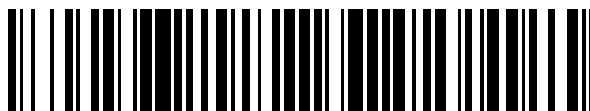


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 575**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/12** (2006.01)

**C07K 5/12** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

**A61K 31/4741** (2006.01)

**C07K 5/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2007 E 07839741 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2083844**

54 Título: **Inhibidores de la proteasa NS3 del VHC**

30 Prioridad:

**27.10.2006 US 854794 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**25.02.2014**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 EAST LINCOLN AVENUE  
RAHWAY, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**LIVERTON, NIGEL J.;  
MCCAULEY, JOHN A.;  
RUDD, MICHAEL T. y  
VACCA, JOSEPH P.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 444 575 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 de la proteasa NS3 del VHC

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que son útiles como inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (VHC) y a su síntesis, y divulga su uso para el tratamiento o la prevención de una infección por VHC.

10

**Antecedentes de la invención**

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud importante que conduce a enfermedades hepáticas crónicas, tales como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, en un número importante de individuos infectados, que se estima que es del 2-15 % de la población mundial. Se estima que, solo en Estados Unidos, hay 3,9 millones de personas infectadas de acuerdo con el Centro para el Control de Enfermedades estadounidense, aproximadamente cinco veces el número de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, hay más de 170 millones de individuos infectados en todo el mundo, infectándose al menos de 3 a 4 millones de personas cada año. Una vez infectados, aproximadamente el 20 % de las personas eliminan el virus, pero el resto albergan el VHC el resto de sus vidas. Del diez al veinte por ciento de los individuos crónicamente infectados desarrollan finalmente cirrosis destructora del hígado o cáncer. La enfermedad vírica se transmite por vía sexual, parenteral mediante sangre y productos sanguíneos contraminados, agujas contaminadas, y verticalmente de madres infectadas o madres portadoras a su descendencia.

25

Los tratamientos actuales para la infección por VHC, que se limitan a inmunoterapia con interferón- $\alpha$  recombinante solo o en combinación con el análogo de nucleósido ribavirina, son de un beneficio clínico limitado. Además, no existe una vacuna establecida para el VHC. Por consiguiente, existe la necesidad urgente de agentes terapéuticos mejorados que combatan eficazmente una infección por VHC crónica. El estado actual de la técnica en el tratamiento de la infección por VHC se ha analizado en las siguientes referencias: B. Dymock, *et al.*, "Novel approaches to the treatment of hepatitis C virus infection", *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11: 79-96 (2000); H. Rosen, *et al.*, "Hepatitis C virus: current understanding and prospects for future therapies", *Molecular Medicine Today*, 5: 393-399 (1999); D. Moradpour, *et al.*, "Current and evolving therapies for hepatitis C", *European J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11: 1189-1202 (1999); R. Bartenschlager, "Candidate Targets for Hepatitis C Virus-Specific Antiviral Therapy", *Intervirology*, 40: 378-393 (1997); G. M. Lauer y B. D. Walker, "Hepatitis C Virus Infection", *N. Engl. J. Med.*, 345: 41-52 (2001); B. W. Dymock, "Emerging therapies for hepatitis C virus infection", *Emerging Drugs*, 6: 13-42 (2001); y C. Crabb, "Hard-Won Advances Spark Excitement about Hepatitis C", *Science*: 506-507 (2001).

30

35

40

Los macrociclos peptídicos como inhibidores de NS3 del VHC son conocidos en la técnica. N. Goudreau en "Expert Opinions on Investigational Drugs" 2005, Vol 14(9), 1129-1144, DOI:10.1517/13543784.14.9.1129 divulga una variedad de armazones diferentes.

45

Los documentos US6608027, W02006/119061 y WO2007/015787 (siendo los dos últimos documentos intermedios) divulgan inhibidores de la proteasa NS3 del VHC.

50

55

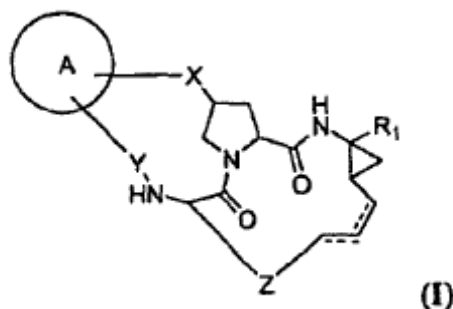
Varias enzimas codificadas por virus son supuestas dianas para la intervención terapéutica, incluyendo una metaloproteasa (NS2-3), una serina proteasa (NS3), una helicasa (NS3) y una ARN polimerasa dependiente de ARN (NS5B). La proteasa NS3 se ubica en el dominio N-terminal de la proteína NS3, y se considera una diana farmacológica principal, pues es responsable de la escisión intramolecular en el sitio NS3/4A y del procesamiento intermolecular secuencia abajo en las uniones NS4A/4B, NS4B/5A y NS5A/5B. NS4A es un cofactor para la actividad de la proteasa NS3. Investigaciones previas han identificado clases de péptidos tales como hexapéptidos, así como tripéptidos analizados en las solicitudes de patente de Estados Unidos US2005/0020503, US2004/0229818 y US2004/00229776, que muestran grados de actividad en la inhibición de la proteasa NS3. El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos adicionales que presenten actividad frente a la proteasa NS3 del VHC.

**Resumen de la invención**

60

65

La presente invención se refiere a nuevos compuestos macrocíclicos de fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos. Estos compuestos son útiles en la inhibición de la proteasa NS3 (no estructural 3) del VHC (virus de la hepatitis C), la prevención o el tratamiento de uno o más de los síntomas de la infección por VHC, bien como compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos (cuando sea apropiado), o como ingredientes de composiciones farmacéuticas, bien en combinación o no con otros antivirales, antiinfecciosos, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas del VHC. Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo:



en la que:

se selecciona del grupo de anillos que consiste en:

- 1) arilo,
- 2) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y
- 3) un sistema de anillos heterocíclico, en el que los puntos de unión con las variables Y y X se seleccionan, de manera independiente, entre un primer par de átomos que comprende un primer átomo de carbono del anillo y un segundo átomo de carbono del anillo, y un segundo par de átomos que comprende un átomo de carbono del anillo y un átomo de nitrógeno del anillo, y el sistema de anillos heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un anillo monocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 átomos en el anillo heteroatómico seleccionados del grupo que consiste en N, O o S;
  - b) un anillo bicíclico saturado o insaturado de 8, 9 o 10 miembros con 1, 2, o 3 átomos en el anillo heteroatómico seleccionados del grupo que consiste en N, O o S; y
  - c) un anillo tricíclico saturado o insaturado de 11 a 15 miembros con 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo heteroatómico seleccionados del grupo que consiste en N, O o S,
- en el que dicho arilo, anillo cicloalquilo o anillo heterocíclico está no sustituido, mono-sustituido con R<sup>5</sup>, disustituido con grupos seleccionados, de manera independiente, de entre R<sup>5</sup>, trisustituido con grupos seleccionados, de manera independiente, de entre R<sup>5</sup>, o tetrasustituido con grupos seleccionados, de manera independiente, de entre R<sup>5</sup>, y donde cualquier átomo del anillo heterocíclico S o N estable está sin sustituir o sustituido con oxo, siendo dichas sustituciones R<sup>5</sup> del anillo heterocíclico uno o más átomos de de carbono o nitrógeno del anillo heterocíclico;

R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CONR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CONR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, tetrazolilo, CONHP(O)R<sup>11</sup>R<sup>12</sup> o p(O)R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;  
 R<sup>5</sup> es H, halo, OR<sup>10</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SR<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que arilo es fenilo o naftilo, heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y heterociclilo es un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo; y en el que dicho arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup> y CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>; en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dicho cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterociclilo o heterocicilil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes W; y en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo, cada heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y cada heterociclilo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo;

Z es alquileno C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde 2 de los sustituyentes forman opcionalmente un anillo condensado o espiro que contiene los átomos sustituyentes y átomos compartidos o átomos;

X se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) -alquileo  $C_{0-5}-X^1-$ ,
- 2) -alquenileno  $C_{2-5}-X^1-$ ,
- 3) -alquinileno  $C_{0-5}-X^1-$ ,
- 4) -alquileo  $C_{0-3}-X^2-$ ,
- 5) -alquenileno  $C_{2-3}-X^2-$ ,
- 6) -alquinileno  $C_{0-3}-X^2-$ ,

en los que  $X^1$  es -O-, -NH- o -CH<sub>2</sub>-, y  $X^2$  es -C(O)O-, -C(O)NR<sup>16</sup>- o -NR<sup>16</sup>C(O)O-, y en los que alquileo, alquenileno y alquinileno no está sustituido o está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) -alquileo C<sub>1-7</sub>-Y<sup>1</sup>-,
- 2) -alquenileno C<sub>2-7</sub>-Y<sup>1</sup>-,
- 3) -alquinileno C<sub>2-7</sub>-Y<sup>1</sup>-,

en los que Y<sup>1</sup> es -OC(O)-, -NR<sup>17</sup>C(O)-, -C(O)- o -NHSO<sub>2</sub>-, cada alquileo, alquenileno y alquinileno no está sustituido o está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dos átomos de carbono adyacentes cualquiera de Y forman opcionalmente un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y cada cadena alquileo, alquenileno y alquinileno incluye opcionalmente un átomo de oxígeno en lugar de un resto metileno;

cada R<sup>7</sup> es, de manera independiente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterociclilo o heterocicilil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicililo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes W; y en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo, cada heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y cada heterocicililo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo;

cada W es, de manera independiente, halo, OR<sup>10</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>10</sup>, NHCONHR<sup>10</sup>, arilo, heteroarilo o heterocicililo; en el que arilo es fenilo o naftilo, heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y heterocicililo es un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo;

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heterocicililo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heterocicilil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicililo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo, heterocicililo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, y C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo, cada heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo; y cada heterocicililo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo; y en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dicho cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterocicililo se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heterocicililo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heterocicilil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en el que dicho alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterocicililo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo, heterocicililo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>; en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo; cada heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y cada heterocicililo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dicho cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterocicililo se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se toman opcionalmente juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre

N, O y S; y

cada R<sup>10</sup> es, de manera independiente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada R<sup>11</sup> es, de manera independiente, OR<sup>13</sup>, N(R<sup>10</sup>)-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, O-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)(R<sup>13</sup>), R<sup>14</sup> o N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

5 cada R<sup>12</sup> es, de manera independiente, OR<sup>13</sup>, N(R<sup>10</sup>)-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, O-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o N(R<sup>10</sup>XR<sup>13</sup>);  
o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se toman opcionalmente juntos, con el átomo de fósforo al que están unidos, para formar un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros;

cada V es, de manera independiente, CH(R<sup>15</sup>) o alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CH(R<sup>15</sup>);

10 cada R<sup>13</sup> es, de manera independiente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que dicho alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterociclilo, heterocicilil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, OC(O)OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>6</sup>, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo; cada heteroarilo es, de manera independiente, anillo aromático 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y cada heterociclilo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dicho cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

20 R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o heteroarilo, en el que arilo es fenilo o naftilo, y heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y en el que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, OC(O)OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>6</sup>, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>;

25 cada R<sup>15</sup> es, de manera independiente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que dicho alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, OC(O)OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>6</sup>, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo; cada heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y cada heterociclilo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o un insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dicho cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

40 R<sup>16</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R<sup>17</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un resto alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que, junto con otro átomo de carbono de Y, forma un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno y 2-7 átomos de carbono.

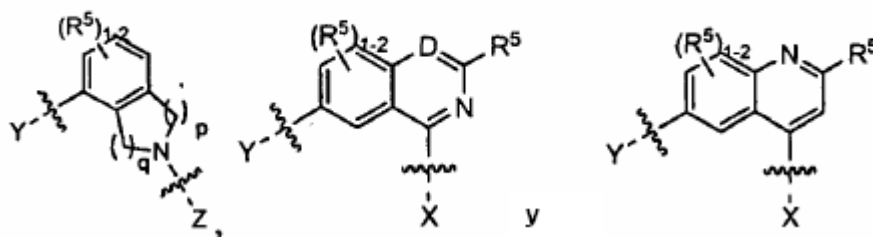
45 En una primera realización, X es-alquilen C<sub>0-5</sub>-O- o -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)O. En un grupo preferido de esta realización, X es -O- o -C(O)O-.

50 En una segunda realización, Y es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Y<sup>1</sup>- o -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Y<sup>1</sup>-, en los que Y<sup>1</sup> es -OC(O)- o -C(O)-, y cada alquilen, alquilen y alquilen está no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En un grupo preferido de la realización, Y se selecciona del grupo que consiste en:

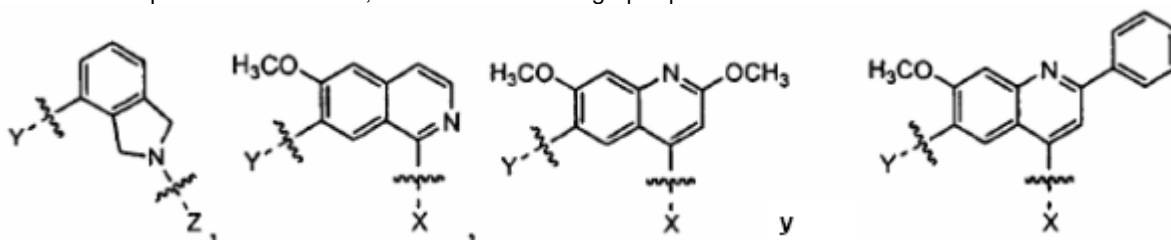
55 -CH=CHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OC(O)-,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6-8</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-,  
-CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>C(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-,  
-CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)- y  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-.

60 En una tercera realización, Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.

En una cuarta realización, A se selecciona del grupo que consiste en:



en los que p y q son, de manera independiente, 1 o 2, y D es N o CH. En un grupo preferido de la presente realización, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo, y p y q son 1. En un grupo más preferido de la presente realización, A se selecciona del grupo que consiste en:



5 Una quinta realización proporciona una combinación de 2, 3 o 4 de las realizaciones primera a cuarta descritas anteriormente.

10 En la sexta realización de la invención, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos enumerados en los Ejemplos 1-6 y mostrados en las Tablas A, B y C.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención y métodos de preparación de tales composiciones farmacéuticas. También se describen métodos de tratamiento o prevención de uno o más síntomas de la infección por VHC.

15 Otras realizaciones, aspectos y características de la presente invención bien se describen más detalladamente o serán evidentes a partir de la siguiente descripción, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas.

### Descripción detallada de la invención

20 La presente invención incluye los compuestos de fórmula I anterior y las sales farmacéuticamente aceptables y/o hidratos de los mismos. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables y/o hidratos son inhibidores de las proteasas del VHC (por ejemplo, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC). Los puntos (a) a (e) forman parte de la presente invención. Los puntos (f) a (k) simplemente se divulgan en el presente documento.

- 25 (a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- (b) La composición farmacéutica de (a) que comprende además un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente contra el virus VHC, un inmunomodulador y un agente antiinfeccioso.
- 30 (c) La composición farmacéutica de (b), en la que el agente antiviral del VHC es un antiviral seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de proteasas del VHC y un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC.
- (d) Una combinación farmacéutica que es (i) un compuesto de fórmula (I); y (ii) un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente contra el virus VHC, un inmunomodulador y un agente antiinfeccioso; en la que el compuesto de fórmula (I) y el segundo agente terapéutico se emplean cada uno en una cantidad que vuelve la combinación eficaz para inhibir la proteasa NS3 del VHC, o para tratar o prevenir una infección por VHC.
- 35 (e) La combinación de (d), en la que el agente antiviral del VHC es un antiviral seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de proteasas del VHC y un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC.
- (f) Un método para inhibir la proteasa NS3 del VHC en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).
- 40 (g) Un método para prevenir o tratar una infección por VHC en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).
- (h) El método de (g), en el que el compuesto de fórmula (I) se administra en combinación con una cantidad eficaz de al menos un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente contra el virus VHC, un inmunomodulador y un agente antiinfeccioso.
- 45 (i) El método de (h), en el que el agente antiviral del VHC es un antiviral seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de proteasas del VHC y un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC.

(j) Un método para inhibir la proteasa NS3 del VHC en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b) o (c), o la combinación de (d) o (e).

(k) Un método para prevenir o tratar una infección por VHC en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b) o (c), o la combinación de (d) o (e).

5 La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención (i) para su uso en, (ii) para su uso como un medicamento para o (iii) para su uso en la preparación de un medicamento para: (a) inhibir la proteasa NS3 del VHC; o (b) prevenir o tratar una infección por VHC. En estos usos, los compuestos de la presente invención se pueden emplear opcionalmente en combinación con uno o más segundos agentes terapéuticos seleccionados de  
10 entre agentes contra el virus VHC, agentes antiinfecciosos e inmunomoduladores.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas y combinaciones. También se describen los métodos expuestos anteriormente en (a)-(k) y los usos expuestos en el párrafo precedente, en los que el compuesto de la presente invención empleado en los mismos es un compuesto de una de las realizaciones,  
15 aspectos, clases, subclases o características de los compuestos descritos anteriormente. En todas estas realizaciones, el compuesto se puede usar opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato, según sea lo apropiado.

