 1,2 ml de DMF enfriada a -78 °C se le añadieron 0,62 ml (0,62 mmol) de KOtBu 1 M en THF, seguido de 4-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina, producto de la etapa G. La mezcla se agitó durante una hora y se calentó a ta, mostrando una pequeña conversión en el producto. Se añadieron aproximadamente 0,75 equivalentes de KOtBu sólido (10 mg) y la mezcla se agitó durante una noche. Después de 14 h, se añadieron aproximadamente medio equivalente de 4-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (22 mg) y de LaCl₃ (16 mg), y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con tampón de pH 4 y se extrajo en EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y se disolvieron por completo en 2 ml de MeOH. Esta solución se inyectó en una HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna Xterra 30 x 100 mm S5, gradiente del 30 % al 100 % de Disolvente B/A durante 18 min, tiempo de retención 5 min; en el que el Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 40 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 con una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar 22 mg (31 %) de ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-14-*terc*-butoxicarbonilamino-18-[2-(2-isopropiltiazol-4-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nona-dec-7-en-4-carboxílico: RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 1,08-1,67 (m, 11 H), 1,39 (s, 9 H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,78 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 2,32 (c, J = 9 Hz, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,97 (m, 3 H), 4,07 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4,20 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,66 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 5,36 (m, 1 H), 5,59 (m, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H). CL-EM m/e 748 (tiempo de retención: 203, procedimiento D).

Etapa I) Preparación del Compuesto 27, Ejemplo 27, éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-18-[2-(2-isopropiltiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il}carbámico

Etapa I) A una solución de 18 mg (0,024 mmol) de ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-14-*terc*-butoxicarbonilamino-18-[2-(2-isopropiltiazol-4-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nona-dec-7-en-4-carboxílico (producto de la Etapa H) en 2 ml de THF, se le añadió CDI (29 mg, 0,036 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 60 min y se dejó enfriar a ta. Se añadió en una porción ciclopropilsulfonamida (4,4 mg, 0,036 mmol) antes de la adición de una solución pura de DBU (5,1 μl, 0,034 mmol). La reacción se agitó durante 16 h, se diluyó en 2 ml de metanol y se inyectó en una HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna Xterra 30 x 100 mm S5, gradiente del 30 % al 100 % de Disolvente B/A durante 30 min, tiempo de retención 5 min; en el que el

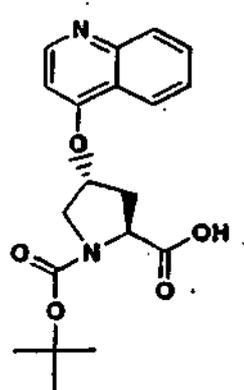
Disolvente A es MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B es MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 % y el caudal es 40 ml/min). El pH de las fracciones combinadas se ajustó a neutro usando una solución acuosa 6 N de NaOH y el MeOH se eliminó al vacío. La solución se ajustó a pH 4 con una solución acuosa 3 N de HCl y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar 6,4 mg (31 %) de Compuesto 27, Ejemplo 27, en forma de una espuma: RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d⁴) δ 0,96-1,56(m, 17 H), 1,18 (s, 9 H), 1,61 (dd, J = 9,5, 5,5 Hz, 1 H), 1,72 (dd, J = 8,1, 5,3 Hz, 1 H), 1,84 (m, 2 H), 2,38 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 4,07 (m, 1 H), 4,15 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 5,08 (m, 1 H), 5,69 (m, 2 H), 7,13 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 1 H). LC/MS m/e 851 (tiempo de retención: 1,98, procedimiento D).

Preparación de Ejemplo 30. Compuesto 29, éster terc-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-2,15-dioxo-18-(quinolin-4-iloxi)-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico



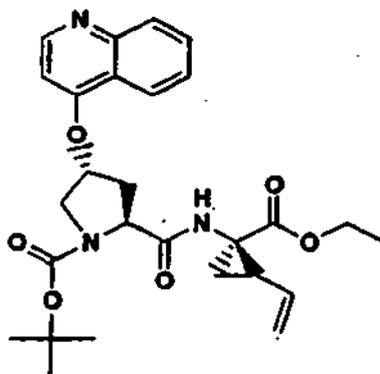
Ejemplo 30, Compuesto 29

15 Etapa 30A: Preparación de 1-terc-butil éster del ácido 4(R)-(quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1,2(S)-dicarboxílico



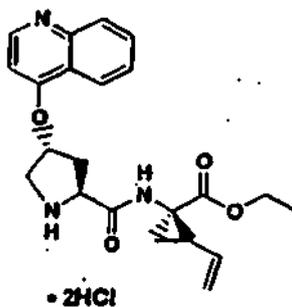
Etapa 30A) Una suspensión de Boc-L-4-hidroxi prolina [*N*-Boc(2*S*,4*R*)-hidroxiprolina] (10 g, 43,3 mmol) (CHEM-IMPEX International) en DMSO (150 ml) se enfrió en un baño de hielo durante ~3 minutos y después se añadió t-BuOK (12,1 g, 108,2 mmol). La mezcla se agitó durante unos pocos minutos hasta que se formó una masa sólida. En este momento la mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante 1,5 h para dar una solución incolora transparente. Se añadió en dos porciones aparte 1-cloroquinolina (7,7 g, 47,2 mmol) 10 min. La reacción se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción oscura se repartió entre éter (500 ml) y agua (700 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 usando 4 N HCl. El precipitado blanco resultante se filtró y después se lavó con agua (200 ml) para dar el producto del título de la Etapa 30A en forma de un sólido de color blanquecino (13 g, 84 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 1,32, 1,35 (2s, 9 H), 2,36 (m, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 4,35 (m, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 7,06 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,11 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1 H). CL-EM (Procedimiento J, tiempo de retención: 1,87 min), EM m/z (M⁺+1).

Etapa 30B: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (2*S*)-(1(*R*)-etoxicarbonil-2(*S*)-vinilciclopropilcarbamoil)-4(*R*)-(quinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxílico



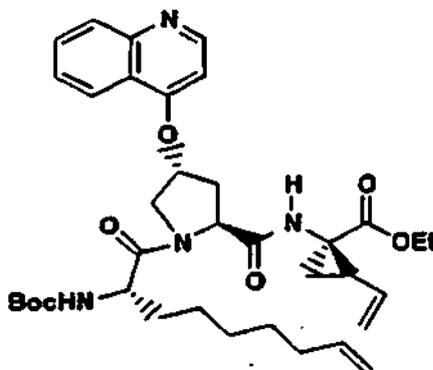
- 5 **Etapa 30B)** Una suspensión en agitación de 1-*tert*-butil éster del ácido 4(*R*)-(quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1,2(*S*)-dicarboxílico (5,0 g, 14 mmol) en una mezcla de 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml de DMF se trató secuencialmente con N-metil morfolina (3 ml, 27,3 mmol), HATU (PE biosystems) (6,3 g, 16,5 mmol) y éster etílico del ácido 1*R*,2*S*-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico clorhidrato (3,2 g, 16,7 mmol). La solución se agitó a ta en una atmósfera de N₂ durante 18 h y después se concentró al vacío para dar 10 g de un aceite de color pardo. Este aceite se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄)
- 10 y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10 % en acetato de etilo) dio 7,0 g (100 %) del producto del título de la Etapa 30B en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,44, 1,39 (2 s, 10 H), 1,79 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 2,71 (m, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 4,15 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,42 (m, 1 H), 5,11 (m, 1 H), 5,29-5,39 (m, 2 H), 5,75 (m, 1 H), 7,05 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 5,5 Hz, 1 H).
- 15 CL-EM (Procedimiento J, tiempo de retención: 2,35 min), EM m/z 496 (M⁺+1).

Etapa 30C: Preparación de éster etílico del ácido 1-[4(*R*)-(quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2(*S*)-carbonil]-1(*R*)-amino}-2(*S*)-vinil-ciclopropano-carboxílico bis clorhidrato



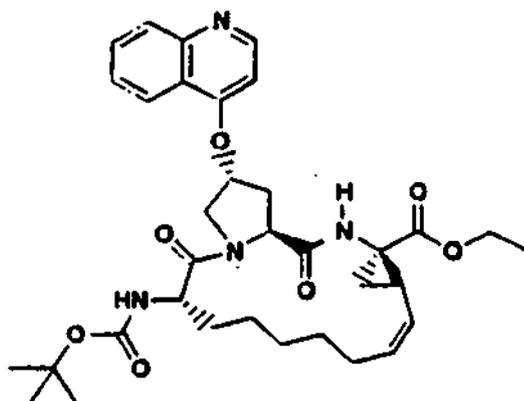
- 20 **Etapa 30C)** Una suspensión en agitación de éster *tert*-butílico del ácido (2*S*)-(1(*R*)-etoxicarbonil-2(*S*)-vinilciclopropilcarbamoil)-4(*R*)-(quinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxílico (7,0 g, 14,1 mmol) se trató con 150 ml (300 mmol) de HCl 2 N /éter (Aldrich) durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 7,0 g (94 %) del producto del título de la etapa 30C en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,52 (dd, J = 5,5 Hz, 4,0 Hz, 1 H), 1,65 (dd, J = 7,6 Hz, 6,7 Hz, 1 H), 1,83 (dd, J = 5,5 Hz, 2,7 HZ, 1 H), 2,29 (c, J = 8,8 Hz, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 3,02 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,20 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,74 (dd, J = 7,6 HZ, 2,7 Hz, 1 H), 5,17 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 5,35 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 5,81 (m, 1 H), 5,95 (m, 1 H), 7,69 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,98 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,19 (m, 2 H), 8,66 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 9,14 (d, J = 6,7 Hz, 1 H). CL-EM (Procedimiento J, tiempo de retención: 1,34 min), EM m/z 396 (M⁺+1-2HCl).
- 25

Etapa 30D: Preparación de éster etílico del ácido 1-[[1-(2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4(R)-(quinolin-4-iloxi)pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico



5 **Etapa 30D)** Una solución de ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-8-nonenoico (1,3 g, 4,79 mmol, adquirido de RSP Amino Acids) disuelta en 100 ml de diclorometano se trató secuencialmente con éster etílico del ácido 1-[[4(R)-(quinolin-4-iloxi)pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinil-ciclopropanocarboxílico bis clorhidrato (2,0 g, 4,28 mmol), N-metil morfolina (1,5 ml, 13,6 mmol) y HATU (PE biosystems) (1,92 g, 5,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de N₂ durante 16 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y tampón de pH 4 (bifalato). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar 2,2 g de el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida (metanol al 10 %/acetato de etilo) dio 2,0 g (73 %) del producto del título de la Etapa 30D en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,27 (s, 9 H), 1,21-1,45 (m, 10 H), 1,63 (dd, J = 11,29, 6,71 Hz, 2 H) 1,75 (m, 1 H) 2,04 (m, 2 H) 2,28 (c, J = 8,75 Hz, 1 H) 2,44 (m, 1 H) 2,76 (m, 1 H) 4,01-4,25 (m, 4 H) 4,55 (d, J = 12,21 Hz, 1 H) 4,67 (t, J = 8,55 Hz, 1 H) 4,93 (d, J = 10,07 Hz, 1 H) 5,00 (d, J = 15,26 Hz, 1 H) 5,12 (dd, J = 10,38, 1,83 Hz, 1 H) 5,31 (dd, J = 17,24, 1,68 Hz, 1 H) 5,51 (s, 1 H) 5,79 (m, 2 H) 7,08 (d, J = 5,49 Hz, 1 H) 7,56 (t, J = 7,32 Hz, 1 H) 7,77 (t, J = 7,48 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 8,73 (d, J = 5,19 Hz, 1 H). CL-EM (Procedimiento J, tiempo de retención: 3,06 min), EM m/z 649 (M⁺+1).

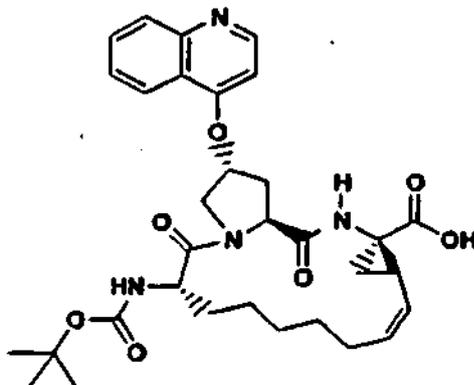
Etapa 30E: Preparación de éster etílico del ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-*cis*-[14-*tert*-Butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(quinolin-4-iloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico



20 **Etapa 30E)** Una solución de éster etílico del ácido 1-[[1-(2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4(R)-(quinolin-4-iloxi)pirrolidin-2(S)-carbonil]-1(R)-amino]-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico (1,6 g, 2,46 mmol) en 2 l de cloruro de metileno se lavó abundantemente con N₂ durante 0,5 h. Después, se añadió dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno]-[bencilideno]-rutenio (IV) (Strem) (150 mg, 0,17 mmol) se añadió y la mezcla se lavó abundantemente con N₂ durante 10 min más. La solución homogénea de color naranja claro se calentó a reflujo durante 16 h. Se añadieron 50 mg más del catalizador de Ru y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h más. Finalmente, se añadieron 50 mg más del catalizador de Ru y se continuó agitando durante 3 días a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 1,7 g de un aceite de color naranja. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo a metanol al 5 % en acetato de etilo) dio 1,1 g (68 %) del producto del título de la Etapa 30E en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD), δ 1,19 (s, 9 H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,29-1,59 (m, 7 H), 1,63 (dd, J = 8,5 Hz, 4,8 Hz, 1 H), 1,67 (dd, J = 9,5 Hz, 4,8 Hz, 1 H), 1,78-1,85 (m, 1 H), 1,92-1,99

(m, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,70 (m, 1 H), 2,85 (c, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 4,10-4,18 (m, 2 H), 4,23 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 4,79 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 5,37 (t, J = 10,1 Hz, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 5,64 (m, 1 H), 7,08 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 5,5 Hz, 1 H). (CL-EM (Procedimiento J, tiempo de retención: 2,71 min), EM m/z 621 ($M^+ + 1$)).

5 Etapa 30F. Preparación de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-cis-[14-terc-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(quinolin-4-iloxi)-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico

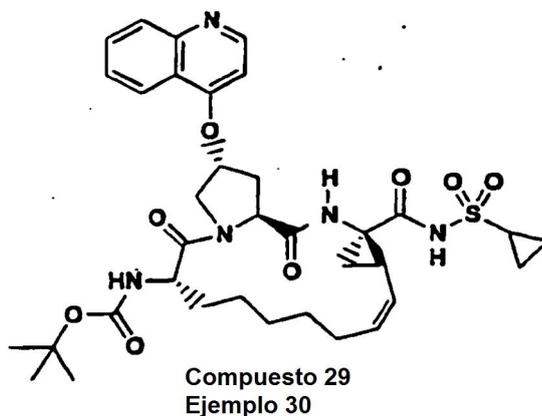


10 **Etapa 30F)** Una solución de éster etílico del ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-cis-[14-terc-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(quinolin-4-iloxi)-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (1,10 g, 1,77 mmol) se disolvió en el sistema de disolvente mixto: THF (8 ml), metanol (2 ml) y agua (4 ml). Se añadió hidróxido de litio en polvo (425 mg, 17,7 mmol). La suspensión de color amarillo claro se agitó a ta en una atmósfera de N₂ durante 16 h, y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre éter y agua. La fase de éter se descartó y la fase acuosa se trató con HCl 1 N hasta que el pH fue 4. Esta solución ácido se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el producto de la etapa 30F

15 (0,90 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,16 (s, 9 H), 1,24 (m, 1 H), 1,33-1,55 (m, 6 H), 1,61 (m, 2 H), 1,79 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 2,32 (c, J = 8,8 Hz, 1 H), 2,58 (m, 2 H), 2,68 (m, 1 H), 4,05 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 4,22 (m, 1 H), 4,64 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 5,36 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,61 (m, 1 H), 7,07 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,73 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,70 (d, J = 5,5 Hz, 1 H). CL-EM (Procedimiento J, tiempo de retención: 2,54 min), EM m/z 593 ($M^+ + 1$).

20

Etapa 30G: Preparación del Compuesto 29 del Ejemplo 30. éster *tert*-butílico del ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-cis-[4-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-2,15-dioxo-18-(quinolin-4-iloxi)-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]-carbámico

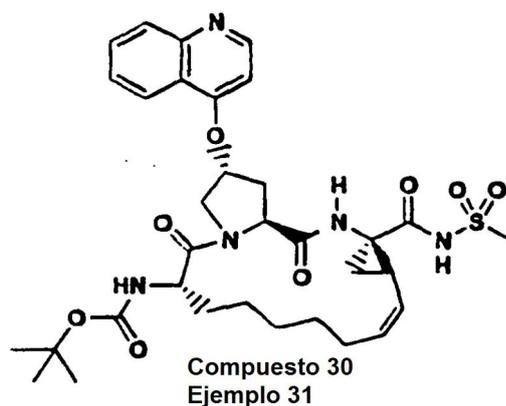


25 **Etapa 30G)** A una solución de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-7-cis-14-terc-Butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(quinolin-4-iloxi)-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) disuelta en 3 ml de THF se le añadió CDI (38 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se enfrió a ta y se trató secuencialmente con ciclopropilsulfonamida (29 mg, 0,24 mmol) y DBU (36 mg, 0,24 mmol). Después de agitar durante 24 h a ta, el THF se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se repartió entre acetato de etilo y tampón de pH 4. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10 %/cloruro de metileno) dio 50 mg (42 %) del producto del título, Compuesto 29 del Ejemplo

30

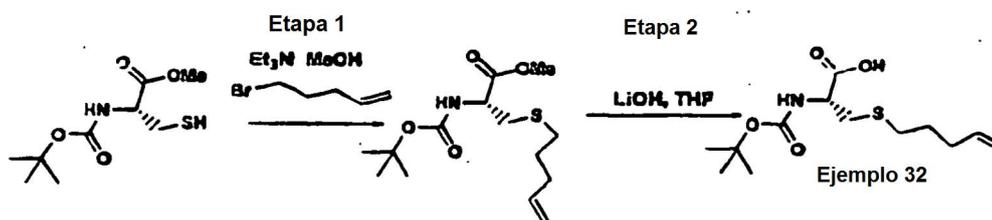
30, éster *tert*-butilico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*, 18*R*)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-18-(quinolin-4-iloxi)-3,16-diazatriciclo [14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico en forma de un polvo de color blanco: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,01 (m, 1 H), 1,18 (s, 9 H), 1,07-1,60 (m, 10 H), 1,65 (dd, J = 9,5 Hz, 5,2 Hz, 1 H), 1,76 (dd, J = 8,2 Hz, 5,5 Hz, 1 H), 1,86 (m, 2 H), 2,40 (m, 1H), 2,58 (m, 1 H), 2,68 (m, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 4,07 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 4,68 (dd, J = 7,3 Hz, 1,81 Hz, 1 H), 4,85 (m, 1H), 5,14 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 5,70 (m, 1 H), 6,68 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 5,5 Hz, 1 H). CL-EM (Procedimiento A, tiempo de retención: 2,58 min), EM m/z 696 (M⁺+1).