En las realizaciones del compuesto proporcionado anteriormente, se entiende que cada realización se puede combinar con una o más otras realizaciones en la medida en que tal combinación produzca un compuesto estable y coincida con la descripción de las realizaciones. Se entenderá además que las realizaciones de las composiciones y los métodos anteriores proporcionados como (a) a (k) incluyen todas las realizaciones de los compuestos,  
20 incluyendo las realizaciones que resultan de las combinaciones de realizaciones.

Como se usa en el presente documento, todos los intervalos son inclusivos, y todos los subintervalos se incluyen dentro de tales intervalos, aunque no es necesario que se establezca explícitamente. Además, el término "o", como se usa en el presente documento, se refiere a las alternativas que se pueden combinar, cuando sea apropiado; es decir, el término "o" incluye cada alternativa enumerada por separado, así como su combinación

30 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a cualquier grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" (o "alquilo C<sub>1-C6</sub>") se refiere a todos los isómeros de hexilalquilo y pentilalquilo, así como a *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, *n*- e *iso*-propilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, la expresión "alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, *n*- e *iso*-propilo, etilo y metilo.

35 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que un hidrógeno se ha reemplazado por un halógeno. El término "alcoxi" se refiere a un grupo "alquil-O".

El término "alquilenos" se refiere a cualquier grupo alquilenos (o como alternativa, "alcanodiilo") de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, la expresión "-alquilenos C<sub>1-C6</sub>" se refiere a cualquiera de los alquilenos lineales o ramificados de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>. Una clase de alquilenos de interés particular con respecto a la invención es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-, y las subclases de interés particular incluyen -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-. También es de interés el alquilenos -CH(CH<sub>3</sub>)-.

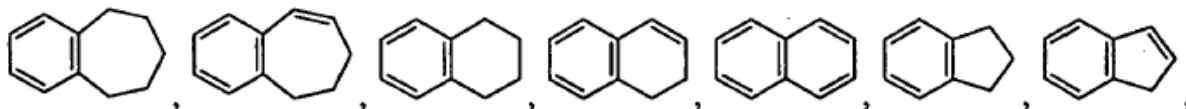
45 El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo cíclico de un alcano o alqueno que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, la expresión "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" (o "cicloalquilo C<sub>3-C8</sub>") se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo "-O-cicloalquilo".

50 El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

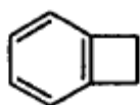
El término "Het" se refiere a un anillo cíclico saturado de 5 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre halo, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-C6</sub>)O(alquilo C<sub>1-C6</sub>), alquilo C<sub>1-C6</sub>, haloalquilo C<sub>1-C6</sub>, halo(alcoxi C<sub>1-C6</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-C6</sub>), S (O)(alquilo C<sub>1-C6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup> y CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>.

El término "carbociclo" (y las variaciones del mismo tales como "carbocíclico" o "carbociclilo") como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a (i) un anillo saturado o insaturado monocíclico C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub> o (ii) un sistema de anillos bicíclico saturado o insaturado C<sub>7</sub> a C<sub>12</sub>. Cada anillo de (ii) bien es independiente de, o está condensado con, el otro anillo, y cada anillo está saturado o insaturado. El carbociclo puede estar unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono que dé como resultado un compuesto estable. Los carbociclos bicíclicos condensados son un subconjunto de los carbociclos; es decir, el término "carbociclo bicíclico condensado" se refiere generalmente a un sistema de anillos bicíclico C<sub>7</sub> a C<sub>10</sub> en el que cada anillo está saturado o insaturado y dos átomos de carbono adyacentes son compartidos por cada uno de los anillos del sistema de anillos. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo es saturado y el otro es saturado es un sistema de anillos

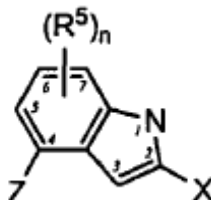
- bicíclico saturado. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo es benceno y el otro es saturado es un sistema de anillos bicíclico insaturado. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo es benceno y el otro es insaturado es un sistema de anillos insaturado. Los anillos carbocíclicos saturados también se conocen como anillos de cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc. A menos que se indique lo contrario, carbociclo está sustituido o no está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, halógeno, NH<sub>2</sub> u OH. Un subconjunto de los carbociclos insaturados bicíclicos condensados son aquellos carbociclos bicíclicos en los que un anillo es un anillo de benceno y el otro anillo está saturado o insaturado, con unión a través de cualquier átomo de carbono que resulta en un compuesto estable. Los ejemplos representativos de este subconjunto incluyen



10 y



Los sistemas de anillo representados incluyen, cuando sea apropiado, una indicación de la variable a la que se une un determinado átomo de anillo. Por ejemplo, la estructura de indol



- 15 muestra que el átomo del anillo 2 está unido directamente a la variable X y el átomo del anillo 4 está unido directamente a la variable Z. La variable R<sup>5</sup> se muestra como una variable flotante que se puede unir a cualquier átomo del anillo, siempre que tal unión genere la formación de un anillo estable.

- 20 El término "arilo" se refiere a sistemas de anillo aromáticos mono- y poli-carbocíclicos, también conocidos como "arenos", en los que los anillos carbocíclicos individuales de los sistemas de varios anillos están condensados o unidos entre sí a través de un enlace sencillo. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo y bifenileno.

- 25 A menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo" (y las variaciones del mismo tales como "heterocíclico" o "heterociclilo"), en términos generales, se refiere a (i) un anillo monocíclico saturado o insaturado de 4 a 8 miembros estable; (ii) un sistema de anillos bicíclico de 7 a 12 miembros estable; o (iii) un sistema de anillos tricíclico de 11 a 15 miembros estable, en el que cada anillo de (ii) y (iii) es independiente del o está condensado al otro anillo o anillos, y cada anillo está saturado o insaturado, y el anillo monocíclico, el sistema de anillos bicíclico o el sistema de anillos tricíclico contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 6 heteroátomos, o de 1 a 4 heteroátomos) seleccionados de entre N, O y S, y el resto de átomos de carbono (el anillo monocíclico normalmente contiene al menos un átomo de carbono, y los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos normalmente contienen al menos dos átomos de carbono); y en el que uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno y azufre está opcionalmente oxidado, y uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, siempre que la unión genere la creación de una estructura estable. A menos que se especifique lo contrario, cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo del anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, siempre que se genere una estructura química estable.

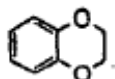
- 40 Los heterocíclicos saturados forman un subconjunto de heterociclos. A menos que se indique expresamente lo contrario, la expresión "heterocíclico saturado" se refiere, en general, a un heterociclo como se ha definido anteriormente, en el que todo el sistema de anillos (ya sea mono- o poli-cíclico) está saturado. La expresión "anillo heterocíclico saturado" se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 8 miembros, un sistema de anillos bicíclico de 7 a 12 miembros estable o sistema de anillos tricíclico de 11 a 15 miembros estable, que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Los ejemplos representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo).

Los heterocíclicos insaturados forman otro subconjunto de heterociclos. A menos que se indique expresamente lo contrario, la expresión "heterocíclico insaturado" se refiere, en general, a un heterociclo como se ha definido

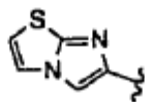


anteriormente, en el que todo el sistema de anillos (ya sea mono- o poli-cíclico) no está saturado, es decir, tales anillos están bien insaturados o parcialmente insaturados. A menos que se indique expresamente lo contrario, la expresión "anillo heteroaromático" se refiere un anillo aromático monocíclico 5 o 6 miembros, un sistema de anillos bicíclico de 7 a 12 miembros o un sistema de anillos tricíclico de 11 a 15 miembros, que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. En el caso de los anillos heteroaromáticos sustituidos que contienen al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, piridina), tales sustituciones pueden ser las que generen la formación de N-óxidos. Los ejemplos representativos de anillos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo (o tiofenilo), tiazolilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo.

Ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahydroquinolinilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxinilo (es decir,



), imidazo (2,1-b)(1,3)tiazol, (es decir,



) y benzo-1,3-dioxilo (es decir,



). En ciertos contextos del presente documento,



se denomina alternativamente fenilo que tiene como sustituyente metilendioxi unido a 2 átomos de carbono adyacentes.

A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un anillo heteroarilo descrito como que contiene de "1 a 3 heteroátomos" significa que el anillo puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos. También debe entenderse que cualquier intervalo citado en el presente documento incluye dentro de su alcance todos los subintervalos dentro de ese intervalo. Las formas oxidadas de los heteroátomos N y S también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, R<sup>7</sup> y R<sup>10</sup>) más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula (I) o en cualquier otra fórmula que represente y describa compuestos de la invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

A menos que se indique expresamente lo contrario, la sustitución por un sustituyente nombrado se permite en cualquier átomo de un anillo (por ejemplo, arilo, un anillo heteroaromático o un anillo heterocíclico saturado) siempre que tal sustitución en el anillo esté químicamente permitida y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que se puede preparar y aislar, y cuya estructura y propiedades permanecen o se puede hacer que permanezcan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines descritos en el presente documento (por ejemplo, la administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Como resultado de la selección de los sustituyentes y patrones de sustituyentes, ciertos compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y pueden aparecer como mezclas de estereoisómeros o como diastereómeros o enantiómeros individuales. Todas las formas isoméricas de estos compuestos, bien aisladas o en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención.

Como todo experto en la materia reconocerá, ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Para los fines de la presente invención, una referencia a un compuesto de fórmula (I) es una referencia al propio compuesto o a uno cualquiera de sus propios tautómeros o a mezclas de dos o más tautómeros.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de la proteasa del VHC (por ejemplo, la proteasa NS3 del VHC) y la prevención o el tratamiento de la infección causada por el VHC. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una infección causada por el VHC cuando se sospeche una

exposición pasada al VHC por medios tales como transfusión sanguínea, intercambio de fluidos corporales, mordeduras, pinchazo accidental con una aguja o exposición a sangre de un paciente durante una cirugía.

5 Los compuestos de la presente invención son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de exploración para compuestos antivirales. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para aislar mutantes enzimáticos, que son excelentes herramientas de exploración para los compuestos antivirales más potentes. Además, los compuestos de la presente invención son útiles en el establecimiento o la determinación del sitio de unión de otros antivirales a la proteasa del VHC, por ejemplo, mediante inhibición competitiva. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son productos comerciales para su comercialización con estos fines.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia del compuesto precursor y que no es indeseable biológicamente ni de otro modo (por ejemplo, no es tóxica ni perjudicial por cualquier otra causa para el destinatario de la misma). Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mediante la mezcla de una solución del compuesto de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido benzoico. Muchos de los compuestos de la invención llevan un resto ácido, en cuyo caso las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del mismo pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o de magnesio) y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como sales de amonio cuaternario. Además, en el caso de estar presente un grupo ácido (-COOH) o alcohol, se pueden emplear ésteres farmacéuticamente aceptables para modificar las características de solubilidad o hidrólisis del compuesto.

25 El término "administración" y las variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en relación con un compuesto de la invención significa proporcionar el compuesto o un profármaco del compuesto al individuo en necesidad tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o un profármaco del mismo se proporciona en combinación con otro u otros agentes activos (por ejemplo, agentes antivirales útiles para tratar una infección por VHC), se entiende que el término "administración" y sus variantes incluyen cada uno el suministro concurrente y secuencial del compuesto o de la sal (o hidrato) y otros agentes.

30 Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinar los ingredientes especificados.

35 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el destinatario de los mismos.

40 El término "sujeto" (denominado de manera alternativa en el presente documento "paciente"), como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de un tratamiento, una observación o un experimento.

45 La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que genera la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca por un investigador, veterinario, médico u otro profesional de atención sanitaria. En una realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección que se trate. En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección cuya probabilidad de aparición o gravedad se está reduciendo. La expresión también incluye en el presente documento la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la proteasa NS3 del VHC y, por lo tanto, generar la respuesta que se busca (es decir, una "cantidad de inhibición eficaz"). Cuando el compuesto activo (es decir, principio activo) se administra como la sal, las referencias a la cantidad de principio activo son a la forma de ácido libre o base libre del compuesto.

55 Para el fin de inhibir la proteasa NS3 del VHC y prevenir o tratar una infección por VHC, los compuestos de la presente invención opcionalmente en forma de una sal o un hidrato, se pueden administrar por cualquier medio que produzca contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Pueden administrarse por cualquier medio convencional disponible para su uso junto con compuestos farmacéuticos, bien como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Pueden administrarse en solitario, pero normalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración seleccionada y a la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión), por pulverización para inhalación o por vía rectal, en forma de una dosis unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto y vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. Las preparaciones líquidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidos en la materia y pueden emplear cualquiera de los medios habituales tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, polvos,

píldoras, cápsulas y comprimidos) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las composiciones parenterales se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y normalmente emplean agua estéril como vehículo y, opcionalmente, otros ingredientes tales como adyuvantes de la solubilidad. Las soluciones inyectables se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica en los que el vehículo comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Una descripción adicional de métodos adecuados para su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas de la presente invención y de ingredientes adecuados para usar en dichas composiciones se proporciona en Remington's Pharmaceutical Sciences, XVIII edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral en un intervalo de dosificación de 0,001 a 1.000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, ser humano) al día en una sola dosis o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía oral en una sola dosis o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día por vía oral en dosis individuales o divididas. Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1,0 a 500 miligramos del principio activo, particularmente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. El nivel de dosis específica y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variar y dependerán de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado general, sexo, dieta, modo y momento de administración, velocidad de excreción, combinación farmacológica, la gravedad de la afección particular y el huésped que se está sometiendo a terapia.

Como se ha indicado anteriormente, también se divulga un método para inhibir la proteasa NS3 del VHC, inhibir la replicación del VHC, o prevenir o tratar una infección por VHC con un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en un agente contra el virus VHC, un inmunomodulador y un agente antiinfeccioso. Tales agentes terapéuticos activos frente al VHC incluyen, pero sin limitación, ribavirina, levovirina, viramidina, timosina  $\alpha$ -1, R7025 (un interferón potenciado (Roche)), interferón- $\beta$ , interferon- $\alpha$ , interferón- $\alpha$  pegilado (peginterferón- $\alpha$ ), una combinación de interferon- $\alpha$  y ribavirina, una combinación de peginterferón- $\alpha$  y ribavirina, una combinación de interferon- $\alpha$  y levovirina y una combinación de peginterferón- $\alpha$  y levovirina. El interferón- $\alpha$  incluye, pero sin limitación, interferón- $\alpha$ 2a recombinante (tal como interferón ROFERON disponible en Hoffmann-LaRoche, Nutley, NJ), interferón- $\alpha$ 2a pegilado (PEGASYS), interferón- $\alpha$ 2b (tal como interferón Intron-A disponible en Schering Corp., Kenil-worth, NJ), interferón- $\alpha$ 2b pegilado (PEGINTRON), un interferón de consenso recombinante (tal como interferón alfacón-1), albuferón (interferón- $\alpha$  unido a albúmina sérica humana (Human Genome Sciences)) y un producto de interferón- $\alpha$  purificado. El interferón de consenso recombinante de Amgen tiene el nombre comercial INFERGEN®. La levovirina es el enantiómero L de la ribavirina que ha demostrado una actividad inmunomoduladora similar a la ribavirina. La viramidina representa un análogo de ribavirina divulgado en el documento WO 01/60379 (cedido a ICN Pharmaceuticals). De acuerdo con el método de la presente invención, los componentes individuales de la combinación se pueden administrar por separado en diferentes momentos en el transcurso de la terapia, o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales.

Para el tratamiento de una infección por VHC, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un agente que sea un inhibidor de la serina proteasa NS3 del VHC. La serina proteasa NS3 del VHC es una enzima viral esencial y se ha descrito que es una excelente diana para la inhibición de la replicación del VHC. En los documentos WO 98/22496, WO 98/46630, WO 99/07733, WO 99/07734, WO 99/38888, WO 99/50230, WO 99/64442, WO 00/09543, WO 00/59929, GB-2337262, WO 02/48116, WO 02/48172 y la patente de Estados Unidos N° 6.323.180, se describen tanto inhibidores basados en sustrato como no basados en sustrato de inhibidores de proteasa NS3 del VHC.

La ribavirina, levovirina y viramidina pueden ejercer sus efectos contra el VHC mediante la modulación de combinaciones intracelulares de nucleótidos de guanina por inhibición de la enzima intracelular inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). La IMPDH es la enzima limitante de la de la ruta biosintética en la biosíntesis de nucleótidos de guanina *de novo*. La ribavirina se fosforila fácilmente intracelularmente, y el derivado monofosfato es un inhibidor de IMPDH. Por lo tanto, la inhibición de IMPDH representa otra diana útil para el descubrimiento de inhibidores de la replicación del VHC. Así pues, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con el inhibidor de IMPDH, tal como VX-497, que se divulga en el documento WO 97/41211 y WO 01/00622 (cedidos a Vertex); otro inhibidor de IMPDH tal como el divulgado en el documento WO 00/25780 (cedido a Bristol-Myers Squibb); o micofenolato de mofetilo [véase A. C. Allison y E. M. Eugui, "Agents Action", 44 (Supl.): 165 (1993)].

Para el tratamiento de una infección por VHC, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con el agente antiviral amantadina (1-aminoadamantano) [para una descripción

completa de este agente, véase J. Kirschbaum, *Anal. Profiles Drug Subs.* 12: 1-36 (1983)].

Para el tratamiento de una infección por VHC, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con el agente antiviral inhibidor de polimerasa R7128 (Roche).

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar para el tratamiento de una infección por VHC con ribonucleósidos 2'-C-ramificados antivirales descritos en R. E. Harry-O'kuru, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 62:1754-1759 (1997); M. S. Wolfe, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 36: 7611-7614 (1995); patente de Estados Unidos N° 3.480.613 (25 de noviembre de 1969); número de publicación internacional WO 01/90121 (29 de noviembre de 2001); número de publicación internacional WO 01/92282 (6 de diciembre de 2001); y número de publicación internacional WO 02/32920 (25 de abril de 2002); y número de publicación internacional WO 04/002999 (8 de enero de 2004); y número de publicación internacional WO 04/003000 (8 de enero de 2004); y número de publicación internacional WO 04/002422 (8 de enero de 2004). Tales ribonucleósidos 2'-C-ramificados incluyen, pero sin limitación, 2'-C-metil-citidina, 2'-C-metil-uridina, 2'-C-metil-adenosina, 2'-C-metil-guanosina y 9-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-2,6-diaminopurina y el éster de aminoácido correspondiente de los hidroxilos C-2', C-3' y C-5' de ribosa y los 1,3-propanodiolésteres cíclicos opcionalmente sustituidos correspondientes de los derivados 5'-fosfato.

20 Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar para el tratamiento de una infección por VHC con otros nucleósidos que tengan propiedades contra el VHC, tales como los divulgados en el documento WO 02/51425 (4 de julio de 2002), cedido a Mitsubishi Pharma Corp.; documentos WO 01/79246, WO 02/32920, WO 02/48165 (20 de junio de 2002) y documento WO2005003147 (13 de enero de 2005) (que incluye R1656, (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina que se muestra como compuestos 3-6 en la página 77) cedido a Pharmasset, Ltd.; documento WO 01/68663 (20 de septiembre de 2001), cedido a ICN Pharmaceuticals; documentos WO 99/43691 (2 de septiembre de 1999); WO 02/18404 (7 de marzo de 2002), US2005/0038240 (17 de febrero de 2005) y WO2006021341 (2 de marzo de 2006), que incluye 4'-azido nucleósidos tales como R1626, 4'-acidocitidina, cedido a Hoffmann-LaRoche; documentos US. 2002/0019363 (14 de febrero de 2002); WO 02/100415 (19 de diciembre de 2002); WO 03/026589 (3 de abril de 2003); WO 03/026675 (3 de abril de 2003); WO 03/093290 (13 de noviembre de 2003); US 2003/0236216 (25 de diciembre de 2003); US 2004/0006007 (8 de junio de 2004); WO 04/011478 (5 de febrero de 2004); WO 04/013300 (12 de febrero de 2004); US 2004/0063658 (1 de abril de 2004); y WO 04/028481 (8 de abril de 2004).

35 Para el tratamiento de una infección por VHC, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un agente que sea un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC. Tales inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC que se pueden usar como terapia de combinación incluyen, pero sin limitación, los divulgados en los documentos WO 02/057287, US 6.777.395, WO 02/057425, US 2004/0067901, WO 03/068244, WO 2004/000858, WO 04/003138 y WO 2004/007512. Otros inhibidores de la polimerasa del VHC de este tipo incluyen, pero sin limitación, valopicitabina (NM-283; Idenix) y 2'-F-2'-beta-metilcitidina (véase también el documento WO 2005/003147 cedido a Pharmasset, Ltd.).

40 En una realización, los inhibidores nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC que se usan en combinación con los presentes inhibidores de la proteasa NS3 del VHC se seleccionan de los siguientes compuestos:

45 4-amino-7-(2-C-metil-β-D-arabinofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-metilamino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-dimetilamino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-ciclopropilamino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-7-(2-C-vinil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-7-(2-C-hidroximetil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-7-(2-C-fluorometil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-5-metil-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; ácido 4-amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico; 4-amino-5-bromo-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-5-cloro-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-5-fluoro-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 2,4-diamino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 2-amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 2-amino-4-ciclopropilamino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 2-amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 4-amino-7-(2-C-etil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-7-(2-C,2-O-dimetil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-amino-5-metil-7-(2-C,2-O-dimetil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 4-amino-7-(3-desoxi-2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-7-(3-desoxi-2-C-metil-β-D-arabinofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-2-fluoro-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-7-(3-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-7-(3-C-metil-β-D-xilofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-7-(2,4-di-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 4-amino-7-(3-desoxi-3-fluoro-2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; y los 5'-trifosfatos correspondientes; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar para el tratamiento de una infección por VHC con inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa del VHC tales como los descritos en el documento WO 01/77091 (18 de octubre de 2001), cedido a Tularik, Inc.; documento WO 01/47883 (5 de julio de 2001), cedido a Japan Tobacco, Inc.; documento WO 02/04425 (17 de enero de 2002), cedido a Boehringer Ingelheim; documento WO 02/06246 (24 de enero de 2002), cedido al Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P. Angeletti S. P. A.; documento WO 02/20497 (3 de marzo de 2002); documento WO 2005/016927 (en particular, JTK003), cedido a Japan Tobacco, Inc.; y VHC-796 (Viropharma Inc.).

En una realización, los inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC que se usan en combinación con los presentes inhibidores de la proteasa NS3 del VHC se seleccionan de los siguientes compuestos:

ácido 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-(2-morfolin-4-iletil)-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-3-metoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; metil(((14-ciclohexil-3-metoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-il)carbonil)amino)sulfonil)acetato; ácido (((14-ciclohexil-3-metoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-il)carbonil)amino)sulfonil)acético; 14-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxamida; ácido 3-cloro-14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; bis(trifluoroacetato) de N'-(11-carboxi-14-ciclohexil-7,8-dihidro-6H-indolo[1,2-e][1,5]benzoxazocin-7-il)-N,N-dimetiletano-1,2-diaminio; ácido 14-ciclohexil-7,8-dihidro-6H-indolo[1,2-e][1,5]benzoxazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-3-metoxi-6-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-[3-(dimetilamino)propil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-7-oxo-6-(2-piperidin-1-iletil)-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-(2-morfolin-4-iletil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-[2-(diethylamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-(1-metilpiperidin-4-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; 14-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-7-oxo-6-(2-piperidin-1-iletil)-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxamida; 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxamida; ácido 14-ciclopentil-6-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclopentil-6-[2-(dimetilamino)etil]-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 13-ciclohexil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3',2':6,7][1,4]diazocin[1,8-a]indol-10-carboxílico; ácido 15-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-indolo[2,1-a][2,6]benzodiazocin-12-carboxílico; ácido 15-ciclohexil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-indolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-12-carboxílico; ácido 13-ciclohexil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-10-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La actividad inhibidora de la proteasa NS3 del VHC de los presentes compuestos se puede analizar usando ensayos conocidos en la técnica. Uno de tales ensayos es el ensayo de fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF) de la proteasa NS3 del VHC como se describe a continuación y en la solicitud de patente internacional WO2006/102087 publicación. Otros ejemplos de tales ensayos se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente internacional WO2005/046712. Los inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, tales como los descritos en el presente documento tienen una  $K_i$  inferior a 50  $\mu\text{M}$ , tal como inferior a 10  $\mu\text{M}$ , e inferior a 100 nM. La  $K_i$  se determina mediante un ensayo de proteasa NS3. El ensayo se realiza en un volumen final de 100  $\mu\text{l}$  en tampón de ensayo que contiene HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol al 15%, Triton X100 al 0,15%, DTT 10 mM y PEG 8000 al 0,1 %. La proteasa NS3 se incubó previamente con diversas concentraciones de inhibidores en DMSO durante 30 minutos. La reacción se inicia añadiendo el sustrato péptido TRP (concentración final 100 nM). La hidrólisis mediada por la NS3 del sustrato se inactiva tras 1 hora a temperatura ambiente con 100  $\mu\text{l}$  de MES 500 mM, pH 5,5. El producto de fluorescencia se detecta usando un fluorofotómetro bien VICTOR V2 o FUSION (Perkin Elmer Life y Analytical Sciences) con excitación a 340 nm y emisión a 615 nm con un retardo de 400  $\mu\text{s}$ . Las concentraciones de ensayo de diferentes formas enzimáticas se seleccionan para dar lugar a una relación de señal a fondo (S/F) de 10-30. Los valores de  $CI_{50}$  se derivan usando un ajuste de cuatro parámetros convencional de los datos. Los valores  $K_i$  se obtienen de los valores de  $CI_{50}$  usando la siguiente fórmula:

$$CI_{50} = K_i (1 + [S]/K_M), \quad \text{Ecuación (1),}$$

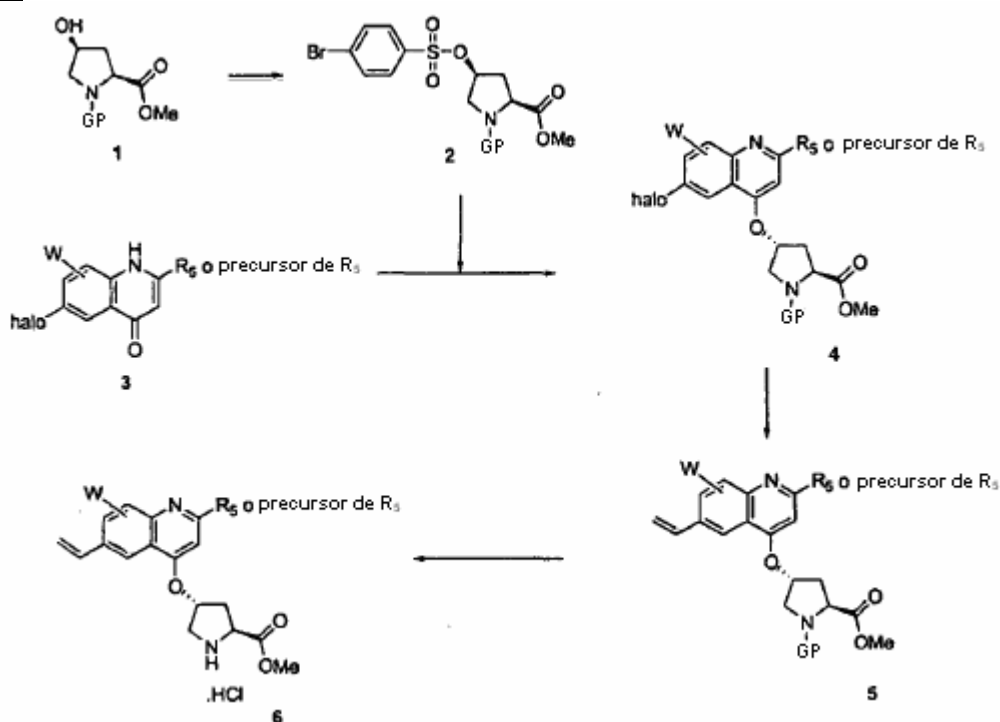
donde [S] es la concentración de péptido sustrato en la reacción y  $K_M$  es la constante de Michaelis. véase P. Gallinari *et al.*, 38 BIOCHEM. 5620-32 (1999); P. Gallinari *et al.*, 72 J. Virol. 6758-69 (1998); M. Taliani *et al.*, 240 ANAL. BIOCHEM. 60-67 (1996).

Los productos intermedios C usados en la preparación de los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se describe en los Esquemas 1-3.

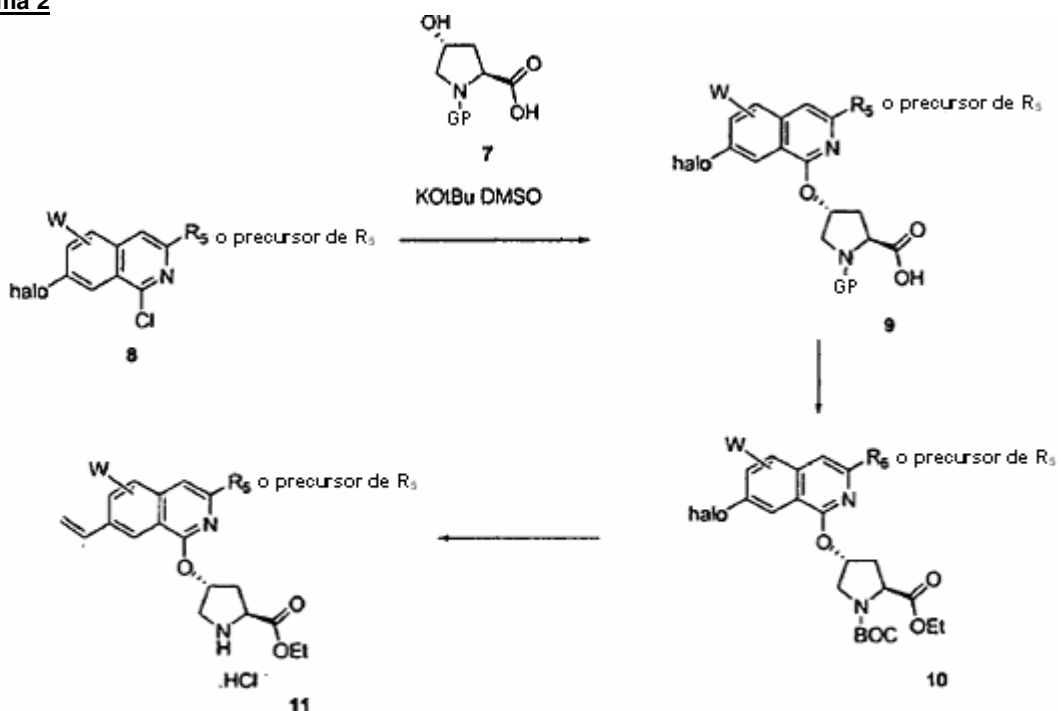
En los siguientes esquemas, todas las variables son como se han definido anteriormente a menos que se indique lo contrario. R es alquilo C<sub>1-6</sub> a menos que se indique lo contrario.

La reacción de un derivado de quinolina 3 apropiadamente sustituido con el brosilato de un metiléster de cis-4-hidroxiprolina 2 protegido (GP) (por ejemplo, Boc) proporciona el producto acoplado 4 (Esquema 1). Los mismos productos intermedios se pueden preparar mediante la reacción directa de un derivado de quinolina 1 apropiadamente sustituido con metiléster de cis-4-hidroxiprolina N-protegido, utilizando condiciones de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu, "Synthesis" 1981, 1-28). A continuación, se puede llevar a cabo la vinilación de la haloquinolina 4 en una serie de diferentes maneras, incluyendo: la reacción con viniltributilestaño y un catalizador de paladio adecuado, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en un disolvente tal como tolueno, DMF, DMSO, THF; la reacción con viniltrifluoroborato de potasio y un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo, aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]paladio (II)), en combinación con una base amina tal como trietilamina en etanol u otros disolventes adecuados; una reacción de Heck con etileno y catalizador de paladio adecuado en un disolvente apropiado. Será evidente para el experto en la materia que esta etapa de vinilación también se puede llevar a cabo en puntos alternativos de las secuencias sintéticas. En el caso de un grupo protector BOC, el grupo BOC de 5 se puede eliminar mediante el tratamiento con ácido, tal como HCl, en un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano o acetato de etilo, o ácido trifluoroacético bien puro o diluido con un disolvente tal como diclorometano, proporcionando 6.