Ejemplo 31. Preparación del Compuesto 30, éster *tert*-butilico del ácido (1*S*,9*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-(4-metanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-18-(quinolin-4-iloxi)-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il)-carbámico



Se hicieron reaccionar ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-[14-*tert*-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(quinolin-4-iloxi)-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico, el producto de la Etapa F en el Ejemplo 30 (50 mg, 0,075 mmol) de una manera análoga con metanosulfonamida (12 mg, 0,12 mmol) como se ha descrito antes en el ejemplo anterior para dar 10 mg (20 %) de éster *tert*-butilico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-[4-metanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-18-(quinolin-4-iloxi)-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (s, 9 H), 1,22-1,94 (m, 11 H), 2,27 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,67 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 4,05 (m, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 4,61 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,73 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,96-5,02 (m, 2 H), 5,35 (s, 1 H), 5,71 (c, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,93 (s a, 1 H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 5,5 Hz, 1 H). CL-EM (Procedimiento A, tiempo de retención: 2,43 min), EM m/z 670 (M⁺+1).

Preparación de Ejemplo 32, éster metílico del ácido 2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-3-pentenilsulfanilpropiónico (Ejemplo 32) para su uso en el Ejemplo 33.

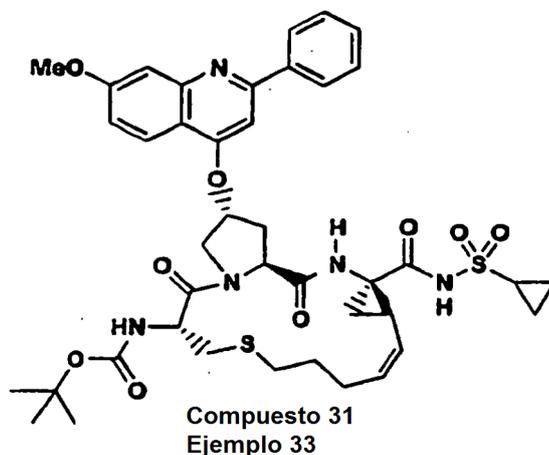


Etapa 1: A una solución de éster metílico de *N*-Boc-cisteína (3,36 g, 0,014 mol) en metanol (166 ml) a TA se le añadieron trietilamina (10,8 ml) y 1-bromopent-4-eno (3,19 g, 21 mmol, 1,5 equivalentes) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró al vacío y la mezcla residual resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida (gradiente de hexano, acetato de etilo) para proporcionar 1,76 g (41 %) el tioéter deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 1,64 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,51 (m, 1H), 4,95-5,03 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 5,80 (1H, m). CL-EM (Procedimiento H, con la excepción de que el tiempo de gradiente fue de 3 min y de que el caudal fue 4 ml/min, tiempo de retención: 2,29 min), EM m/z 304 (M⁺+1).

Etapa 2: El producto tioéter de la etapa 1 (9,51 g, 31,4 mmol) se añadió a una mezcla de LiOH 1 M en agua (200 ml) y THF (200 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se acidificó usando ácido clorhídrico 1 N y la mezcla resultante se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar el

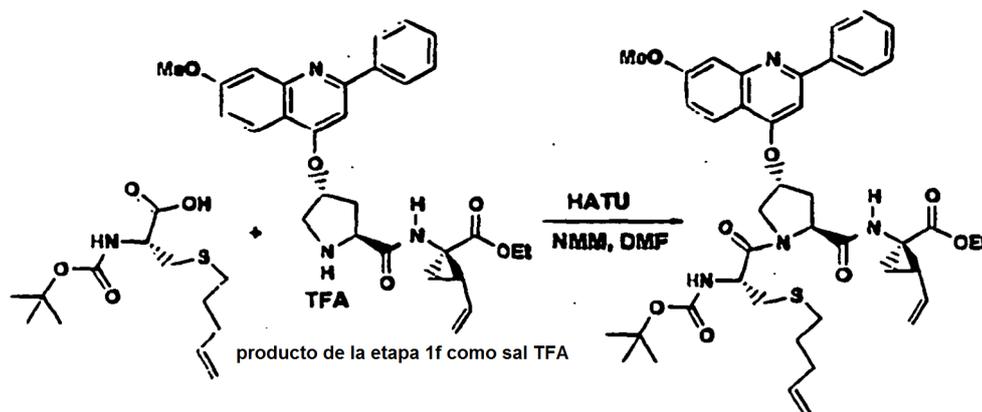
ácido deseado que se usó como tal en la siguiente reacción.

Preparación de Ejemplo 33. Compuesto 31, éster *tert*-butilico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-12-tia-3,1,6-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]-carbámico.



5

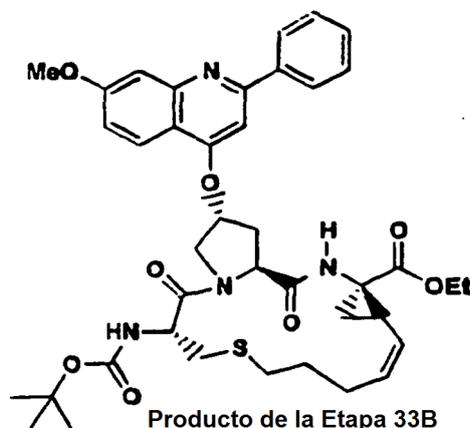
Etapa 33A. Preparación de éster etílico del ácido 1-([1-(2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-3-pent-4-enilsulfanilpropionil)-4(*R*)-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-2(*S*)-carbonil]-1(*R*)-amino)-2(*S*)-vinilciclopropanocarboxílico.



Etapa 33A) Nota: el producto de la Etapa 1f, éster etílico del ácido (1-([4-(7-Metoxi-2-fenilquinolin-4(*R*)-iloxi)pirrolidin-2(*S*)-carbonil]-1(*R*)-amino)-2(*S*)-vinilciclopropanocarboxílico se usó como material de partida para la preparación de Compuesto 31. El ácido carboxílico (282 mg, 976 μ mol) del ejemplo 32 se añadió a una solución de DMF que contenía HATU (445 mg, 1,17 mmol, 1,2 equiv.), NMM (375 μ l, 3,42 mmol, 3,5 equiv.) y la sal TFA del producto la etapa 1f (600 mg, 976 μ mol, 1 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se inactivó mediante la adición de tampón de pH 4 y la mezcla resultante se extrajo (3 x) con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La mezcla del producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano, acetato de etilo) para proporcionar el producto de la Etapa 33A (753 mg, 84 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,20-1,25 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,54-1,68 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 3H), 2,55-2,64 (m, 2H), 2,73-2,97 (m, 3H), 4,08-4,15 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,90-5,04 (m, 3H), 5,10 (m, 1H), 5,27-5,44 (m, 3H), 5,68-5,82 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,42-7,59 (m, 4H), 7,92-8,19 (m, 3H).

20

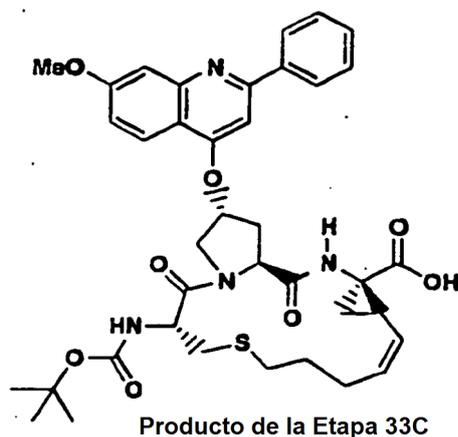
Etapa 33B. Preparación de éster etílico del ácido 14-*terc*-butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-12-tia-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico



5 **Etapa 33B)** El producto de éster tripéptido de la etapa 33A (390 mg, 505 μ mol) se disolvió en dicloroetano desgasificado (purgado con nitrógeno) (145 ml). Se añadió dicloruro de triclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno]-rutenio (IV) (Strem) (45 mg, 53 μ mol), la mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 5 h. En ese momento, se añadió catalizador de rutenio adicional (45 mg, 53 μ mol) se añadió a la mezcla de reacción y el calentamiento se mantuvo durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos, acetato de etilo) para proporcionar 159,4 mg (42 %) del producto de ciclación de metátesis de la olefina deseada de la Etapa 33B. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,50-1,75 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,21-2,45 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 3H), 4,12-4,25 (m, 3H), 4,85 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 5,37-5,42 (m, 2H), 5,5 (m, 1H), 5,6 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,40-7,58 (m, 4H), 8,00-8,10 (m, 3H).

10
15). CL-EM (Procedimiento H, con la excepción de que el tiempo de gradiente fue 2 min, el caudal fue 5 ml/min y el tiempo de retención: 1,55 min), EM m/z 745(M⁺+1).

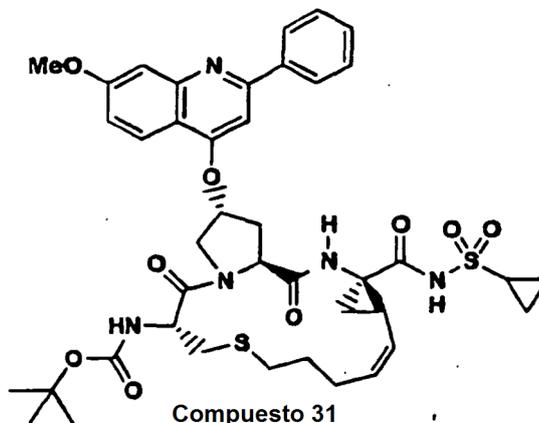
Etapa 33C. Preparación de (1*S*',4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-14-*terc*-Butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-12-tia-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico



20 **Etapa 33C)** El producto de éster de tripéptido macrocíclico de la etapa 33B (149,8 mg, 201 μ mol) se disolvió en una mezcla de THF (4,1 ml), MeOH (1,9 ml), H₂O (0,45 ml) que contenía LiOH (97 mg, 4,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl acuoso (0,1 N) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla de producto en bruto que se purificó usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo, después MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ como eluyente) para proporcionar el ácido carboxílico macrocíclico deseado (109,3 mg, 76 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,1 (m, 1H), 1,16 (s, 9H), 1,36 (m, 1H), 1,41-1,55 (m, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,25-4,55 (m, 2H), 5,42-5,70 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,32-7,62 (m, 3H), 7,75 (m, 1), 8,04 (m, 1H), 8,24-8,30 (m, 2H), 8,50 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento H, con la excepción del que el tiempo de gradiente fue 2 min y el caudal fue 5 ml/min, tiempo de retención: 1,48 min), EM m/z 717(M⁺+1).