### Esquema 1

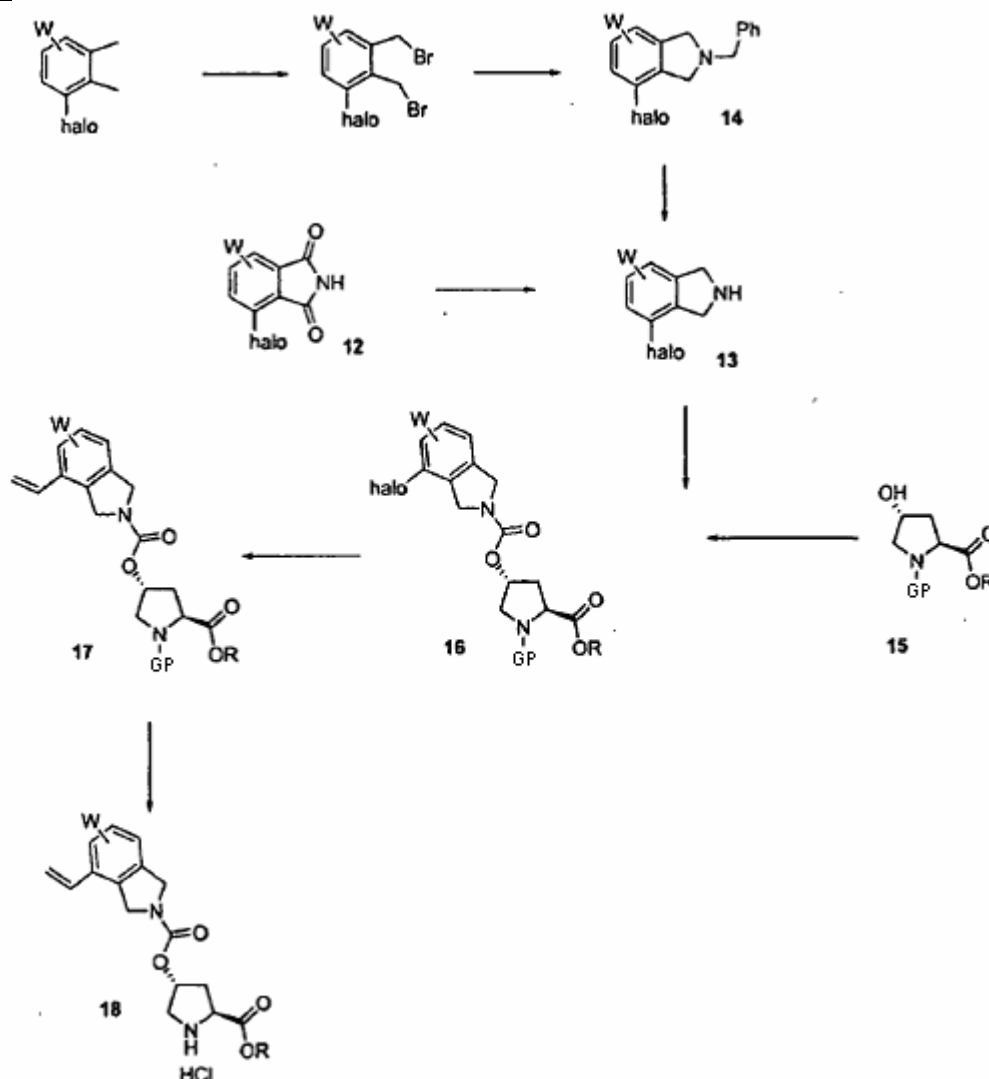


Los productos intermedios C que poseen un resto de isoquinolona se pueden preparar como se describe en el Esquema 2. La reacción de *trans*-4-hidroxiprolina (7) N-protegida (por ejemplo, BOC) se lleva a cabo mediante la formación del dianión con una base (por ejemplo, KOtBu) en disolvente apropiado (DMSO, THF o mezclas de los mismos) y la inactivación con una 1-cloroisoquinolina (8) adecuadamente sustituida. En el caso de GP = Boc, los grupos protectores de prolina del producto 9 se pueden retirar y esterificar el ácido en una sola etapa mediante el tratamiento con HCl en un alcohol adecuado tal como etanol, dando, después de la reforma de la amina protegida con BOC, 10. A continuación, se puede llevar a cabo la vinilación y la eliminación del grupo protector BOC como se ha descrito para los productos intermedios en el Esquema 1, proporcionándose 11.

**Esquema 2**

Los productos intermedios C que contienen un resto de isoindolina se pueden preparar como se describe en el Esquema 3. La haloisoindolina adecuada 13 se puede formar bien por reducción de una ftalimida 12 sustituida con halo apropiada con, por ejemplo, borano o, como alternativa, se puede bromar doblemente un halo-xileno apropiado (por ejemplo 3-bromo-o-xileno) utilizando N-bromosuccinimida y, a continuación, cerrar el anillo mediante el tratamiento con una amina tal como bencilamina en presencia de una base orgánica o inorgánica (por ejemplo, bicarbonato de potasio) en un disolvente (por ejemplo, acetonitrilo). Entonces, se puede retirar el grupo bencilo de la isoindolina 14 resultante, por ejemplo, mediante el tratamiento con  $\alpha$ -cloroetilcloroformiato (ACE-Cl), seguido del tratamiento con un alcohol (por ejemplo, metanol). A continuación, se puede acoplar la haloisoindolina 13 con metil (o etil)-éster de trans-4-hidroxi prolina N-prottegido (por ejemplo, BOC) (15), mediante el tratamiento de este último con carbonildiimidazol, fosgeno o trifosgeno, seguido de la adición de la haloisoindolina, opcionalmente en presencia de una base amina tal como trietilamina. Luego se puede llevar a cabo la vinilación del producto acoplado resultante 16 a 17 y la eliminación del grupo protector de prolina, proporcionando 18, como se ha descrito para los compuestos en el Esquema 1.

Esquema 3



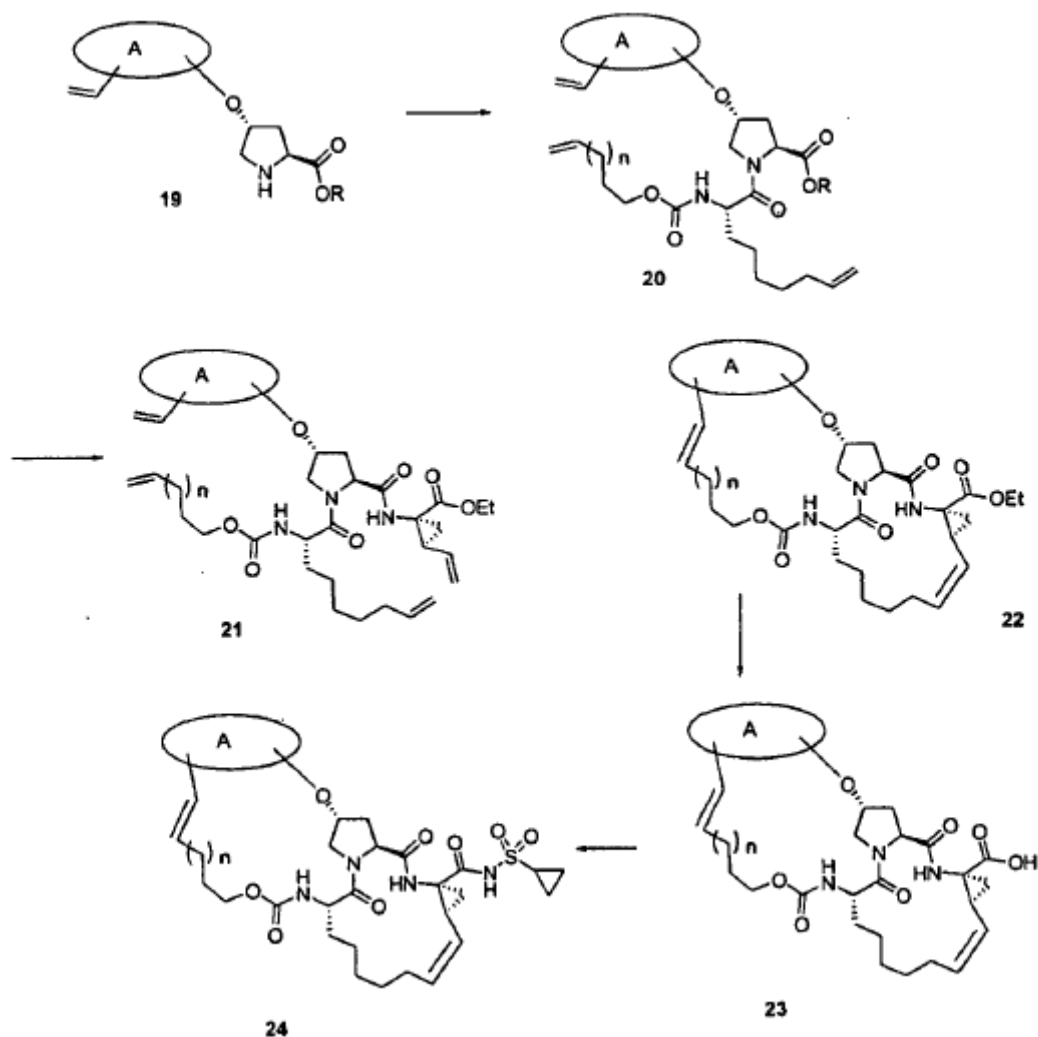
5 Luego se puede convertir los productos intermedios C en los compuestos de la presente invención mediante una serie de procedimientos alternativos. En el primero de estos procedimientos (Esquema 4), se acopla un producto intermedio C con un derivado de alquenilcarbamato de 2(S)-t-butoxicarbonilamino-non-8-enoico (Acme Bioscience Inc.) con el derivado de prolina 19, usando un reactivo de acoplamiento de péptidos convencional tal como EDC, HATU o BOP, dando el producto intermedio 20. La hidrólisis del éster de prolina y el acoplamiento con ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (Beaulieu *et al.*, 70 *J. Org. Chem.* 5869-5879 (2005)) proporciona tetraolefin 21, que se puede someter a una reacción de metátesis de cierre de anillo doble, dando 22. A continuación, se puede hidrolizar el bis-macrocielo 22, dando productos de ácido carboxílico 23, lo que a través de la activación del ácido carboxílico, por ejemplo, mediante N,N'-carbonildiimidazol y la reacción con ciclopropanosulfonamida, proporciona las correspondientes acilsulfonamidas 24. En una variación de este método, se puede hidrolizar el éster 20, acoplado con (1R,2S)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropanocarboxamida (X. A. Wang *et al.*, documento WO 2003/099274) y macrociclarlo, dando directamente los acilsulfonamidas 24.

10

15

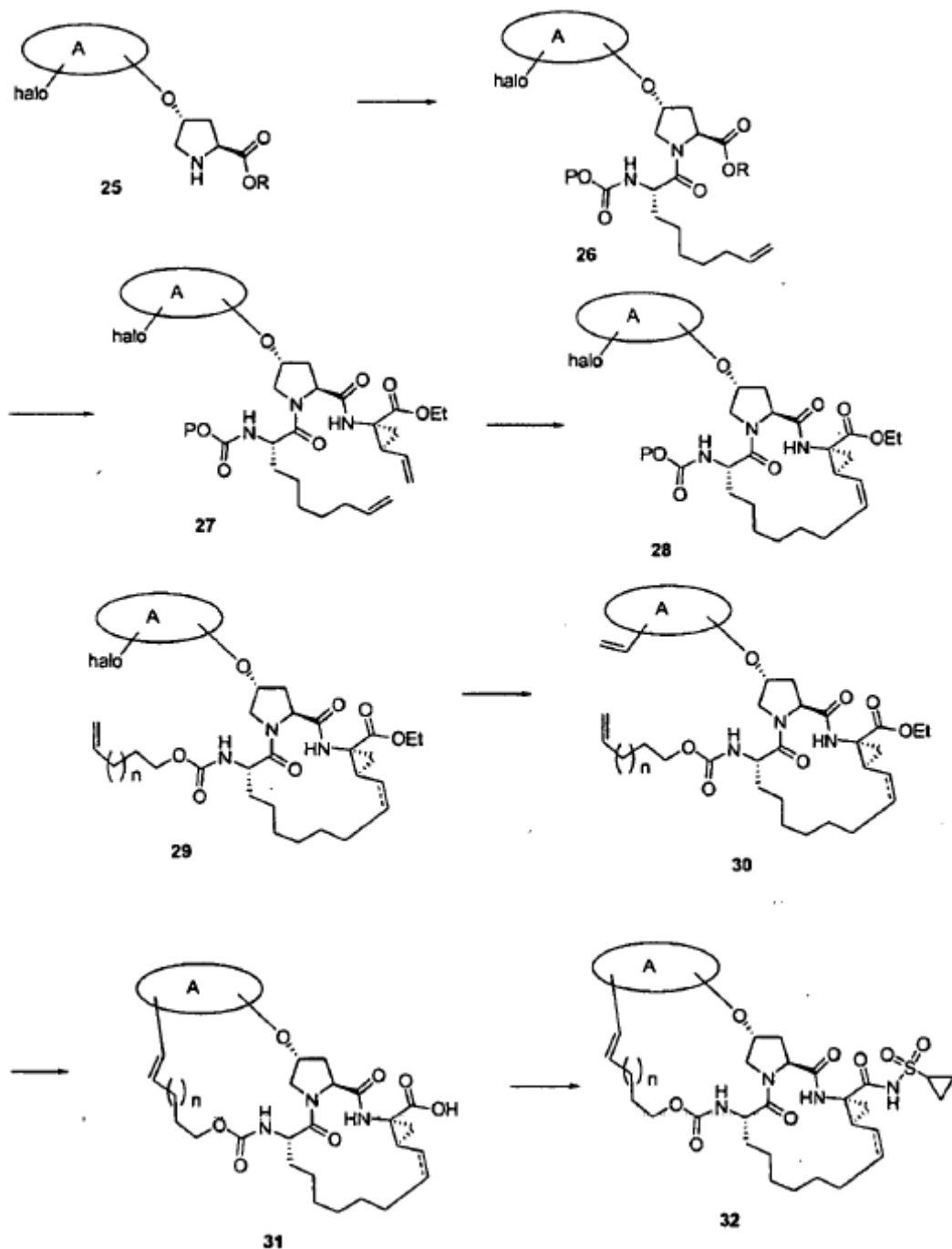


Esquema 4

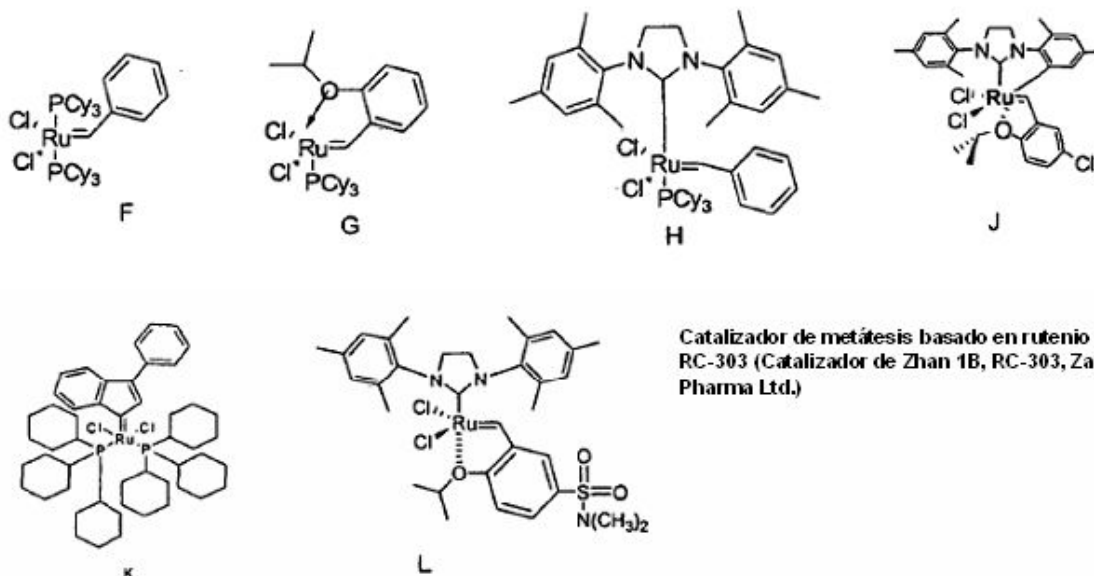


- Mediante el uso del producto intermedio de prolina-A 25 sustituido con halo (Esquema 5), se pueden construir los macrociclos de forma secuencial (Esquema 5). Por lo tanto, el derivado de prolina 25 se puede acoplar con ácido 2(S)-t-butoxicarbonilamino-non-8-enoico (Acme Bioscience Inc.), proporcionando 26, seguido de la hidrólisis del éster de prolina y el acoplamiento con ácido (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (Beaulieu *et al.*, 70 *J. Org. Chem.* 5869-5879 (2005)), proporcionando bis-olefina 27. La macrociclación mediante metátesis de cierre del anillo con un catalizador de rutenio apropiado u otro catalizador de metal proporciona el macrociclo 28. En esta etapa, se puede llevar a cabo opcionalmente una hidrogenación de la olefina macrocíclica. La escisión del grupo BOC con ácido y la formación de un carbamato insaturado mediante la reacción con un alcohol insaturado apropiado, que se ha activado con N,N'-carbonildiimidazol, fosgeno o trifosgeno proporciona 29. A continuación, se puede llevar a cabo la vinilación de 29, dando 30 en una serie de diferentes maneras, incluyendo: la reacción con viniltrifluoroborato de potasio y un catalizador de paladio adecuado, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en un disolvente tal como tolueno, DMF, DMSO, THF; la reacción con viniltrifluoroborato de potasio y un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo, aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]paladio (II)), en combinación con una base amina tal como trietilamina en etanol u otros disolventes adecuados: una reacción de Heck con etileno y catalizador de paladio adecuado en un disolvente apropiado. A continuación, se puede llevar a cabo el segundo macrociclo con un catalizador de rutenio apropiado u otro catalizador de metal, proporcionando, después de la hidrólisis, ácido carboxílico bismacrocíclico 31. Este se puede convertir luego en la correspondiente acilsulfonamida 32 como se ha descrito anteriormente.

## Esquema 5



Los catalizadores de metátesis de olefinas incluyen las siguientes especies basadas en rutenio: F. Miller *et al.*, 118 J. AM. CHEM. Soc. 9606 (1996); G. Kingsbury *et al.*, 121 *J. Am. Chem. Soc.* 791 (1999); H. Scholl *et al.*, 1, *ORG. LETT.* 953 (1999); publicación de solicitud de patente de EE.UU. US2002/0107138; K. Furstner *et al.*, 64 *J. ORG. CHEM.* 8275 (1999). La utilidad de estos catalizadores en la metátesis de cierre de anillo es bien conocida en la literatura (por ejemplo, Trnka y Grubbs, 34 *Acc. CHEM. RES.* 18 (2001)).



Catalizador de metátesis basado en rutenio de Zhan RC-303 (Catalizador de Zhan 1B, RC-303, Zannan Pharma Ltd.)

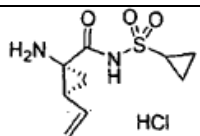
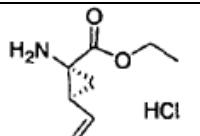
Lista de Abreviaturas

|    |                                    |   |
|----|------------------------------------|---|
| 5  | BOP                                | Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio                     |
|    | Brosilo                            | 4-Bromobencenosulfonilo   |
|    | CH <sub>3</sub> CN                 | Acetonitrilo  |
|    | Cloruro de brosilio                | Cloruro de 4-bromobencenosulfonilo  |
|    | DCC                                | Diciclohexilcarbodiimida  |
| 10 | DBU                                | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno  |
|    | DCE                                | Dicloroetano  |
|    | DCM                                | Diclorometano   |
|    | DIPEA                              | Diisopropiletilamina  |
|    | DMSO                               | Dimetilsulfóxido  |
| 15 | DMAP                               | 4-Dimetilamino-piridina   |
|    | DMF                                | Dimetilformamida  |
|    | EDC                                | <i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida                               |
|    | Et <sub>2</sub> O                  | Éter dietílico  |
|    | Et <sub>3</sub> N                  | Trietilamina  |
| 20 | EtOAc                              | Acetato de etilo  |
|    | EtOH                               | Etanol  |
|    | HATU                               | Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio |
|    | HBr                                | Ácido bromhídrico   |
|    | HCl                                | Ácido clorhídrico   |
| 25 | HOAc                               | Ácido acético   |
|    | HOAt                               | 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol   |
|    | LiOH                               | Hidróxido de litio  |
|    | MeOH                               | Metanol   |
|    | MgSO <sub>4</sub>                  | Sulfato de magnesio   |
| 30 | MTBE                               | <i>t</i> -butiléter metílico  |
|    | NaHCO <sub>3</sub>                 | Bicarbonato sódico  |
|    | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>    | Sulfato sódico  |
|    | NaOH                               | Hidróxido sódico  |
|    | NH <sub>4</sub> Cl                 | Cloruro de amonio   |
| 35 | NH <sub>4</sub> OH                 | Hidróxido de amonio   |
|    | Pd/C                               | Paladio sobre carbono   |
|    | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | Tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0)  |
|    | PhMe                               | Tolueno   |
|    | PPh <sub>3</sub>                   | Trifenilfosfina   |
| 40 | PPTS                               | <i>p</i> -Toluenosulfonato de piridinio   |
|    | TA                                 | Temperatura ambiente  |
|    | THF                                | Tetrahidrofurano  |

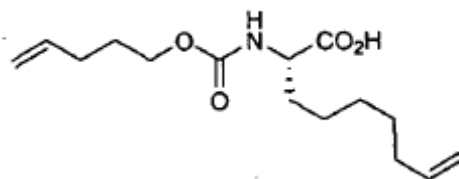
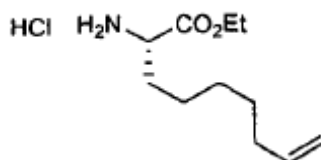
TBTU

Tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio.**Síntesis de productos intermedios:**

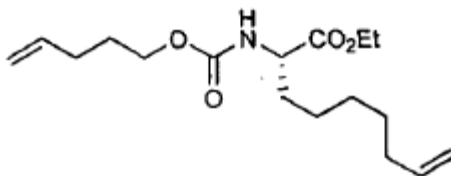
## 5 Productos intermedios A

| Producto intermedio N° | Estructura  | Nombre   | Referencia bibliográfica                   |
|------------------------|---|--|--|
| A1                     |  | Clorhidrato de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-1-amino- <i>N</i> -(ciclopropilsulfonyl)-2-vinilciclopropanocarboxamida | Wang <i>et al.</i> , US 6.995.174          |
| A2                     |  | Clorhidrato de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo                         | Llinas-Brunet <i>et al.</i> , US 6.323.180 |

## Productos intermedios B

10 Producto intermedio B1: Ácido (2*S*)-2-[[*(*pent-4-en-1-iloxi)carbonil]amino]non-8-enoicoEtapa 1: Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-non-8-enoato de etilo

- 15 Se saturó con gas de HCl una solución agitada de ácido (2*S*)-2-[[*(**t*-butoxicarbonil)amino]non-8-enoico (ACME Bioscience Inc) (1,00 g, 3,69 mmol) en EtOH (10 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 2 horas, luego se concentró, dando el producto del título (0,85 g). EMBR (ESI)  $m/z$  200,4 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>: 200,2].

Etapa 2: (2*S*)-2-[[*(*Pent-4-en-1-iloxi)carbonilamino]non-8-enoato de etilo

- 20 A una solución agitada de pent-4-en-1-ol (0,62 g, 7,21 mmol) y DIPEA (1,26 ml, 7,21 mmol) en 1,4- dioxano anhidro (20 ml), a 10 °C y bajo nitrógeno, se añadió lentamente una solución de trifosgeno (0,75 g, 2,52 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora, y se añadieron (2*S*)-2-amino-non-8-enoato de etilo \* HCl (0,85 g, 3,61 mmol) y NaOH acuoso 1 M (7,21 ml, 7,21 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C durante 15 horas. Tras enfriar hasta la TA, se basificó la mezcla de reacción hasta pH 8 con NaOH acuoso 1 M, y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (EtOAc del 5 al 75 % en hexano), dando el compuesto del título (0,96 g). EMBR (ESI)  $m/z$  312,5 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>: 312,2].

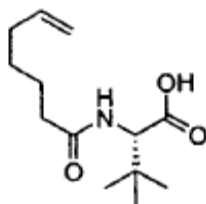
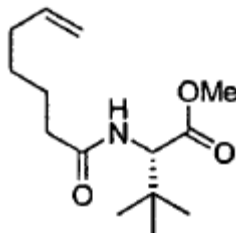
30

## Etapa 3: Ácido (2S)-2-[[pent-4-en-1-iloxi]carbonil]amino}non-8-enoico

Se agitó a TA durante 2 horas una solución de (2S)-2-[[pent-4-en-1-iloxi]carbonil]amino}non-8-enoato de etilo (0,96 g, 3,08 mmol) en THF (20 ml), EtOH (1 ml) y LiOH 1 M acuoso (21,58 ml, 21,58 mmol). Se acidificó la mezcla de reacción hasta pH 5 con HCl 1 N acuoso y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Se lavaron las capas de éter combinadas con agua (100 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título (0,80 g). EMBR (ESI) *m/z* 284,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>: 284,2].

Mediante el reemplazo del penten-4-ol de la Etapa 2 con el alcohol apropiado, se pueden preparar los siguientes productos intermedios:

| Producto intermedio N° | Alcohol  | Estructura | Nombre   |
|------------------------|--|------------|--|
| B2                     | 5-Hexen-1-ol   |            | Ácido (2S)-2-[[hex-5-en-1-iloxi]carbonil]amino}non-8-enoico              |
| B3                     | 6-Hepten-1-ol  |            | Ácido (2S)-2-[[hept-6-en-1-iloxi]carbonil]amino}non-8-enoico             |
| B4                     | 2,2-Dimetil-4-penten-1-ol Ref: <i>J. Org. Chem.</i> (1981), 46, 1177-1182.       |            | Ácido (2S)-2-[[2,2-dimetilpent-4-en-1-il]oxi]carbonil]amino}non-8-enoico |
| B5                     | (2S)-2-metil-4-penten-1-ol Ref: <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1988), 110, 2506-2526. |            | Ácido (2S)-2-[[2-metilpent-4-en-1-il]oxi]carbonil]amino}non-8-enoico     |
| B6                     | (2R)-2-metil-4-penten-1-ol Ref: <i>Tet. Assymetry</i> (1993), 4, 823-833.        |            | Ácido (2S)-2-[[2-metilpent-4-en-1-il]oxi]carbonil]amino}non-8-enoico     |
| B7                     | 2,2-Dimetilhex-5-en-1-ol Ref: <i>J. Org. Chem.</i> (1991), 56, 1623.             |            | Ácido (2S)-2-[[2,2-dimetilhex-5-en-1-il]oxi]carbonil]amino}non-8-enoico  |
| B8                     | 2(S)-2-metil-5-hexen-1-ol Ref: <i>J. Org. Chem.</i> (1992), 57, 2888,            |            | Ácido (2S)-2-[[2-metilhex-5-en-1-il]oxi]carbonil]amino}non-8-enoico      |
| B9                     | 2(R)-2-metil-5-hexen-1-ol Ref: <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1991), 113, 5337.       |            | Ácido (2S)-2-[[2-metilhex-5-en-1-il]oxi]carbonil]amino}non-8-enoico      |

Producto intermedio B10: N-Hept-6-enoil-3-metil-L-valinaEtapa 1: N-Hept-6-enoil-3-metil-L-valinato de metilo

- 5 Se agitó a TA durante 2 horas una solución de metiléster de L-t-leucina (1,00 g, 6,89 mmol), ácido 6-heptenoico (1,06 g, 8,26 mmol), EDC (1,58 g, 8,26 mmol) y HOAt (1,23 g, 8,26 mmol) en DMF (10 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (3 x 30 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se cromatografió el residuo sobre sílice (EtOAc al 5-50 %/hexano), dando el compuesto del título (1,42 g). EMBR (ESI) *m/z* 256,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>: 256,2].

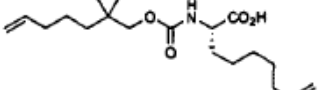
Etapa 2: N-Hept-6-enoil-3-metil-L-valina

- 15 Se agitó a TA durante 2 horas una solución de N-hept-6-enoil-3-metil-L-valinato de metilo (1,40 g, 5,48 mmol) en THF (10 ml) y NaOH 1 N (10 ml). Se acidificó la mezcla de reacción hasta pH 3 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título (1,12 g). EMBR (ESI) *m/z* 242,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>: 242,2].
- 20 Utilizando la química descrita anteriormente, sustituyendo el ácido carboxílico apropiado con (2S)-2-amino-non-8-enoato de metilo (Rosenquist *et al.*, WO 2005/073216), se pueden preparar los siguientes productos intermedios.

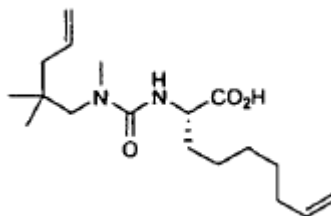
| Producto intermedio N° | Alcohol           | Estructura | Nombre   |
|------------------------|-------------------|------------|--|
| B11                    | Ácido 7-octenoico |            | Ácido enoico (2S)-2-(oct-7-enoilamino)non-8-enoico |
| B12                    | Ácido nonenoico   |            | Ácido enoico (2S)-2-(non-8-enoilamino)non-8-enoico |

- 25 Los siguientes producto intermedios B se prepararon de acuerdo con el procedimiento dado para el producto intermedio C1 (que figura más adelante) usando el alcohol apropiado.

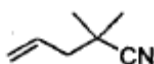
| Producto intermedio N° | Alcohol                      | Estructura | Nombre   |
|------------------------|------------------------------|------------|--|
| B13                    | (1R,2S)-2-aliilciclopentanol |            | Ácido enoico (2S)-2-(((1R,2S)-2-aliilciclopentol)oxi)carbonil amino]non-8-enoico |

|     |                           |  |   |
|-----|---------------------------|--|---|
| B14 | 2,2-dimetilhept-6-en-1-ol |  | Ácido (2S)-2-(((2,2-dimetilhept-6-en-1-il)oxi]carbonil]amino)non-8-enoico |
|-----|---------------------------|--|---|

Producto intermedio B15: Ácido (2S)-2-(((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)(metil)amino]carbonil]amino)non-8-enoico



Etapa 1: 2,2-Dimetilpent-4-enonitrilo



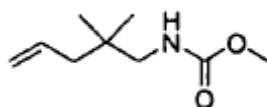
5 Se añadió *n*-butil-litio (80 ml, 200 mmol) a una solución de THF (250 ml) y diisopropilamina (28,5 ml, 200 mmol) a -78 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, luego se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió isobutironitrilo (17,9 ml, 200 mmol) en THF (30 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, y se añadió una solución de bromuro de alilo (18,2 ml, 210 mmol) en THF (30 ml), manteniendo la temperatura interna a < 10 °C. Se maceró la reacción mezclada a 0 °C durante 18 horas, y luego se vertió en agua. Se extrajo la mezcla con Et<sub>2</sub>O (x 3); se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/EtOAc 95:5), dando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,90-5,83 (m, 1H), 5,24-5,17 (m, 2H), 2,27-2,27 (m, 2H), 1,34 (s, 6H) ppm.

Etapa 2: 2,2-Dimetilpent-4-en-1-amina



20 Se añadió 2,2-dimetilpent-4-enonitrilo (14,4 g, 132 mmol) en Et<sub>2</sub>O (200 ml) a una solución de solución de hidruro de litio y aluminio (1 M, 200 ml, 200 mmol) a -10 °C. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo y se agitó durante 18 horas. Se enfrió la mezcla hasta -10 °C y se inactivó con la adición gota a gota de agua (6 ml), NaOH 2 M (6 ml) y agua (12 ml). Se filtró y se concentró la mezcla, dando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,86-5,78 (m, 1H), 5,05-5,01 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,99-1,97 (m, 2H), 0,86 (s, 6H) ppm.

Etapa 3: (2,2-Dimetilpent-4-en-1-il)carbamato de metilo



25 Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l bajo nitrógeno con 2,2-dimetilpent-4-en-1-amina (9,86 g, 87 mmol), diisopropilamina (16,73 ml, 96 mmol) y DCM (100 ml), y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de metilo (7,08 ml, 91 mmol) en DCM (50 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta TA, se agitó durante 24 horas y se vertió en agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc (x 3). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron, y se eliminó el disolvente del filtrado mediante rotaevaporación. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con hexano 70/EtOAc 30, dando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,85-5,79 (m, 1H), 5,06-5,02 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,02-3,00 (m, 2H), 1,98-1,96 (m, 2H), 0,88 (s, 6H) ppm.

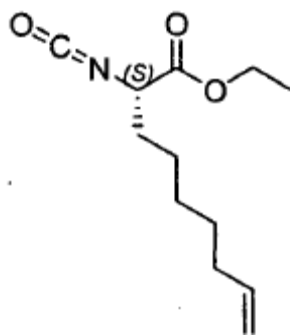
Etapa 4: N-2,2-Trimetilpent-4-en-1-amina



40 Se añadió una solución de (2,2-dimetilpent-4-en-1-il)carbamato de metilo (8,00 g, 46,7 mmol) en Et<sub>2</sub>O (100 ml) a una solución de hidruro de litio y aluminio (1 M, 100 ml, 100 mmol) a 0 °C, y se calentó la solución resultante hasta TA, y luego se calentó a reflujo. Tras 24 horas, se enfrió la solución hasta TA y se inactivó mediante la adición secuencial de 4 ml de agua, 8 ml de NaOH 2 M y 8 ml de agua. A continuación, se filtró y se concentró la solución, dando el

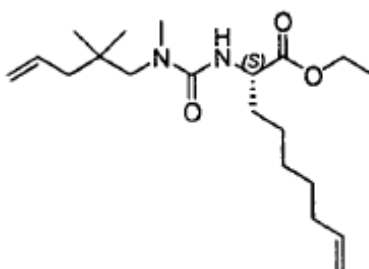
compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,89-5,79 (m, 1H), 5,04-4,99 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 0,90 (s, 6H) ppm.

Etapa 5: (2S)-2-Isocianato-non-8-enoato de etilo



- 5 Se enfrió una solución de cloruro de (2S)-1-etoxi-1-oxononan-2-amino (4,00 g, 16,97 mmol) y DCM (80 ml) hasta 0 °C. Se añadió una solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (80,0 ml, 84 mmol), y luego se añadió trifosgeno (1,662 g, 5,60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora, y luego se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con DCM (x 3). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se sometió a cromatografía de gel de sílice (hexano/EtOAc 80:20), dando el compuesto del título.

Etapa 6: (2S)-2-(((2,2-Dimetilpent-4-en-1-il)(metil)amino]carbonil]amino)non-8-enoato de etilo

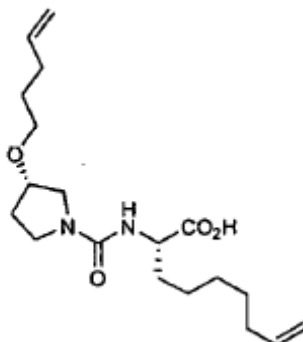


- 15 Se añadió N,2,2-trimetilpent-4-en-1-amina (0,847 g, 6,66 mmol) a una solución de (2S)-2-isocianato-8-enoato de etilo (1,50g, 6,66 mmol) y THF (10 ml), y se agitó la solución durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc al 20-30 % en hexano), dando el compuesto del título. EMBR (M+1) = 353,4.

20 Etapa 7: Ácido (2S)-2-(((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)(metil)amino]carbonil]amino)non-8-enoico

- Se añadió LiOH (66 mmol) a una solución de (2S)-2-(((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)(metil)amino]carbonil]amino)non-8-enoato de etilo (2,35 g, 6,67 mmol) en MeOH (20 ml), agua (10 ml) y THF (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a TA y luego se concentró. Se añadió una solución de bisulfato de potasio al 5 %, y se extrajo la mezcla con EtOAc (x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título. EMBR (M+H)<sup>+</sup> = 325,3.