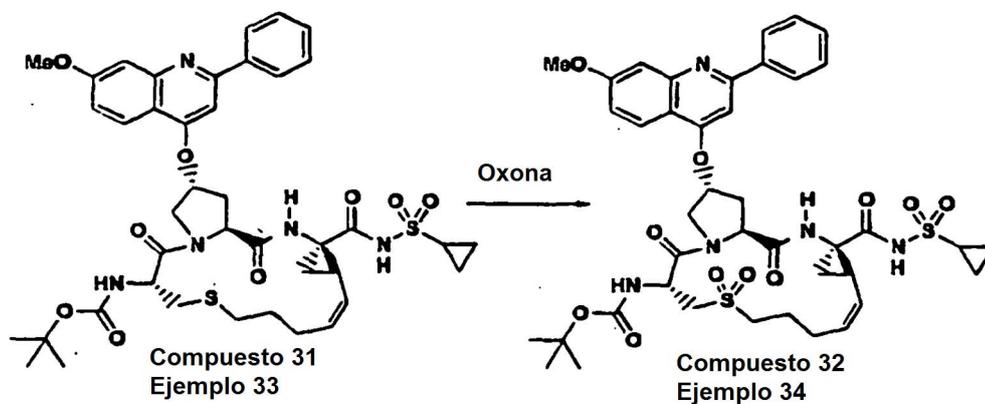
25
30

Etapa 33D. Preparación de Ejemplo 33, Compuesto 31, éster *tert*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-12-tia-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]-carbámico



5 **Etapa 33D)** El producto de ácido macrociclo de la etapa 33C (77,9 mg, 109 μ mol, 1 equiv.) se disolvió en THF (770 μ l) y se añadió CDI (21,1 mg, 130 μ mol, 1,2 equiv.). Después, la mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron ciclopropilsulfonamida (15,5 mg, 128 μ mol, 1,2 equiv.) y DBU (18,7 μ l, 125 μ mol, 1,2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis CL/EM indicó que la mezcla de producto consistía en una mezcla de material de partida y producto deseado. La mezcla resultante se repartió entre cloruro de metileno y HCl acuoso 1 N, seguido de retro extracción de la fase acuosa. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. Después, la mezcla de material de partida y producto deseado se sometió de nuevo a las condiciones de reacción descritas anteriormente usando cantidades de reactivos idénticas. Después de la duración de la reacción, la mezcla de reacción se trató como anteriormente y después se purificó adicionalmente por cromatografía (columna Biotage 12M, acetato de etilo al 75 %/hexano) para proporcionar la sulfonamida de macrociclo deseada, Ejemplo 33, Compuesto 31, éster *tert*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-12-tia-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]-carbámico (30,6 mg, 34 %). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 0,90-1,50 (m, 7H), 1,24 (2, 9H), 1,55 (m, 1H), 2,60-2,67 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,30-2,47 (m, 2H), 2,5-2,9 (m, 7H), 3,8 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,35-4,41 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,48-5,68 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,49-7,60 (m, 3H), 8,03-8,15 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento H, con la excepción de que el tiempo de gradiente fue 2 min, el caudal fue 5 ml/min y el tiempo de retención: 1,48 min), EM m/z 820(M⁺+1).

25 Ejemplo 34. Preparación del Compuesto 32, éster *tert*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,12,12,15-tetraoxo-12,16-tia-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico



30 **Oxona Etapa)** A una solución del Compuesto 31 (9,5 mg, 11,6 μ mol) en metanol (0,276 ml) se le añadió un tampón de pH 7 (0,093 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió Oxona (21 mg, 34,8 μ mol, 3 equiv.) y la reacción se equilibró a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el producto en bruto se purificó por TLC preparativa (eluyente Hexano: acetato de etilo,

- 5 1:3), proporcionando el producto deseado, Ejemplo 34, Compuesto 32, éster *tert*-butílico del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-7-*cis*-[4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,12,12,15-tetraoxo-12,16-tia-3,16-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-14-il]carbámico (9,8 mg, 32 %). RMN ¹H (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,74-0,94 (m, 3H), 1,0-1,08 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,22-1,33 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,82-2,89 (m, 2H), 3,65-3,78 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,38-4,45 (m, 2H), 4,75-4,99 (m, 3H), 5,48-5,62 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,46-7,58 (m, 3H), 8,06-8,18 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento H, con la excepción de que el tiempo de gradiente fue 2 min, el caudal fue 5 ml/min y el tiempo de retención: 1,29 min), EM m/z 852 (M⁺+1).

Ejemplo 35

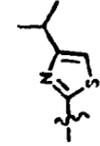
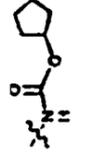
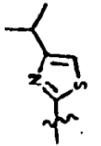
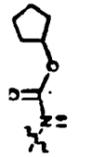
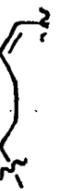
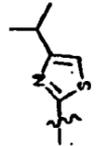
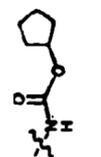
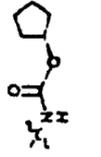
- 10 Preparación de los Compuestos Definidos en la Tabla 1 y Tabla 2 del Ejemplo 37

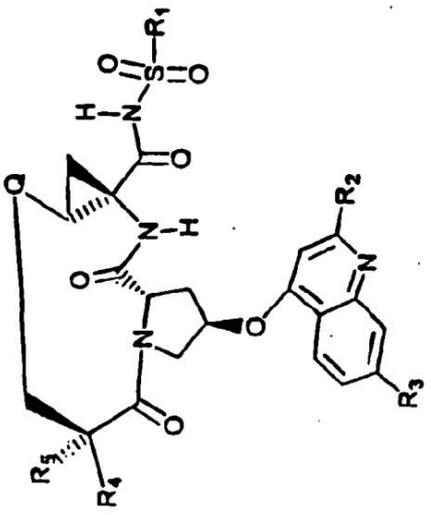
- 15 Cada uno de los Compuestos que se muestran en la Tabla 1 y Tabla 2 del Ejemplo 35 son acil sulfonamidas de tripéptido. Cada uno de estos compuestos puede prepararse a partir del ácido carboxílico correspondiente en un procedimiento de acoplamiento de sulfonamida que convierte el ácido carboxílico en dicha acil sulfonamida. Se encuentran Ejemplos de este procedimiento en la presente solicitud, en la síntesis de los Compuestos 1 a 34. Los ácidos carboxílicos que se usan como materiales de partida para la formación de las acil sulfonamidas que se muestran en la Tabla 1 pueden prepararse (para un ejemplo, véanse las etapas 9a-9i del Ejemplo 9 para la preparación del ácido carboxílico de la etapa 9i) por los procedimientos descritos en la presente solicitud y también de los contenidos de la Solicitud Internacional PCT/CA00/00353 (Nº de Publicación, WO 00/59929).

(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
39						
40						
41						
42						

(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
43			-CH ₂ -OMe	-CH ₂ -H		
44			-CH ₂ -OMe	-CH ₂ -H		
45			-CH ₂ -OMe	-CH ₂ -H		
46			-CH ₂ -OMe	-CH ₂ -H		



(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q	
47							
48							
49							
50							

(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
51						
52						
53						
54						

(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
55						
56						
57						
58						

(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
59						
60						
61						
62						

(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
63						
69						
65						
70						

(cont.)

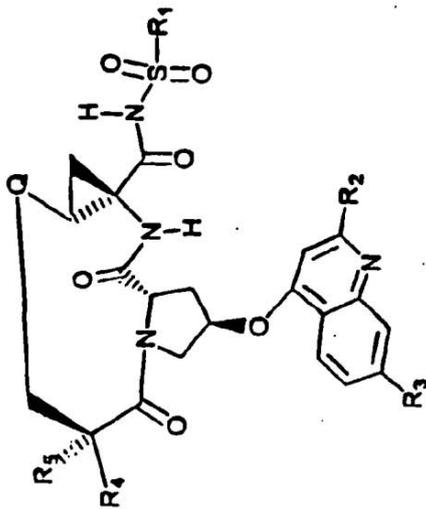
Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₄	Q
71						
72						
73						
74						

(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
75						
76						
81						
82						

(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
92						
93						
94						
95						



(cont.)

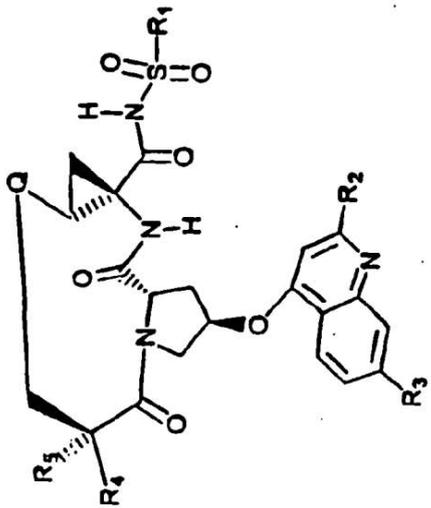
Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
96						
97						
98						
103						

(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
104						
105						
106						
107						

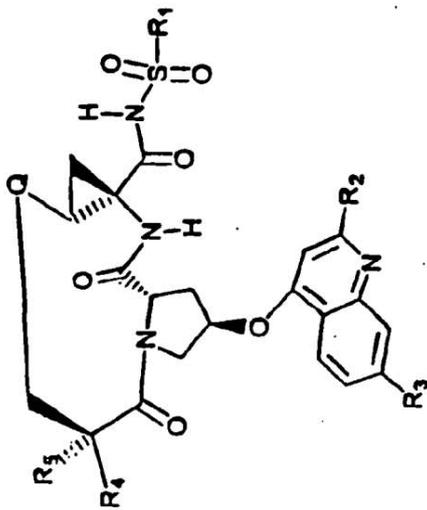
(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
108						
109						
114						
115						



(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	Q
116						
117						
118						
119						



(cont.)

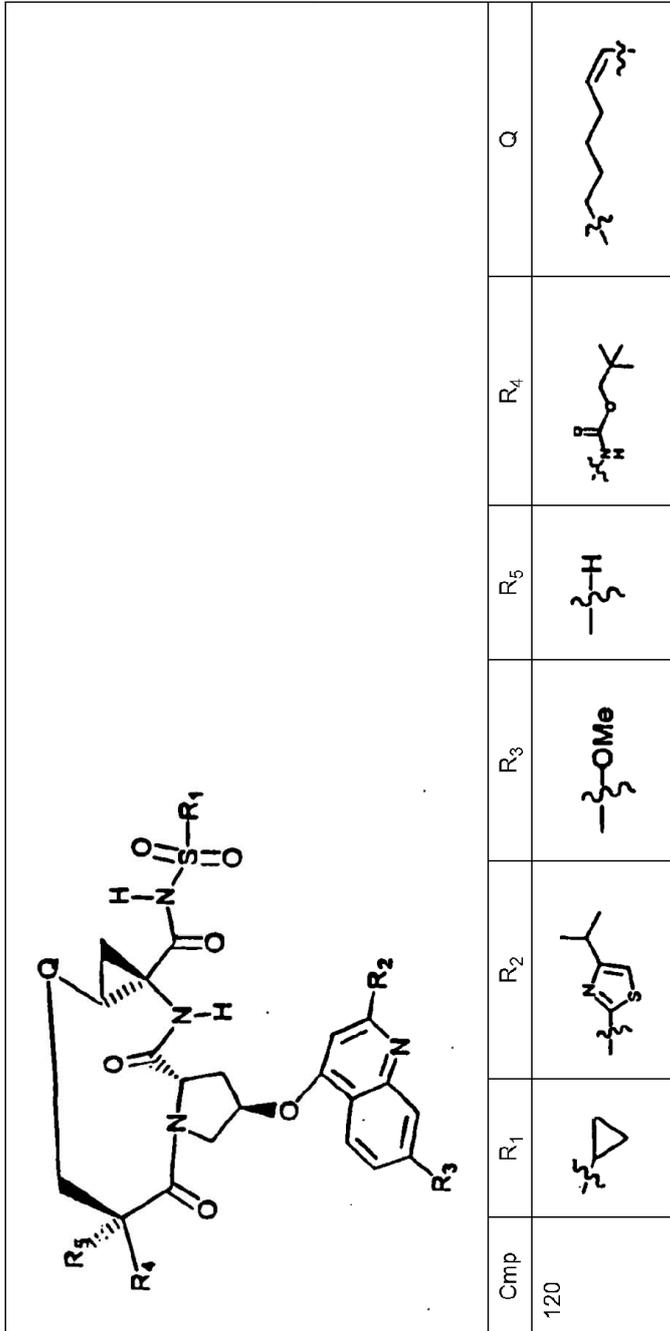
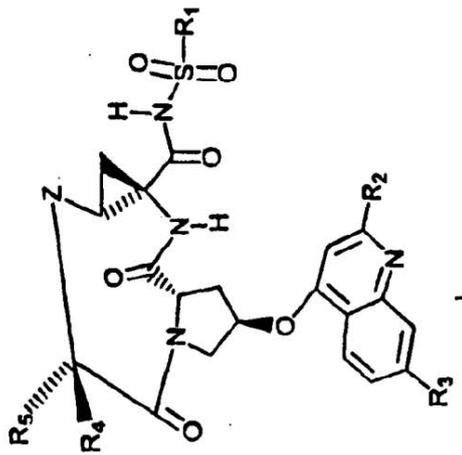


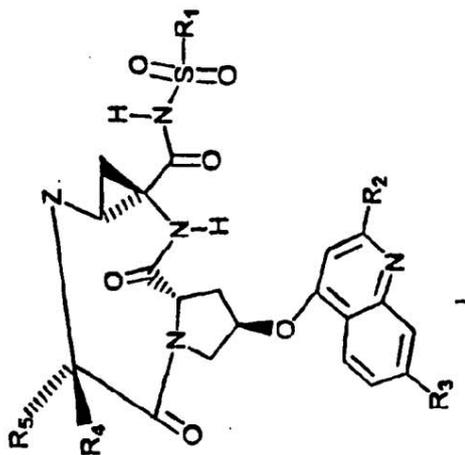
Tabla 2 del Ejemplo 35

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	
206						
207						
208						
209						



(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	
212						
213						
214						
215						

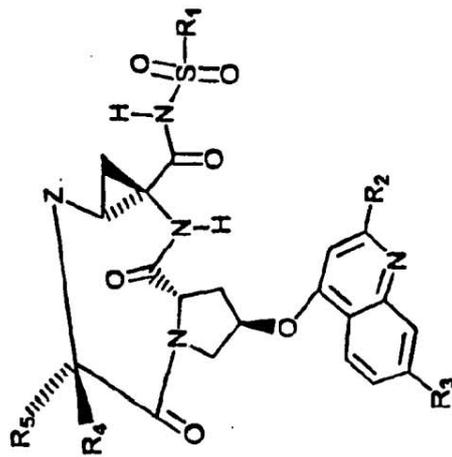


(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₄	
216						
217						
219						
330						

(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	
331						
333						
334						
336						

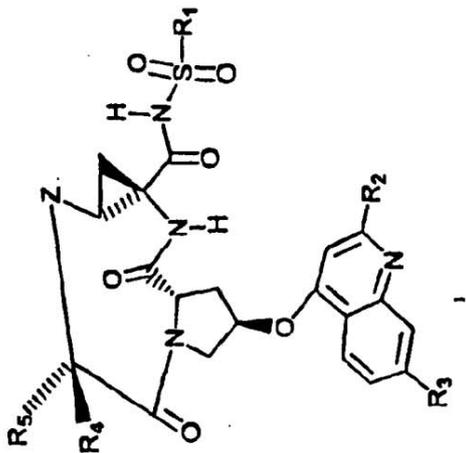


(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₄	
337						
338						
340						
390						

(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₄	
391						
393						
394						
396						

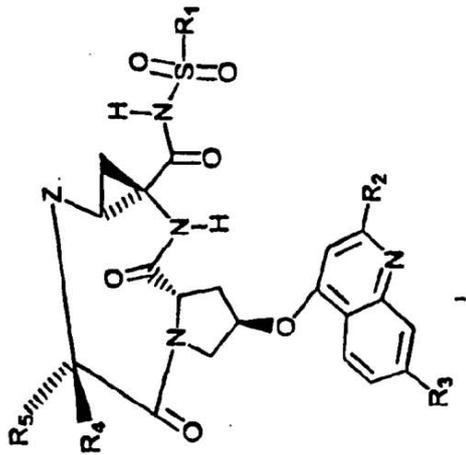


(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	
397						
398						
400						
420						

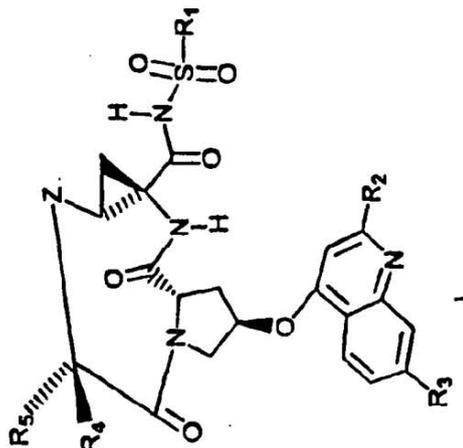
(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	
421						
423						
424						
426						



(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	R ₆
427						
428						
430						
435						



(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	
436						
437						
438						
439						

(cont.)

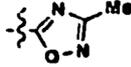
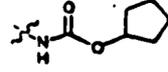
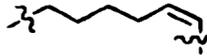
Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₄		
440							
441							
442							
443							

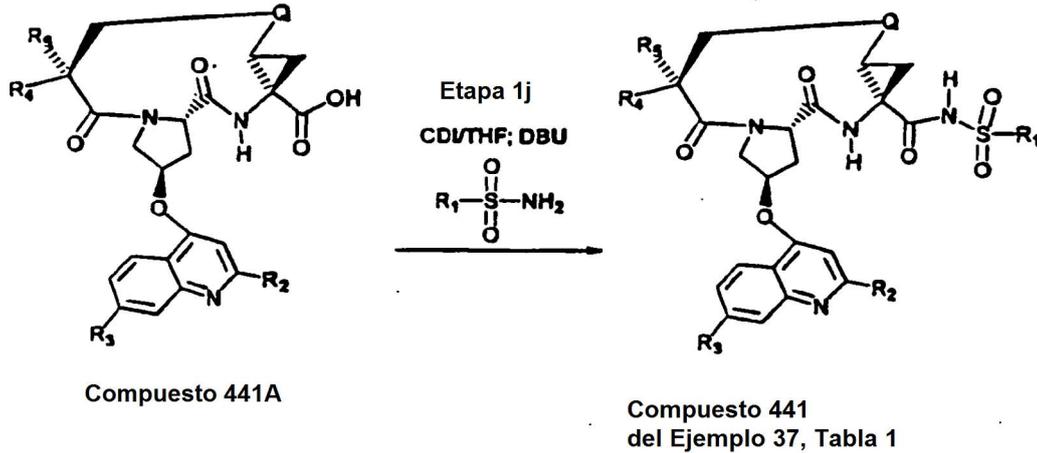
(cont.)