Producto intermedio B16: Ácido (2S)-2-(((3S)-3-(pent-4-en-1-ilo)pirrolidin-1-il]carbonil]amino)non-8-enoico

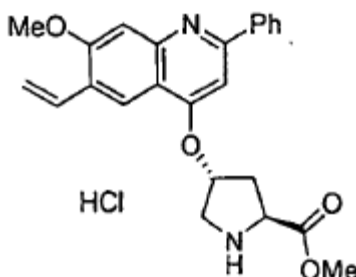




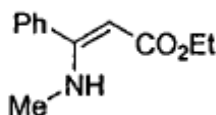
El producto intermedio B16 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Producto intermedio B15, Etapas 6 y 7 usando (3*S*)-3-(pent-4-en-1-iloxi)pirrolidina en lugar de *N*,2,2-trimetilpent-4-en-1-amina en Etapa 6, EMBR (M+H)<sup>+</sup> = 353,2.

## 5 Productos intermedios C

Producto intermedio C1: Clorhidrato de (4*R*)-4-[(7-metoxi-2-fenil-6-vinilquinolin-4-il)oxi]-L-prolinato de metilo

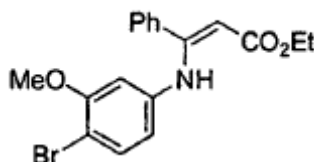


Etapa 1: 3-(Metilamino)-3-fenilacrilato de etilo



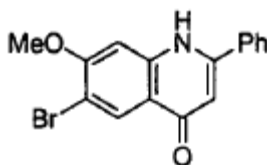
- 10 A una solución de benzoilacetato de etilo (30 g, 156 mmol) y metilamina (2 M en THF, 390 ml, 780 mmol) en EtOH (150 ml), se añadió ácido acético (44,7 ml, 780 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo con agitación durante 15 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se concentró y se repartió entre DCM y HCl 1M. Se separaron las fases y se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título (32 g), usado
- 15 sin mayor purificación.

Etapa 2: 3-[(4-Bromo-3-metoxifenil)amino]-3-fenilacrilato de etilo

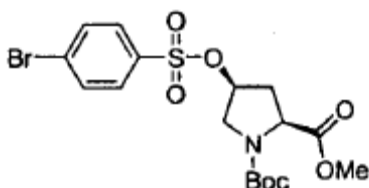


- 20 A una solución del producto de la Etapa 1 (31,3 g, 152 mmol) y 4-bromo-3-metoxianilina (28 g, 139 mmol) en DCM (700 ml), se añadió PPTS (38,3 g, 152 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo con agitación durante 20 horas y se enfrió, y se retiraron los sólidos por filtración y se lavaron con DCM. Se concentró el filtrado y se purificó sobre sílice (DCM del 10 % al 50 %/hexanos), dando el compuesto del título (49 g). EMBR (M+H)<sup>+</sup> calculado: 376,0; encontrado: 376,2.

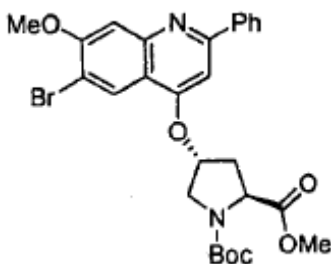
25 Etapa 3: 6-Bromo-7-metoxi-2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona



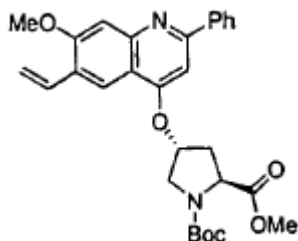
- 30 Se calentó DOWTHERM A (450 ml) a reflujo (~300 °C). Se añadió una mezcla del producto de la Etapa 2 (49 g, 130 mmol) en DOWTHERM A (50 ml) al Dowtherm A caliente en porciones, y se agitó la mezcla a reflujo durante 30 minutos tras completarse la adición. Se enfrió la mezcla hasta la TA; se añadió hexano (400 ml); y se agitó la mezcla durante 30 minutos, se filtró y se lavaron los sólidos con hexano, dando el compuesto del título (38 g). EMBR (M+H)<sup>+</sup> calculado: 330,0; encontrado: 330,2.

Etapa 4: (2S,4S)-4-[(4-Bromofenil)sulfonyl]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo

A una solución de (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo (2,15 g, 8,76 mmol) y DABCO (1,57 g, 14,0 mmol) en PhMe (10 ml) a TA, se añadió una solución de cloruro de boro (3,14 g, 12,3 mmol) en PhMe (5 ml). Se formó un precipitado de color blanco, se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos y se filtró. Se repartió el filtrado entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>; se separaron las capas; y se lavó la fase orgánica con HCl 1 M, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (4,0 g), que se usó sin mayor purificación. EMBR (M+Na)<sup>+</sup> calculado: 488; encontrado: 488.

Etapa 5: (2S,4R)-4-[(6-bromo-7-metoxi-2-fenilquinolin-4-il)oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo

A una solución del producto de la Etapa 4 (19,4 g, 41,7 mmol) y 6-bromo-7-metoxi-2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona (Etapa 3, 13,5 g, 40,9 mmol) en N-metilpirrolidina (200 ml), se añadió carbonato de cesio (20,0 g, 61,3 mmol). Luego se calentó la mezcla de reacción hasta 45 °C con agitación durante 15 horas y se enfrió hasta la TA. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en EtOAc y agua, y se retiraron los sólidos blancos mediante filtración. Se separaron las capas, y se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre sílice (elución en gradiente EtOAc del 10 % al 50 % en hexanos), dando el compuesto del título (21,0 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. EMBR (M+H)<sup>+</sup> calculado: 557,1; encontrado: 557,3.

Etapa 6: (2S,4R)-4-[(7-metoxi-2-fenil-6-vinilquinolin-4-il)oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo

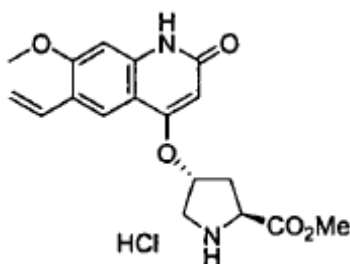
A una solución del producto de la Etapa 5 (14,0 g, 21,5 mmol) en EtOH (300 ml), se añadió viniltrifluoroborato de potasio (5,05 g, 37,7 mmol), Et<sub>3</sub>N (5,25 ml, 37,7 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (1,025 mg, 1,26 mmol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1,5 horas, se enfrió hasta TA, se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. Se separaron las capas y se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice (elución en gradiente EtOAc del 10 % al 80 % en hexanos), dando el compuesto del título (10,4 g). EMBR (M+H)<sup>+</sup> calculado: 505,2; encontrado: 505,5.

Etapa 7: Clorhidrato de (4R)-4-[(7-metoxi-2-fenil-6-vinilquinolin-4-il)oxi]-L-prolinato de metilo

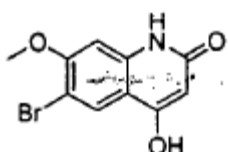
Se enfrió una solución del producto de la Etapa 6 (10,4 g, 20,6 mmol) en dioxano (300 ml) hasta 0 °C y se burbujeó HCl a través de la solución durante 20 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta TA y se agitó durante 2 horas más. Se concentró la mezcla de reacción y se añadió Et<sub>2</sub>O (150 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora. La filtración dio el compuesto del título (9,0 g) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin mayor

purificación. EMBR (M+H)<sup>+</sup> calculado: 405,2; encontrado: 405,3.

Producto intermedio C2: Metil-(2*S*,4*R*)-4-[(7-metoxi-2-oxo-6-vinil-1,2-dihidroquinolin-4-il)oxi]pirrolidin-2-carboxilato

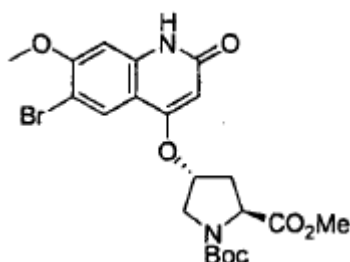


5 Etapa 1: 6-Bromo-4-hidroxi-7-metoxiquinolin-2(1*H*)-ona



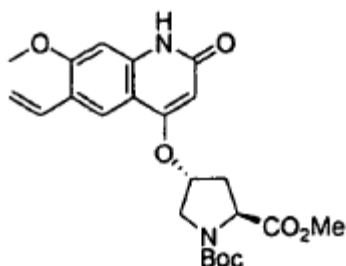
A una mezcla de 4-bromo-3-metoxianilina (10 g, 49,5 mmol) y ácido malónico (5,15 g, 49,5 mmol), se añadió POCl<sub>3</sub> (5,07 ml, 54,4 mmol) con una fuerte agitación, y luego se calentó hasta 105 °C. Tras 5 minutos, la reacción comenzó a burbujear vigorosamente, y finalmente se formó una espuma dura y se siguió calentando durante 1 hora. Tras enfriar, se añadió agua (200 ml), y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se separó el sólido por filtración y se lavó con agua. Al sólido, se añadió NaOH 2 N (300 ml) y se siguió agitando durante una noche. Se separó por filtración el sólido restante, y luego se añadió EtOH (5 ml) al filtrado y se acidificó la capa básica con HCl concentrado hasta pH 2. Luego se separó el sólido resultante por filtración, y se lavó con agua. A continuación, se transfirió el sólido a un matraz y se retiró el agua restante mediante destilación azeotrópica con EtOH (200 ml x 2). Luego se secó más el sólido blanquecino. EMBR ESI<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> calculado: 270,2; encontrado: 272,2.

20 Etapa 2: (2*S*,4*R*)-4-[(6-bromo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo

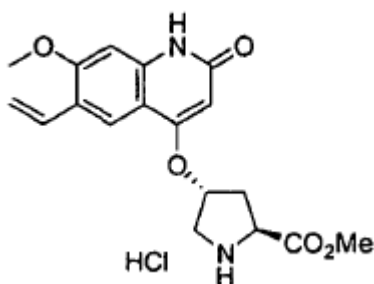


A una solución de (2*S*,4*S*)-4-[[4-bromofenil]sulfonyl]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo (4 g, 8,61 mmol) y el producto de la Etapa 1 (3,49 g, 12,92 mmol) en NMP (86 ml) bajo N<sub>2</sub>, se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,42 g, 25,8 mmol) y se calentó la mezcla hasta 60 °C. Tras 6,5 horas, se enfrió la reacción hasta TA y se repartió entre agua y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente. El producto en bruto (6,5 g) se purificó sobre sílice (elución en gradiente, EtOAc al 0-100 %/hexano y luego MeOH al 0-5 %/DCM), produciendo 2,26 g del compuesto del título. EMBR ESI<sup>+</sup> ((M-Boc)+H)<sup>+</sup> calculado: 397,3; encontrado: 399,3.

30

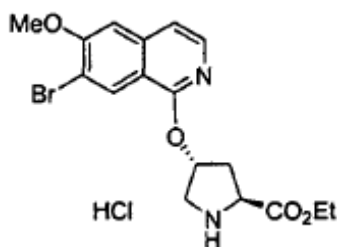
Etapa 3: (2S,4R)-4-[(7-Metoxi-2-oxo-6-vinil-1,2-dihidroquinolin-4-il)oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo

A una solución del producto de la Etapa 2 (2,26 g, 4,54 mmol) en EtOH (45,4 ml), se añadió viniltrifluoroborato de potasio (0,913 g, 6,82 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,950 ml, 6,82 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (0,186 g, 0,227 mmol).  
 5 Luego se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta TA; se evaporaron las sustancias volátiles al vacío; y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, y se retiró el disolvente al vacío. Se purificó el material en bruto sobre sílice (elución en gradiente, MeOH al 0-5 %/DCM), produciendo 2,0 g del compuesto del título. EMBR ESI<sup>+</sup> ((M-Boc)+H)<sup>+</sup> 345,3.

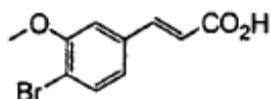
10 Etapa 4: Clorhidrato de (4R)-4-[(7-metoxi-2-oxo-6-vinil-1,2-dihidroquinolin-4-il)oxil-L-prolinato metílico

Al producto de la Etapa 3 (2,02 g, 4,54 mmol), se añadió HCl (4 M en dioxano) (22,7 ml, 91 mmol) a TA. Tras 1,5 horas, se retiró el disolvente al vacío. Se recogió el residuo en Et<sub>2</sub>O, y se retiró el disolvente al vacío, proporcionando 1,73 g del compuesto del título en forma de un sólido de color tostado. EMBR ESI<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 345,4.

15

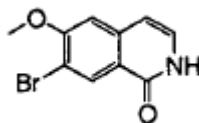
Producto intermedio C3: Clorhidrato de (4R)-4-[(7-bromo-6-metoxiisoquinolin-1-il)oxil-L-prolinato etílico20 Etapa 1: Ácido (2E)-3-(4-bromo-3-metoxifenil)acrílico

20

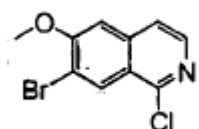


A una solución de 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (L. A. Hasvold *et al.*, US 2004/0254159, Ejemplo 57B) (33,45 g, 107 mmol) en MeCN (100 ml), se añadió ácido acrílico (9,61 g, 133 mmol), Et<sub>3</sub>N (37,2 ml, 267 mmol) y acetato de paladio (719 mg, 3,2 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 40 minutos, se enfrió hasta la TA y se vertió en 2,4 l de HCl 1 M. Tras agitar durante 30 minutos, se filtró el sólido, se suspendió en EtOH (230 ml) se calentó a reflujo y se dejó enfriar hasta la TA con agitación durante una noche. Se filtró el sólido y se lavó con EtOH:hexano 1:1 (50 ml), dando el compuesto del título. EMBR ESI<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 257,0.

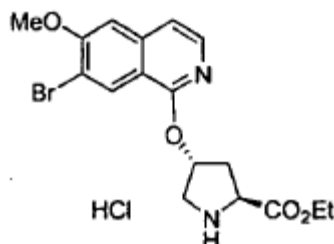
30

Etapa 2: 7-Bromo-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona

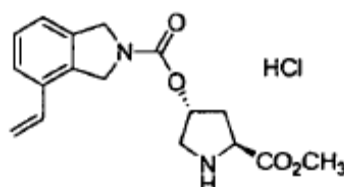
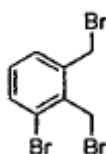
Se sometió a destilación azeotrópica una parte del producto de la Etapa 1 (12,5 g, 48,6 mmol) con benceno y se volvió a suspender en benceno (94 ml). Se añadieron Et<sub>3</sub>N (9,49 ml, 68,1 mmol) y azida de difenilfosforilo (10,48 ml, 48,6 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de sílice y se eluyó con ~1 l de PhMe; se evaporaron las sustancias volátiles, se volvió a suspender el residuo en difenilmetano (94 ml), y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas (temperatura interna de 250 °C). Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la TA, se agitó durante una noche, se filtró y se lavó el sólido con hexanos (100 ml), dando un sólido de color tostado (7,4 g). EMBR ESI<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 254,1.

Etapa 3: 7-Bromo-1-cloro-6-metoxiisoquinolina

Se calentó a reflujo una mezcla del producto de la Etapa 2 (4,7 g, 18,5 mmol) en oxiclورو de fósforo (30 ml) durante 2 horas y se enfrió hasta la TA; se evaporaron las sustancias volátiles, y el residuo se repartió entre NaOH 3 M y DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó el disolvente, y se trituro el sólido con Et<sub>2</sub>O (20 ml) y se filtró, usando el compuesto del título (3,75 g). EMBR ESI<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 274,0.

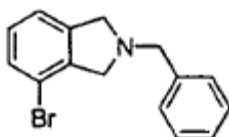
Etapa 4: Clorhidrato de (4R)-4-[(7-bromo-6-metoxiisoquinolin-1-il)oxil]-L-prolinato etílico

Se añadió *t*-butóxido potásico (618 mg, 5,5 mmol) a una solución agitada de *trans*-4-hidroxi-prolina de BOC (424 mg, 1,83 mmol) en DMSO (10 ml) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y se enfrió hasta 15 °C, y se añadió el producto de la Etapa 3 (500 mg, 1,83 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se repartió entre ácido cítrico al 10 % enfriado con hielo y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó el disolvente. Se disolvió el producto bruto en EtOH (100 ml), se enfrió hasta 0 °C y se burbujeó HCl a través hasta que se saturó. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la TA y se agitó durante 24 horas. Se evaporaron las sustancias volátiles y se sometió el residuo a destilación azeotrópica con EtOH (x 4), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (555 mg). EMBR ESI<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 395,0.

Producto intermedio C4: Clorhidrato de (3R,5S)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il-4-vinil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilatoEtapa 1: 1-Bromo-2,3-bis(bromometil)benceno

Se calentó una suspensión de 3-bromo-o-xileno (196 g, 1,06 mol), *N*-bromosuccinimida (377 g, 2,15 mol) y peróxido de benzoílo (0,26 g, 1,0 mmol) en tetracloruro de carbono (1.800 ml) a reflujo bajo nitrógeno durante 15 horas. Se enfrió el contenido del matraz de reacción y se filtró, y se evaporó el filtrado. Se destiló el material en bruto bajo un alto vacío, dando grandes fracciones destiladas entre 88 °C y 152 °C. De estas fracciones de destilación, se recuperaron 108 g de material puro y 182 g de material ligeramente menos puro, que también se usó en la siguiente reacción. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,64 (s, 2H).