Cmp	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₄	
444						
445						
447						

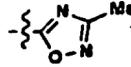
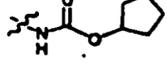
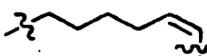
Preparación del Compuesto 441

Un ejemplo no limitante del procedimiento de acoplamiento anterior se muestra para la preparación del compuesto 441 (en el que

5 $R_1 =$ , $R_2 =$ , $R_3 = OMe$, $R_4 = H$, $R_5 =$ , $Q =$ ). El material de partida, ácido carboxílico, Compuesto 441A como se describe en el la Solicitud Internacional PCT/CA00/00353 (Nº de Publicación, WO 00/59929) o Ejemplo 9 en el presente documento.



En la etapa de acoplamiento de sulfonamida, un ácido carboxílico de tripéptido, por ejemplo 441A (en el que $R_1 =$

10 $-\text{cyclopropyl}$, $R_2 =$ , $R_3 = OMe$, $R_5 = H$, $R_4 =$ , $Q =$ ) se disuelve en un disolvente adecuado, como por ejemplo THF o dicloroetano, en una atmósfera inerte, por ejemplo argón o nitrógeno. Después se añade un reactivo de acoplamiento adecuado. Un ejemplo no limitante de un reactivo de acoplamiento es carbonildiimidazol. Después, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min y después se calentó a reflujo durante un periodo de 30 min. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió una sulfonamida. En el presente ejemplo se añadió ciclopropilsulfonamida en una porción, seguido de la adición de una base. Un ejemplo de una base usada en la transformación es DBU. La reacción resultante se agitó durante 24 h, después de los cual se sometió a un procedimiento de tratamiento. Este procedimiento de tratamiento puede implicar diluir en primer lugar la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, después lavar la mezcla resultante con una solución acuosa como, por ejemplo, una solución acuosa tamponada a un pH de cuatro. Después, la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. Después, el extracto orgánico se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto puede purificarse usando practicas convencionales, tales como, pero sin limitación, cromatografía ultrarrápida, cromatografía preparativa de capa fina (TLC) o cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto de acilsulfonamida deseado 441.

Ejemplo 36

25 Estudios Biológicos

Ensayo peptídico de FRET de complejo de proteasa NS3/4A de VHC recombinante

El fin de este ensayo *in vitro* fue medir la inhibición de los complejos de proteasa NS3 de VHC, derivados de las cepas BMS, H77C o J4L6S, como se describe posteriormente, por compuestos de la presente invención. Este ensayo proporciona una indicación de cuan efectivos serían los compuestos de la presente invención en la inhibición de la actividad proteolítica de VHC.

Se obtuvo suero de un paciente infectado por VHC del Dr. T. Wright, Hospital de San Francisco. Se construyó un molde de ADNc (ácido desoxirribonucleico complementario) de longitud completa obtenido por ingeniería genética del genoma de VHC (cepa BMS) a partir de fragmentos de ADN obtenidos por PCR de transcripción inversa (RT-PCR) de ARN de suero (ácido ribonucleico) y usando cebadores seleccionados basándose en la homología entre otras cepas de genotipo 1a. A partir de la determinación de la secuencia genómica completa, se asignó un genotipo 1a al aislado de VHC de acuerdo con la clasificación de Simmonds y col. (Véase P Simmonds, KA Rose, S Graham,

SW Chan, F McOmish, BC Dow, EAFollett, PLYap y H Marsden, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993)). Se mostró que la secuencia de aminoácidos de la región no estructural, NS2-5B, era >97 % idéntica al genotipo 1a de VHC (H77c) y 87 % idéntica al genotipo 1b (J4L6S). Los clones infecciosos, H77C (genotipo 1a) y J4L6S (genotipo 1b) se obtuvieron de R. Purcell (NIH) y las secuencias están publicadas en Genbank (AAB67036, véase Yanagi, M., Purcell, R. H., Emerson, S. U. y Bukh, J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94(16), 8738-8743 (1997); AF054247, véase Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S. U., Purcell, R. H. y Bukh, J, Virology 244 (1), 161-172. (1998)).

Las cepas BMS, H77C y J4L6S se usaron para producción de complejos de proteasa NS3/4A recombinante. Se manipuló el ADN que codifica el complejo de proteasa NS3/4A de VHC recombinante (aminoácidos 1027 a 1711) para estas cepas como se describe en P. Gallinari y col. (véase Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry. 38(17): 5620-32, (1999)). Brevemente, se añadió una cola solubilizante de tres lisinas en el extremo 3' de la región codificante de NS4A. La cisteína en la posición P1 del sitio de escisión de NS4A-NS4B (aminoácido 1711) se cambió a una glicina para evitar la escisión proteolítica del marcador de lisina. Además, se introdujo una mutación de cisteína a serina por PCR en la posición aminoacídica 1454 para evitar la escisión autolítica en el dominio de helicasa NS3. El fragmento de ADN variante se clonó en el vector de expresión bacteriana pET21b (Novagen) y se expresó el complejo NS3/4A en la cepa de *Escherichia coli* BL21 (DE3) (Invitrogen) siguiendo el protocolo descrito por P. Gallinari y col. (véase Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J Virol. 72(8): 6758-69 (1998)) con modificaciones. Brevemente, se indujo la expresión de NS3/4A con isopropil β -D-1-tiogalactopiranosido (IPTG) 0,5 mM durante 22 horas a 20 °C. Una fermentación típica (10 l) produjo aproximadamente 80 g de pasta celular húmeda. Las células se resuspendieron en tampón de lisis (10 ml/g) que consistía en ácido N-(2-Hidroxietil)Piperazin-N'-(2-Etanosulfónico) (HEPES), 25 mM, pH 7,5, glicerol al 20 %, Cloruro sódico 500 mM (NaCl), Triton-X100 0,5 %, lisozima 1 μ g/ml, Cloruro Magnésico 5 mM (MgCl₂), Dnasal 1 μ g/ml, β -Mercaptoetanol (β ME) 5 mM, inhibidor de Proteasa – ácido Etilendiamin Tetracético (EDTA) libre (Roche), se homogeneizaron y se incubaron durante 20 minutos a 4 °C. El homogeneizado se sometió a ultrasonidos y se clarificó por ultracentrifugación a 235000 g durante 1 h a 4 °C. Se añadió imidazol al sobrenadante a una concentración final de 15 mM y el pH se ajustó a 8,0. El extracto de proteína en bruto se cargó en una columna de ácido níquel-nitrilotriacético (Ni-NTA) preequilibrada con tampón B (HEPES 25 mM, pH 8,0, glicerol 20 %, NaCl 500mM, Tritón-X100 0,5 %, imidazol 15 mM, β ME 5 mM). La muestra se cargó a un caudal de 1 ml/minuto. La columna se lavó con 15 volúmenes de columna de tampón C (el mismo que el tampón B excepto con Triton-X100 0,2 %). La proteína se eluyó con 5 volúmenes de columna de tampón D (el mismo que tampón C excepto con imidazol 200 mM).

Las fracciones que contenían complejo de proteasa NS3/4A se agruparon y cargaron en una columna de desalación Superdex-S200 pre-equilibrada con tampón D (HEPES 25 mM, pH 7,5, glicerol al 20 %, NaCl 300 mM, Triton-X100 0,2 %, β ME 10 mM). La muestra se cargó a un caudal de 1 ml/min. Las fracciones que contenían complejo de proteasa NS3/4A se agruparon y se concentraron a aproximadamente 0,5 mg/ml. Se consideró que la pureza de los complejos de proteasa NS3/4A, derivados de las cepas BMS, H77C y J4L6S, era mayor del 90 % por SDS-PAGE y análisis de espectrometría de masas.

La enzima se almacenó a -80 °C, se descongeló en hielo y se diluyó antes de su uso en tampón de ensayo. El sustrato usado para el ensayo de proteasa de NS3/4A fue RET S1 (Sustrato de Depsipéptido de Transferencia de Energía de Resonancia; AnaSpec, Inc. cat. N° 22991) (péptido FRET), descrito por Taliani y col. en Anal. Biochem. 240(2): 60-67 (1996). La secuencia de este péptido está ligeramente basada en el sitio de escisión natural de NS4A/NS4B excepto que hay un engarce de éster en lugar de un enlace amina en el sitio de escisión. El sustrato peptídico se incubó con uno de los tres complejos de NS3/4A recombinantes, en ausencia o presencia de un compuesto de la presente invención y la formación de producto de reacción fluorescente se siguió en tiempo real usando un Cytofluor Series 4000.

Los reactivos fueron como sigue: se obtuvieron HEPES y Glicerol (Ultrapuro) de GIBCO-BRL. Se obtuvieron Dimetil Sulfóxido (DMSO) y albúmina de suero bovino (BSA) de Sigma. Se obtuvo β -Mercaptoetanol de Bio Rad: Tampón de ensayo: HEPES 50 mM, pH 7,5; NaCl 0,15 M; Tritón 0,1 %, Glicerol 15 %; β ME 10 mM. Sustrato: concentración final 2 mM (a partir de una solución madre 2 mM en DMSO almacenada a -20 °C). NS3/4A de VHC tipo 1a (1b), concentración final 2-3 nM (a partir de una solución madre 5 μ M en HEPES 25 mM, pH 7,5, glicerol 20 %, NaCl 300 mM, Tritón-X100 0,2 %, β ME 10 mM). Para compuestos con potencias que se acercan al límite del ensayo, el ensayo se hizo más sensible añadiendo BSA 50 μ g/ml al tampón de ensayo y reduciendo la concentración final de proteasa a 300 pM.