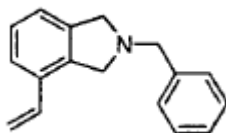
Etapa 2: 2-Bencil-4-bromoisoindolina



Se suspendió bicarbonato de potasio (204 g, 2,04 moles) en CH<sub>3</sub>CN (12 l), y se calentó la mezcla hasta 80 °C. Se añadieron soluciones de 1-bromo-2,3-bis(bromometil)benceno (280 g, 0,82 mol en 500 ml de CH<sub>3</sub>CN) y bencilamina (87,5 g, 0,82 mol en 500 ml de CH<sub>3</sub>CN) simultáneamente a través de embudos de adición durante 1 hora. Se agitó la mezcla de reacción a 77 °C durante 16 horas. Se enfrió el contenido del matraz de reacción y se filtró, se eliminó el disolvente por evaporación, y se repartió la mezcla entre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M y EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de elución: heptano a EtOAc al 10% en heptano) dio el compuesto del título en forma de un aceite pálido. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,41-7,39 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,91 (s, 2H). EMBR (ESI) *m/z* 289 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrN: 289].

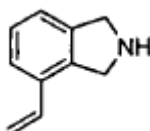
La base libre se convirtió en la sal de HCl utilizando una solución de HCl en MeOH. La adición de MTBE y la filtración del sólido dieron 118 g del compuesto del título en forma de la sal de HCl.

25 Etapa 3: 2-Bencil-4-vinilisoindolina

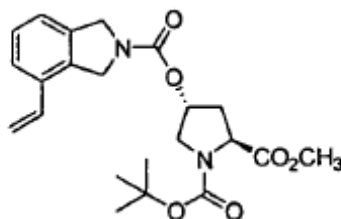


Se desgasificó una solución de 2-bencil-4-bromoisoindolina (16,7 g, 58,0 mmol) y tributil(vinil)estaño (20,3 ml, 69,6 mmol) en PhMe (400 ml) burbujeando gas nitrógeno a través de la solución durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (1,30 g, 1,16 mmol), y se calentó la solución resultante en un baño de aceite a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Se enfrió el contenido del matraz de reacción, se evaporó y se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo 95/5, dando el compuesto del título en forma de un aceite pálido que se volvió de color rosa al reposar. EMBR (ESI) *m/z* 236 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N: 236].

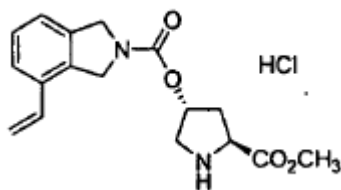
35 Etapa 4: 4-Vinilisoindolina



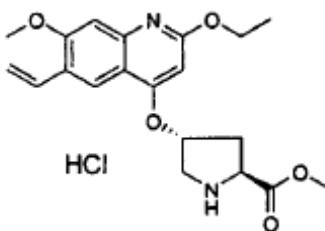
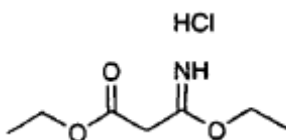
Se añadió una solución de cloroformato de 1-cloroetilo (7,51 ml, 69,6 mmol) en 1,2-dicloroetano a una solución enfriada (baño de hielo) de 2-bencil-4-vinilisoindolina (58 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 ml) durante 20 minutos, manteniendo la temperatura de reacción interna < 5 °C. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la TA, y después se calentó a reflujo durante 45 minutos. Se volvió a enfriar la mezcla de reacción hasta la TA, y se eliminó el disolvente por evaporación. Se añadió MeOH (200 ml), y se calentó la mezcla a reflujo durante 30 minutos, después se enfrió hasta la TA. A continuación, se eliminó el disolvente por evaporación. Se añadió agua (200 ml), y se lavó la mezcla resultante con EtOAc (2 x 250 ml). Se basificó la capa acuosa con hidróxido de sodio 2 N y después se extrajo con DCM (4 x 250 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron, y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,3 a 95/5/0,5), dando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (6,00 g). EMBR (ESI) *m/z* 146 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N: 146].

Etapa 5: (2S,4R)-4-([(4-vinil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)carbonil]oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butil-2-metilo

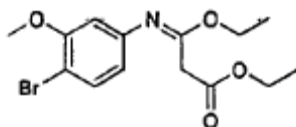
- 5 Se enfrió una solución de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butil-2-metilo (10,1 g, 41,4 mmol) en DMF (90 ml) en atmósfera de nitrógeno hasta 0 °C. Se añadió carbonildiimidazol (6,70 g, 41,4 mmol), y se calentó la mezcla de reacción a TA. Tras 2 horas, se añadió una solución de 4-vinilisindolina (6,00 g, 41,4 mmol) en DMF (10 ml). Después, se calentó la mezcla en un baño de aceite a 60 °C durante 2 horas, se enfrió a TA y se vertió en agua y bisulfato de potasio al 5 %. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (4 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó el disolvente. La cromatografía ultrarrápida en columna (hexano/EtOAc 70/30) dio el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco,
- 10 13,9 g. EMBR (ESI) *m/z* 417 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 417].

Etapa 6: Clorhidrato de (3R,5S)-5-(metoxicarbonil)pirrolidina-3-il-4-vinil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato

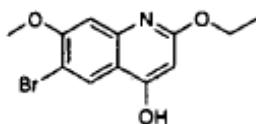
- 15 Se enfrió una solución del producto de la Etapa 5 (13,9 g, 33,4 mmol) en EtOAc (700 ml) en un baño de hielo y se saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso. Se selló el matraz de reacción y se dejó calentar hasta la TA. Después de 3,5 horas, se eliminó el disolvente por evaporación, dando el compuesto del título en forma de un sólido gris, 11,2 g. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, ppm, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,47-7,45 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,79-6,73 (m, 1H), 5,79-5,73 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,74-3,63 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,51-2,46 (m, 1H). EMBR (ESI) *m/z* 317 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 317].
- 20

Producto intermedio C5: Clorhidrato de (4R)-4-[(2-etoxi-7-metoxi-6-vinilquinolin-4-il)oxi]-L-prolinato metílicoEtapa 1: Clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato etílico

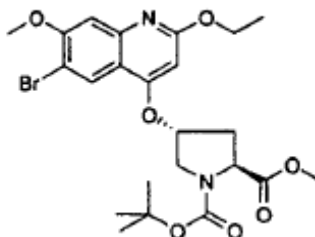
- 25 Se burbujeó con HCl gaseoso una solución agitada de cianoacetato de etilo (30 ml, 281 mmol) y EtOH (18,1 ml, 278 mmol) en Et<sub>2</sub>O anhidro (28,1 ml), a 0 °C, hasta que se saturó. Se agitó la reacción a 22 °C durante 20 horas y después se concentró, dando el producto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,73 (c, J = 7,1 Hz, 2H); 4,24 (c, J = 7,2 Hz, 2H); 3,89 (s, 2H); 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.
- 30

Etapa 2: (3E)-3-[(4-Bromo-3-metoxifenil)imino]1-3-etoxipropanoato de etilo

Se agitó en atmósfera de nitrógeno, a 22 °C, durante 20 horas una mezcla del producto de la Etapa 1 (54,2 g, 277 mmol) y 4-bromo-3-metoxianilina (56,0 g, 277 mmol) en EtOH (500 ml). Se filtró la mezcla y se concentró, después se agitó en éter (100 ml), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (gradiente de elución, EtOAc al 0-50% en hexano), dando el producto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,30 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H); 4,15 (c, J = 7,1 Hz, 2H); 3,85 (s, 2 H); 3,21 (s, 2H); 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. EMBR (ESI) *m/z* 344,0 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>4</sub>: 344,0].

Etapa 3: 6-Bromo-2-etoxi-7-metoxiquinolin-4-ol

A una solución agitada de DOWTHERM (300 ml) a 250 °C, se añadió una solución del producto de la Etapa 2 (30,0 g, 87 mmol) en DOWTHERM (30 ml). Se agitó la solución resultante a 250 °C durante 5 minutos, se enfrió hasta la TA y se filtró. Se lavó la torta resultante con hexano (3 x 50 ml), después se secó, dando el producto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, ppm, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,25 (s, 1H); 6,92 (s, 1H); 5,80 (s, 1H); 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H); 3,97 (s, 3H); 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. EMBR (ESI) *m/z* 298,0 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrNO<sub>3</sub>: 298,0].

Etapa 4: (2S,4R)-4-[(6-bromo-2-etoxi-7-metoxiquinolin-4-il)oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo

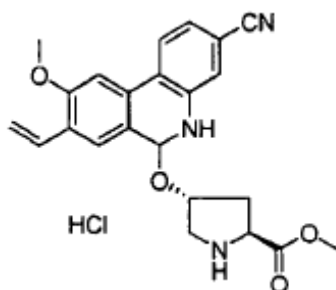
Se agitó una suspensión de (2S,4S)-4-[(4-bromofenil)sulfonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo (25,0 g, 53,8 mmol), el producto de la Etapa 3 (16,1 g, 53,8 mmol) y carbonato de cesio (52,6 g, 162 mmol) en NMP (300 ml) se agitó a 75 °C, en atmósfera de nitrógeno, durante 2 horas. A 22 °C, se diluyó la reacción con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Se lavó la capa de EtOAc combinada con agua (3 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice 60, eluyendo con EtOAc del 0 al 50 % de en hexano, dando el producto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13 (s, 1H); 7,16 (s, 1H); 6,02 (s, 1H); 5,05 (m, 1H); 4,49 (m, 3H); 4,00 (s, 3H); 3,91 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,67 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); 1,47 (s, 3H); 1,44 (s, 9H) ppm. EMBR (ESI) *m/z* 525,0 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 525,0].

Etapa 5: Clorhidrato de (4R)-4-[(2-etoxi-7-metoxi-6-vinilquinolin-4-il)oxi]-L-prolinato metílico

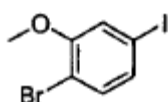
El clorhidrato de (4R)-4-[(2-etoxi-7-metoxi-6-vinilquinolin-4-il)oxi]-L-prolinato metílico se preparó a partir del compuesto descrito en la Etapa 4 de acuerdo con los procedimientos descritos para el Producto intermedio C1, Etapas 6 y 7, CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 373,2.



Producto intermedio C6: Clorhidrato de (4*R*)-4-[(3-ciano-9-metoxi-8-vinil-5,6-dihidrofenantridin-6-il)oxi]-L-prolinato metílico

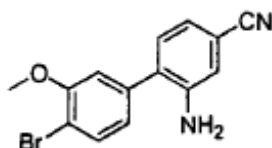


5 Etapa 1: 1-Bromo-4-yodo-2-metoxibenceno



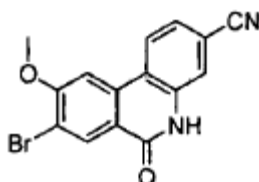
A una suspensión de 4-bromo-3-metoxianilina (25 g, 124 mmol) en HCl concentrado (1,7 l) enfriada hasta 0 °C, se añadió nitrito de sodio (11,1 g, 161 mmol) en agua (250 ml) lentamente durante de 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 8 °C. Tras agitar durante 2 horas, se añadió KI (61,6 g, 371 mmol) en agua (250 ml) a la solución de color naranja resultante lentamente durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 8 °C. Se calentó la mezcla hasta la TA y se agitó otras 1,5 horas. A continuación, se filtró la mezcla a través de un embudo de lana de vidrio sinterizado. Se disolvió el sólido resultante en EtOAc (1,2 l) y se lavó con agua, NaOH 0,5 N, bisulfito de sodio acuoso y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró a través de un lecho corto de sílice, y después se eliminó el disolvente al vacío. El material bruto se purificó sobre sílice (hexanos al 100 %), dando el producto del título.

Etapa 2: 2-Amino-4'-bromo-3'-metoxibifenil-4-carbonitrilo



A una mezcla del producto de la Etapa 1, -bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (750 mg, 2,4 mmol), CsF (1,09 g, 7,2 mmol), clorhidrato de ácido (2-amino-4-cianofenil)borónico (390 mg, 2,4 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (277 mg, 0,24 mmol), se añadió DME (15 ml) en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se calentó hasta 100 °C. Tras 36 horas, se añadieron EtOAc y agua a la suspensión espesa de color rojo resultante. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se purificó sobre sílice (gradiente de elución, EtOAc al 3-50 %/hexanos, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo. EMBR (M+H)<sup>+</sup> = 303,1.

Etapa 3: 8-Bromo-9-metoxi-6-oxo-5,6-dihidrofenantridin-3-carbonitrilo

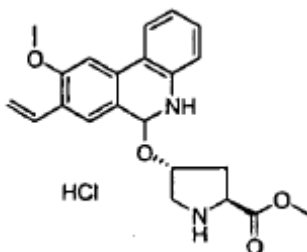


Al producto de la Etapa 2 (363 mg, 1,2 mmol), se añadió fosgeno (solución al 20 % en PhMe, 5,9 g, 11,97 mmol), y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Luego se eliminó el disolvente al vacío, dando 4'-bromo-2-isocianato-3'-metoxibifenil-4-carbonitrilo (394 mg, 1,2 mmol), que luego se recogió en clorobenceno (4 ml). A esta mezcla, se añadió AlCl<sub>3</sub> (319 mg, 2,4 mmol) a TA. Entonces, se añadió HCl 1 N (30 ml), lo que provocó la formación de un precipitado de color gris. Se aisló este por filtración y se lavó con DCM y MeOH, dando el compuesto del título. EMBR (M + H)<sup>+</sup> = 329,0. EMBR (M+H)<sup>+</sup> = 329,0,

Etapa 4: Clorhidrato de (4R)-4-[(3-ciano-9-metoxi-8-vinil-5,6-dihidrofenantridin-6-il)oxil-L-prolinato metílico

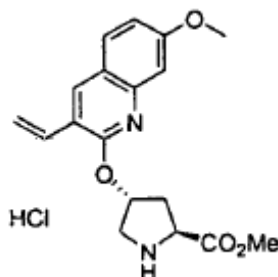
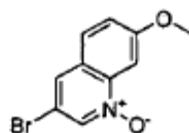
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Etapa 3 usando el procedimiento descrito para el Producto intermedio C1, Etapas 5-7, EMBR (M+H)<sup>+</sup> = 406,1.

5

Producto intermedio C7: Clorhidrato de (4R)-4-[(9-metoxi-8-vinil-5,6-dihidrofenantridin-6-il)oxil-L-prolinato metílico

El Producto intermedio C7 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Producto intermedio C6 usando ácido (2-aminofenil)borónico en lugar de ácido (2-amino-4-cianofenil)borónico en la Etapa 2. EMBR (M+H)<sup>+</sup> = 381,2.

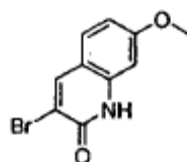
10

Producto intermedio C8: Clorhidrato de (4R)-4-[(7-metoxi-3-vinilquinolin-2-il)oxil-L-prolinato metílicoEtapa 1: 1-Óxido de 3-bromo-7-metoxiquinolina

15

A una solución de 3-bromo-7-metoxiquinolina (2,0 g, 8,40 mmol) en DCM (42 ml) a TA, se añadió mCPBA (2,9 g, 16,8 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. A continuación, se añadió una segunda porción de mCPBA (2,9 g, 16,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre solución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> al 10 % y DCM, y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto resultante se usó sin mayor purificación. EMBR (M+H)<sup>+</sup> = 254,2.

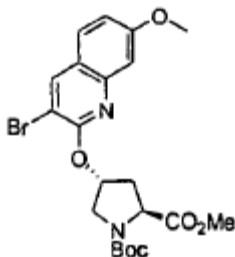
20

Etapa 2: 3-Bromo-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

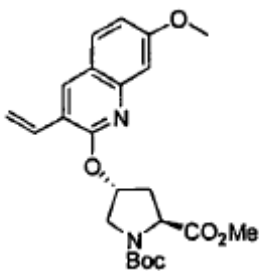
25

A una solución de 1-óxido de 3-bromo-7-metoxiquinolina (2,04 g, 8,03 mmol) en EtOAc (50 ml) y solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 15 % (15 ml) a TA, se añadió TsCl (1,68 g, 8,83 mmol). Se agitó la mezcla de reacción vigorosamente a TA durante 18 horas, momento en el que se recogió el producto por filtración y se lavó con EtOAc. Se secó el sólido al vacío y se usó sin mayor purificación. EMBR (M+H)<sup>+</sup> = 254,1.

30

Etapa 3: (2S,4R)-4-[(3-bromo-7-metoxiquinolin-2-il)oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo

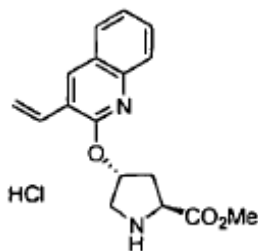
5 A una solución de 3-bromo-7-metoxiquinolin-2(1*H*)-ona (1,31 g, 5,17 mmol) y (2*S*,4*S*)-4-[[4-bromofenil]sulfonil]oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil-2-metilo (2,0 g, 4,31 mmol) en NMP (21,5 ml), se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,11 g, 6,46 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 40 horas a 40 °C. Se añadió una porción más de (2*S*,4*S*)-4-[[4-bromofenil]sulfonil]oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil-2-metilo (1,0 g, 2,16 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en una mezcla de EtOAc y H<sub>2</sub>O, y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con H<sub>2</sub>O (x 2), NaHCO<sub>3</sub> (x 2) y salmuera, se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto se usó sin mayor purificación. EMBR (M+H-Boc)<sup>+</sup> = 381,2.