El ensayo se realizó en una placa negra de poliestireno de 96 pocillos de Falcon. Cada pocillo contenía 25 μ l de complejo de proteasa NS3/4A en tampón de ensayo, 50 μ l de un compuesto de la presente invención en tampón de ensayo/DMSO 10 % y 25 μ l de sustrato en tampón de ensayo. También se preparó un control (sin compuesto) en la misma placa de ensayo. El complejo enzimático se mezcló con el compuesto o solución control durante 1 minuto antes de iniciar la reacción enzimática mediante la adición de sustrato. La placa de ensayo se leyó inmediatamente usando el Cytofluor Series 4000 (Perspective Biosystems). El instrumento se ajustó para leer una emisión de 340 nm y excitación de 490 nm a 25 °C. Las reacciones se siguieron generalmente durante aproximadamente 15 minutos.

El porcentaje de inhibición se calculó con la siguiente ecuación:

$$100 - [(\delta F_{inh}/\delta F_{con}) \times 100]$$

en la que δF es el cambio en fluorescencia a lo largo del intervalo lineal de la curva. Se aplicó un ajuste de curva no lineal a los datos de inhibición-concentración y se calculó la concentración eficaz al 50 % (CI_{50}) mediante el uso de software Excel X1-fit usando la ecuación, $y=A+(B-A) / (1+((C/x)^D))$.

- 5 Se descubrió que todos los compuestos ensayados tenían CI_{50} de 9 μM o menos. Además, se descubrió que los compuestos de la presente invención, que se ensayaron frente a más de un tipo de complejo de NS3/4A tenían propiedades inhibitorias similares aunque los compuestos demostraron uniformemente mayor potencia frente a las cepas 1b en comparación con las cepas 1a.

Ensayos de especificidad

- 10 Los ensayos de especificidad se realizaron para demostrar la selectividad de los compuestos de la presente invención en la inhibición de proteasa NS3/4A de VHC en comparación con otras serina o cisteína proteasas.

Las especificidades de compuestos de la presente invención se determinaron frente a una diversidad de serina proteasas: elastasa de neutrófilos humanos (HNE), elastasa pancreática porcina (PPE) y quimiotripsina pancreática humana y una cisteína proteasa: catepsina de hígado humano B. En todos los casos se usó un protocolo de formato de placa de 96 pocillos usando sustrato colorimétrico de p-nitroanilina (pNA) para cada enzima como se ha descrito previamente (Patente de Estados Unidos 6.323.180) con algunas modificaciones a los ensayos de serina proteasa. Todas las enzimas se obtuvieron de Sigma mientras que los sustratos fueron de Bachem.

- 15 Cada ensayo incluyó una preincubación con inhibidor de enzima de 2 h a TA seguido de adición de sustrato e hidrólisis a aproximadamente 30 % de conversión según se midió en un lector de microplacas Spectramax Pro. Las concentraciones de los compuestos variaron de 100 a 0,4 μM dependiendo de su potencia.

Las condiciones finales para cada ensayo fueron como sigue:

Clorhidato de Tris(hidroxi metil)aminometano (Tris-HCl) 50 mM, pH 8, Sulfato Sódico (Na_2SO_4) 0,5 M, NaCl 50 mM, EDTA 0,1 mM, DMSO 3 %, Tween-20 0,01 % con: succ-AAA-pNA 133 μM y HNE 20 nM o PPE 8 nM; succ-AAPF-pNA 100 μM y Quimiotripsina 250 pM.

- 25 $NaHPO_4$ (Hidrógeno Fosfato Sódico) 100 mM pH 6, EDTA 0,1 mM, DMSO 3 %, TCEP (clorhidato de Tris(2-carboxietil) fosfina) 1 mM, Tween-20 0,01 %, Z-FR-pNA 30 μM y Catepsina B 5 nM (reserva de enzima activada en tampón que contiene TCEP 20 mM antes de su uso).

El porcentaje de inhibición se calculó usando la fórmula:

$$[1 - ((UV_{inh} - UV_{blanco}) / (UV_{ctl} - UV_{blanco}))] \times 100$$

- 30 Se aplicó un ajuste de curva no lineal a los datos de concentración-inhibición y se calculó la concentración eficaz al 50 % (CI_{50}) mediante el uso de software Excel X1-fit.

Ensayo basado en Células del Replicón de VHC

- 35 Se estableció un sistema celular completo de replicón de VHC como se describe en Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R., Science 285(5424): 110-3 (1999). Este sistema permitió a los inventores evaluar los efectos de sus compuestos de proteasa de VHC en la replicación de ARN de VHC. Brevemente, usando la secuencia de cepa 1B de VHC descrita en el artículo de Lohmann (número de Acceso: AJ238799), se generó un ADNc de VHC que codificaba el sitio de entrada de ribosoma interno 5' (IRES), el gen de resistencia a neomicina, el IRES de VEMC (virus de encefalomiocarditis) y las proteínas no estructurales del VHC, NS3-NS5B y la región no traducida 3' (NTR). Se transfectaron transcritos *in vitro* del ADNc a la línea celular de hepatoma humano, Huh7. La selección de células que expresaban constitutivamente el replicón de VHC se consiguió en presencia del marcador seleccionable, neomicina (G418). Las líneas celulares resultantes se caracterizaron con respecto a producción de ARN de hebra positiva y negativa y producción de proteínas a lo largo del tiempo.

- 45 Se cultivaron células Huh7, que expresaban de forma constitutiva el replicón de VHC en medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero de ternero Fetal (FCS) 10 % y G418 1mg/ml (Gibco-BRL). Las células se sembraron la noche antes ($1,5 \times 10^4$ células/pocillo) en placas estériles de cultivo tisular de 96 pocillos. Se prepararon controles sin compuesto y con compuesto en DMEM que contenía FCS 4 %, Penicilina / Estreptomocina 1:100, L-glutamina 1:100 y DMSO 5 % en la placa de dilución (concentración final de DMSO del 0,5 % en el ensayo). Se añadieron mezclas de Compuesto / DMSO a las células y se incubaron durante 4 días a 37 °C. Después de 4 días, las placas se aclararon exhaustivamente con solución Salina Tamponada con Fosfato (PBS) (3 veces 150 μl). Las células se lisaron con 25 μl de un reactivo de ensayo de lisis que contenía el péptido FRET (RET S1, como se describe para el ensayo enzimático *in vitro*). Se preparó reactivo de ensayo de lisis a partir de reactivo de lisis de cultivo celular de luciferasa de células 5X (Promega N° E153A) diluido a 1X con agua destilada, se añadió NaCl a 150 mM final, se diluyó el péptido FRET a 10 μM final a partir de una reserva de 2 mM en DMSO 100 %. La placa

se colocó después en el instrumento Cytofluor 4000 que se había ajustado a excitación 340 nm / emisión 490, modo automático durante 21 ciclos y se leyó la placa en un modo cinético. Se llevaron a cabo las determinaciones de CE_{50} como se describe para las determinaciones de CI_{50} .

5 Se usaron dos ensayos secundarios diferentes para confirmar las determinaciones de CE_{50} a partir del ensayo de FRET del replicón. Estos incluyeron un ensayo de ARN cuantitativo y un ensayo de indicador celular de luciferasa transitorio. Para el ensayo de ARN cuantitativo, se incubaron compuesto / controles sin compuesto con las células como se describe para el ensayo de FRET del replicón. Después de 4 días, las células se lisaron usando el kit Rneasy (Qiagen). El ARN total purificado se normalizó usando RiboGreen (Jones LJ, Yue ST, Cheung CY, Singer VL, Anal. Chem., 265(2): 368-74 (1998)) y la cuantificación relativa de expresión de ARN de VHC se evaluó usando el procedimiento de Taqman (Kolykhalov AA, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM, Journal of Virology 74, 2046-2051 (2000)) y el kit de una etapa Platinum Quantitative RT-PCR ThermoScript (Invitrogen cat N° 11731-015).
10 Brevemente, se añadió ARN llevado a un volumen de 5 μ l (≤ 1 ng) a una mezcla preparada de 20 μ l que contenía lo siguiente; mezcla de reacción ThermoScript 1,25X (que contenía Sulfato de Magnesio y 2-desoxinucleósido 5'-trifosfatos (dNTP)), dNTP 3mM, cebador directo 200 nM (secuencia: 5'-gggagagccatagtggtctgc-3'), cebador inverso 600 nM (5'-cccaaatctccaggcattga-3'), sonda 100 nM (5'-6-FAM-cggaattgccaggacgaccgg-HHQ-1-3') (FAM: Fluorescein-aminohexil amidita; BHQ: Interruptor Black Hole), colorante de referencia Rox 1 μ M (Invitrogen cat N° 12223-012) y mezcla de Taq polimerasa ThermoScript Plus Platinum. Todos los cebadores se diseñaron con el software ABI Prism 7700 y se obtuvieron de Biosearch Technologies, Novato, CA. Las muestras que contenían concentraciones conocidas de transcrito de ARN de VHC se aplicaron como patrones. Usando el siguiente protocolo de ciclación (50 °C, 30 min, 95 °C, 5 min; 40 ciclos de 95 °C, 15 segundos, 60 °C, 1 min), se cuantificó la expresión de ARN de VHC como se describe e el manual de Perkin Elmer usando el Detector de Secuencia ABI Prism 7700.

También se usó el ensayo indicador de luciferasa para confirmar la potencia del compuesto en el replicón. El uso de un ensayo indicador de luciferasa de replicón se describió por primera vez por Krieger y col (Krieger N, Lohmann V, y Bartenschlager R, J. Virol. 75(10): 4614-4624 (2001)). La construcción de replicón descrita para el ensayo de FRET de los inventores se modificó reemplazando el gen de resistencia a neomicina con el gen de resistencia a blasticina fusionado con el extremo N terminal de la forma humanizada de luciferasa de Renilla (sitios de restricción Asc1 / Pme1 usados para la subclonación). La mutación adaptativa en la posición 1179 (serina a isoleucina) también se introdujo (Blight KJ, Kolykhalov, AA, Rice, CM, Science 290(5498): 1972-1974). El ensayo indicador de luciferasa se estableció sembrando células huh7 la noche anterior a una densidad de 2×10^6 células por matraz T75. Las células se lavaron al día siguiente con 7,5 ml de Opti-MEM. Después del protocolo de Invitrogen, se agitaron en vortex 40 μ l de DMRIE-C con 5 ml de Opti-MEM antes de añadir 5 μ g de ARN del replicón indicador de VHC. La mezcla se añadió a las células huh7 lavadas y se dejó durante 4 horas a 37 °C. Mientras tanto, se prepararon diluciones de compuesto en serie y controles sin compuesto en DMEM que contenía FCS 10 % y DMSO 5 % en la placa de dilución (concentración final de DMSO del 0,5 % en el ensayo). Se añadieron mezclas de compuesto/DMSO a cada pocillo de una placa de 24 pocillos. Después de 4 horas, se aspiró la mezcla de transfección y se lavaron las células con 5 ml de Opti-MEM antes de la tripsinización. Las células tripsinizadas se resuspendieron en DMEM 10 % y se sembraron a 2×10^4 células/pocillo en placas de 24 pocillos que contenían compuesto o controles sin compuesto. Las placas se incubaron durante 4 días. Después de 4 días, se retiró el medio y se lavaron las células con PBS. Inmediatamente se añadieron 100 μ l de Tampón de Lisis de Luciferasa de Renilla 1x (Promega) a cada pocillo y las placas se congelaron a -80 °C para análisis posterior o se ensayaron después de 15 minutos de lisis. Se transfirió lisado (40 μ l) de cada pocillo a una placa negra de 96 pocillos (fondo transparente) seguido de 200 μ l de sustrato de ensayo de Luciferasa de Renilla 1x. Las placas se leyeron inmediatamente en un Packard TopCount NXT usando un programa de luminiscencia.

El porcentaje de inhibición se calculó usando la siguiente fórmula:

45

$$\% \text{ de control} = \frac{\text{señal de luciferasa media en pocillos experimentales (+ compuesto)}}{\text{señal de luciferasa media en pocillos de control DMSO (-compuesto)}}$$

Los valores se representaron gráficamente y se analizaron usando XLFit para obtener el valor de CE_{50} .

Ejemplos Biológicos

La siguiente Tabla enumera compuestos de la presente invención que se ensayaron *in vitro* de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito. Estos intervalos de CI_{50} usados en esta tabla son: A es $<50 \mu$ M; B es $<5 \mu$ M; C es $<0,5 \mu$ M; D es $<0,05 \mu$ M. Se descubrió que todos los compuestos de la presente invención que se ensayaron tenían CI_{50} de 9μ M o menos frente al complejo de NS3/4A de VHC BMS. Los compuestos preferidos tenían CI_{50} de $0,021 \mu$ M, como se descubrió para el Compuesto 6, o menos. Además, se descubrió que compuestos de la presente invención, que se ensayaron frente a más de un tipo de complejo de NS3/4A, tenían propiedades inhibitoras similares; se mostraron propiedades inhibitoras un tanto mejores frente a la cepa J4L6S. También se evaluaron compuestos representativos de la presente invención en el ensayo celular de replicón de VHC, los resultados del

cual se proporcionan en la tabla. Estos intervalos de CE₅₀ usados en esta tabla son: A es <50 μM; B es <5 μM; C es <0,5 μM; D es <0,05 μM. Se descubrió que los compuestos de la presente invención tenían CE₅₀ de aproximadamente 13,3 μM o menos. Los compuestos preferidos tienen CE₅₀ de aproximadamente 0,124 μM, como se descubrió para el Compuesto 6, o menos. Se descubrió que los compuestos más preferidos de la presente invención tienen CE₅₀ de 0,01 μM o menos.

5

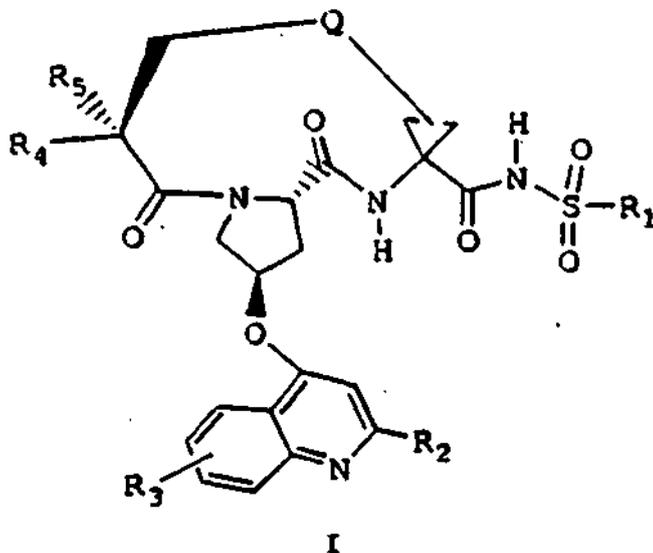
En los ensayos de especificidad, se descubrió que el mismo compuesto tenía la siguiente actividad: HLE = 30 μM; PPE > 100 μM; Quimiotripsina > 100 μM; Catepsina B > 100 μM. Estos resultados indican que esta familia de compuestos es altamente específica para la proteasa NS3 y muchos de estos miembros inhiben la replicación del replicón de VHC.

Compuesto	CI50	CE50	Compuesto	CI50	CE50
1	B	A	2	B	
3	B	A	4	A	
5	D	D	6	D	C
7	D	D	8	D	C
9	D	D	10	D	D
11	D	D	12	C	C
13	D	D	14	D	D
15	D	D	16	D	D
17	D	C	18	D	D
19	D	D	20	D	D
21	D	D	22	D	D
23	D	D	24	D	D
25	D	D	26	D	D
27	D	D	28	D	D
29	D	D	30	D	B
31	D	D	32	D	D
33	D	D	34	D	D

10

REIVINDICACIONES

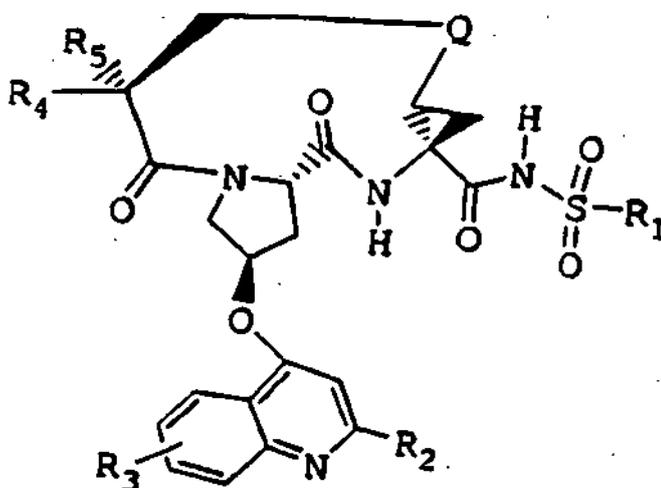
1. Un compuesto de fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



en la que:

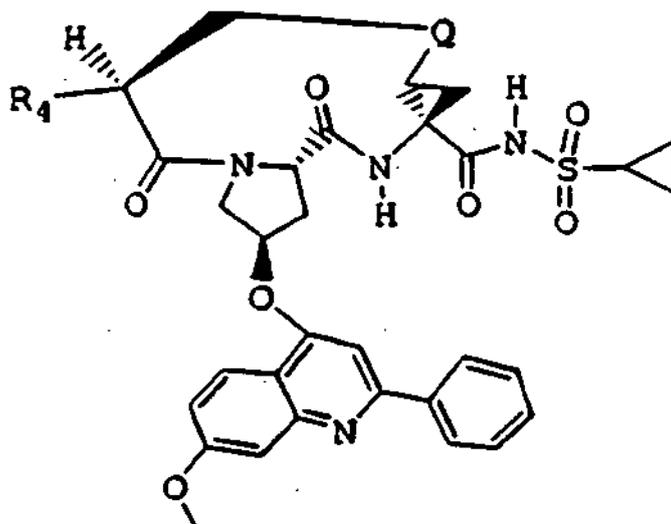
- 5 (a) R_1 es cicloalquilo C_{3-7} sin sustituir;
 (b) R_2 es H, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , arilo C_6 ó 10 o heterociclo; en el que el heterociclo es un heterociclo saturado o insaturado, de cinco, seis o siete miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; estando dicho arilo o heterociclo sustituido con R_{24} ; en el que R_{24} es H, halo o alquilo C_{1-6} ;
 10 (c) R_3 es H, halo, alcoxi C_{1-6} o cicloalcoxi C_{3-6} ;
 (d) R_4 es NH_2 o $-NH-R_{31}$; en el que R_{31} es $-C(O)-R_{32}$, $C(O)-NHR_{32}$ o $C(O)-OR_{32}$, en el que R_{32} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;
 (e) R_5 es H; y
 15 (f) Q es una cadena de alquileno saturada o insaturada, de tres a nueve átomos, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O o S.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



3. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 en el que R_1 es ciclopropilo.

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₂ es fenilo.
5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₃ es metoxi.
6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₄ es NH₂ o *terc*-butoxicarbonilNH-.
7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Q es -(CH₂)_nCH=C- y n es 1 - 5.
8. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que n es 3 ó 4.
9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



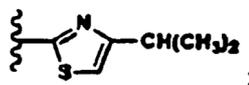
en la que:

- 10 (a) R₄ es NH₂ o *terc*-butoxicarbonilNH-;
 (b) Q es -(CH₂)_nCH=C-; y
 (c) n es 1-5.

10. Un compuesto de la reivindicación 9, en el que n es 3 ó 4.

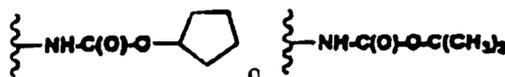
11. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que:

R₂ es



15

R₄ es



y R₁ es ciclopropilo.

12. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 – 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento terapéutico de un mamífero por inhibición de la proteasa NS3 del VHC.

14. Un compuesto de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento terapéutico de una infección por VHC en un mamífero.