Etapa 4: (2S,4R)-4-[(7-metoxi-3-vinilquinolin-2-il)oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo

15 A una solución de (2*S*,4*R*)-4-[(3-bromo-7-metoxiquinolin-2-il)oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo (2,0 g, 4,2 mmol) en EtOH (30 ml), se añadió TEA (0,87 ml, 6,23 mmol). Se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (0,84 g, 6,23 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]paladio (II) (0,17 g, 0,21 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 horas. Se trató la mezcla de reacción con EtOAc y H<sub>2</sub>O, y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó sobre sílice (elución en gradiente, EtOAc al 0-40 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite. EMBR (M+H-tBu)<sup>+</sup> = 373,3.

Etapa 5: Clorhidrato de (4R)-4-[(7-metoxi-3-vinilquinolin-2-il)oxi]-L-prolinato metílico

25 Se agitó una solución de (2*S*,4*R*)-4-[(7-metoxi-3-vinilquinolin-2-il)oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo (0,85 g, 1,98 mmol) en HCl 4 M en dioxano (10 ml) a TA durante dos horas. Se concentró la mezcla de reacción, y el producto se usó sin mayor purificación. EMBR (M+H-tBu)<sup>+</sup> = 329,3.

Producto intermedio C9: Clorhidrato de (4R)-4-[(3-vinilquinolin-2-il)oxi]-L-prolinato metílico

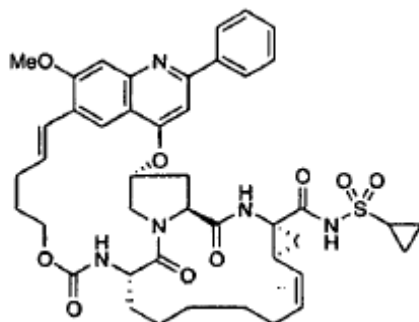
30 El Producto intermedio C9 se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito para el Producto intermedio C8, usando 3-bromoquinolina en lugar de 3-bromo-7-metoxiquinolina en la Etapa 1.

35

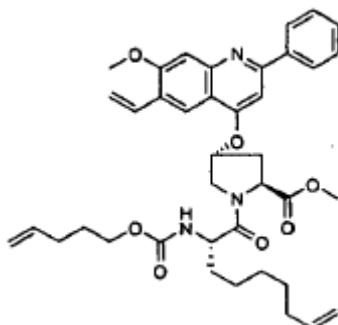
## Ejemplos

## Ejemplo 1

- 5 (3*R*,6*S*,9*R*,11*S*,12*Z*,19*S*,26*E*)-*N*-(ciclopropilsulfonil)-29-metoxi-7,21,37-trioxo-33-fenil-2,22-dioxa-5,8,20,32-tetraazahexaciclo[26.6.2.13.6.15.19.09.11.031.35]octatriaconta-1(35),12,26,28,30,31,33,35-octaen-9-carboxamida

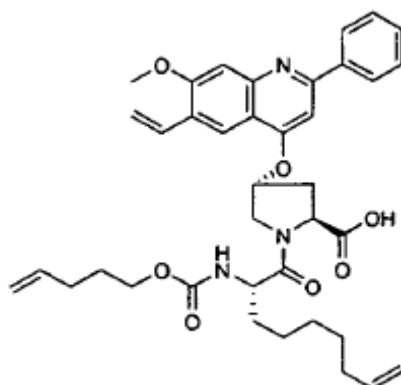


- 10 Etapa 1: (4*R*)-4-[(7-Metoxi-2-fenil-6-vinilquinolin-4-il)oxi]-1-((2*S*)-2-(((pent-4-en-1-iloxi)carbonil)amino)non-8-enoil)-*L*-prolinato de metilo



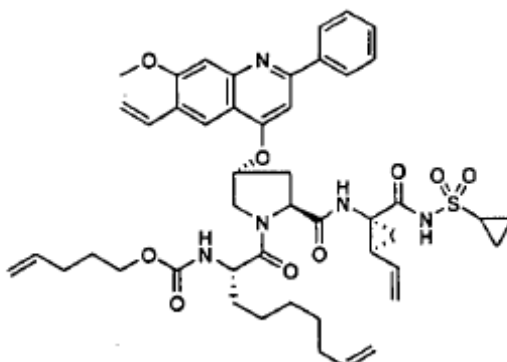
- 15 A una solución del Producto intermedio C1 (0,50 g, 1,13 mmol), el Producto intermedio B1 (0,32 g, 1,13 mmol), DIPEA (0,59 ml, 3,40 mmol) y DMAP (0,069 g, 0,57 mmol) en DMF (10 ml), se añadió HATU (0,52 g, 1,36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 horas, se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre sílice (EtOAc del 10 al 100 % en hexano), dando el compuesto del título (0,68 g). EMBR (ESI) *m/z* 670,6 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 670,3].

- 20 Etapa 2: (4*R*)-4-[(7-Metoxi-2-fenil-6-vinilquinolin-4-il)oxi]-1-((2*S*)-2-(((pent-4-en-1-iloxi)carbonil)amino)non-8-enoil)-*L*-prolina



- 25 Se agitó una mezcla del producto de la Etapa 1 (0,68 g, 1,02 mmol) en THF (7 ml), MeOH (1 ml) y solución acuosa de LiOH 1 M (7,15 ml, 7,15 mmol) a TA durante 2 horas. Se acidificó la mezcla de reacción hasta pH 5 con solución acuosa de HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título (0,56 g). EMBR (ESI) *m/z* 656,5 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 656,3].

Etapa 3: Pent-4-en-1-il-[(1S)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonyl)amino)carbonil)-2-vinilciclopropil)amino)carbonil]-4-[(7-metoxi-2-fenil-6-vinilquinolin-4-il)oxi]pirrolidin-1-il]carbonil]oct-7-en-1-il]carbamato



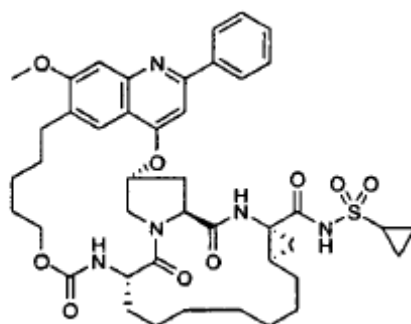
A una solución del producto de la Etapa 2 (0,56 g, 0,85 mmol), el Producto intermedio A1 (0,23 g, 0,85 mmol), DIPEA (0,44 ml, 2,54 mmol) y DMAP (0,052 g, 0,42 mmol) en DMF (10 ml), se añadió HATU (0,39 g, 1,02 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 horas, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre sílice (EtOAc del 10 al 100 % en hexano), dando el compuesto del título (0,62 g). EMBR (ESI) *m/z* 868,7 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>47</sub>H<sub>58</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 868,4].

Etapa 4: (3R,6S,9R,11S,12Z,19S,26E)-N-(Ciclopropilsulfonyl)-29-metoxi-7,21,37-trioxo-33-fenil-2,22-dioxa-5,8,20,32-tetraazahexaciclo[26.6.2.13.6.15.19.09,11.031,35]octatriaconta-1(35),12,26,28,30,31,33,35-octaeno-9-carboxamida

Se burbujeó nitrógeno a través de una solución agitada del producto de la Etapa 3 (0,62 g, 0,71 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (150 ml) durante 30 minutos. Se añadió catalizador de Zhan 1B (0,052 g, 0,071 mmol), y se agitó la mezcla a 90 °C, bajo nitrógeno, durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la TA, se concentró y se cromatografió sobre sílice (EtOAc al 10-100 % en hexano). Se volvió a purificar el producto impuro mediante HPLC de fase inversa [CH<sub>3</sub>CN del 30 al 95 % en (TFA al 0,15 %/agua)], luego se hizo pasar a través de 12 g de sílice (EtOAc al 75-100 % en hexano), dando el compuesto del título (35 mg). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,79 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,71 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 5,08 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,71 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 5H), 1,45 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 1,00 (m, 1H) ppm. EMBR (ESI) *m/z* 812,6 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>43</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 812,3].

## Ejemplo 2

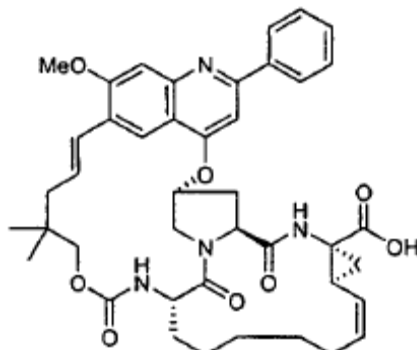
(3R,6S,9R,11R,19S)-N-(Ciclopropilsulfonyl)-29-metoxi-7,21,37-trioxo-33-fenil-2,22-dioxa-5,8,20,32-tetraazahexaciclo[26.6.2.13.6.15.19.09,11.031,35]octatriaconta-1(35),28,30,31,33,35-hexaen-9-carboxamida



Se agitó vigorosamente una mezcla del producto del Ejemplo 1 (15 mg, 0,018 mmol) y Pd/C al 10 % en peso (0,01 g) en MeOH (7 ml) bajo atmósfera de hidrógeno proporcionada por un balón de hidrógeno durante 15 horas, luego se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre sílice (EtOAc del 50 al 100 % en hexano), dando el compuesto del título (11 mg). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,03 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,58 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,03 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,80-1,03 (m, 29H) ppm. EMBR (ESI) *m/z* 816,5 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 816,4].

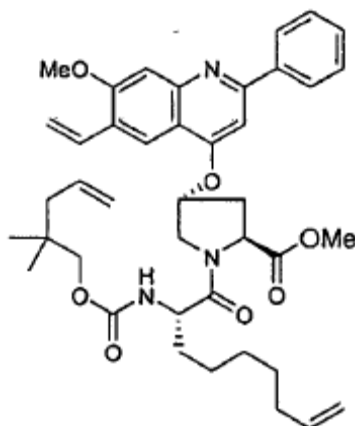
## Ejemplo 3

Ácido (3*R*,6*S*,9*R*,11*S*,12*Z*,19*S*,26*E*)-29-metoxi-24,24-dimetil-7,21,37-trioxo-33-fenil-2,22-dioxa-5,8,20,32-tetraaza-hexaciclo[26.6.2.1<sup>3,6,7</sup>.0<sup>5,19</sup>.0<sup>9,11</sup>.0<sup>31,35</sup>]octatriaconta-1(35),12,26,28,30,31,33,35-octaeno-9-carboxílico



5

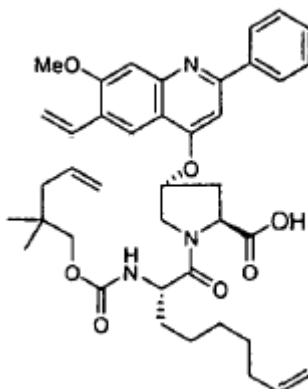
Etapa 1: (4*R*)-1-[(2*S*)-2-([(2,2-Dimetilpent-4-en-1-il)oxi]carbonil)amino]non-8-enoil]-4-[(7-metoxi-2-fenil-6-vinilquinolin-4-il)oxi]-L-prolinato de metilo



10 A una solución del Producto intermedio C1 (700 mg, 1,59 mmol), Producto intermedio B4 (494 mg, 1,59 mmol), DIPEA (0,82 ml, 4,76 mmol) y DMAP (97 mg, 0,79 mmol) en DMF (10 ml), se añadió HATU (724 mg, 1,91 mmol). Se agitó la solución a TA durante 2 horas, se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (3 x 70 ml), salmuera (50 ml), se secó al 100 % en hexano, dando el producto del título (962 mg). EMBR (ESI)  $m/z$  698,5 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 698,4].

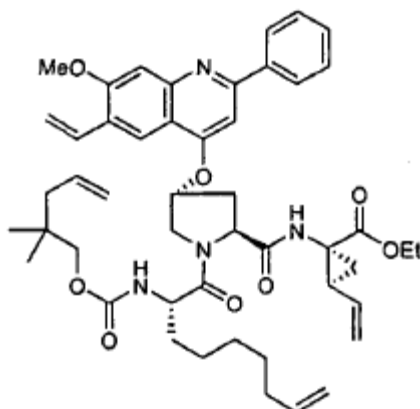
15

Etapa 2: (4*R*)-1-[(2*S*)-2-([(2,2-Dimetilpent-4-en-1-il)oxi]carbonil)amino]non-8-enoil]-4-[(7-metoxi-2-fenil-6-vinilquinolin-4-il)oxi]-L-prolina



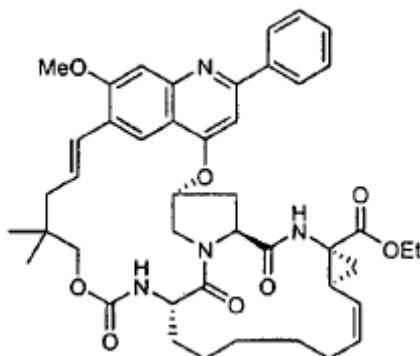
20 Se agitó a TA durante 2 horas una solución del producto de la Etapa 1 (962 mg, 1,38 mmol) en THF (10 ml), MeOH (1 ml) y solución acuosa de LiOH 1 M (9,65 ml). Se acidificó la solución de reacción hasta pH 5 con solución acuosa de HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las capas de EtOAc combinadas con agua (50 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, dando el producto del título (844 mg). EMBR (ESI)  $m/z$  684,5 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 684,4].

Etapa 3: (1*R*,2*S*)-1-(((4*R*)-1-[(2*S*)-2-(((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)oxi]carbonil)amino)non-8-enoil]-4-[(7-metoxi-2-fenil-6-vinilquinolin-4-il)oxi]-L-proliil)amino)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo



A una solución del producto de la Etapa 2 (844 mg, 1,23 mmol), Producto intermedio A2 (237 mg, 1,23 mmol), DIPEA (0,647 ml, 3,70 mmol) y DMAP (75 mg, 0,62 mmol) en DMF (10 ml), se añadió HATU (563 mg, 1,48 mmol). Se agitó la solución a TA durante 2 horas, se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (3 x 70 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se cromatógrafió el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 10 % al 100 % en hexano, dando el producto del título (817 mg). EMBR (ESI) *m/z* 821,5 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>48</sub>H<sub>61</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 821,4].

Etapa 4: (3*R*,6*S*,9*R*,11*S*,12*Z*,19*S*,26*E*)-29-Metoxi-24,24-dimetil-7,21,37-trioxo-33-fenil-2,22-dioxa-5,8,20,32-tetraazahexaciclo[26.6.2.1<sup>3,6</sup>.1<sup>5,19</sup>.0<sup>9,11</sup>.0<sup>31,35</sup>]octatriaconta-1(35),12,26,28,30,31,33,35-octaeno-9-carboxilato de etilo



Se burbujeó una solución del producto de la Etapa 3 (817 mg, 1,00 mmol) en DCM (200 ml) con nitrógeno gaseoso durante 30 minutos. Se añadió catalizador 1B de Zhan (73 mg, 0,10 mmol), y se calentó la mezcla de reacción a reflujo y se agitó durante 7 horas. Se concentró la solución de reacción y se cromatógrafió sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 10 % al 100 % en hexano, dando el producto del título (375 mg). EMBR (ESI) *m/z* 765,6 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>44</sub>H<sub>53</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 765,4].

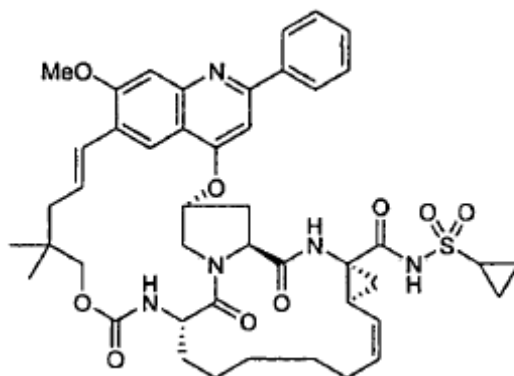
Etapa 5: Ácido (3*R*,6*S*,9*R*,11*S*,12*Z*,19*S*,26*E*)-29-Metoxi-24,24-dimetil-7,21,37-trioxo-33-fenil-2,22-dioxa-5,8,20,32-tetraazahexaciclo[26.6.2.1<sup>3,6</sup>.1<sup>5,19</sup>.0<sup>9,11</sup>.0<sup>31,35</sup>]octatriaconta-1(35),12,26,28,30,31,33,35-octaeno-9-carboxílico

Se agitó a TA durante 2 horas una solución del producto de la Etapa 4 (375 mg, 0,49 mmol) en THF (5 ml), EtOH (1 ml) y solución acuosa de LiOH 1 M (4,90 ml). Se acidificó la solución de reacción hasta pH 5 con solución acuosa de HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las capas de EtOAc combinadas con agua (50 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, dando el Ejemplo 3 (312 mg). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,79 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,63 (c, J = 9,2 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,29 (c, J = 9,4 Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 5H), 1,40 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,88 (s, 1H) ppm; EMBR (ESI) *m/z* 737,5 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>42</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 737,4].

## Ejemplo 4

(3R,6S,9R,11S,12Z,19S,26E)-N-(Ciclopropilsulfonil)-29-metoxi-24,24-dimetil-7,21,37-trioxo-33-fenil-2,22-dioxa-5,8,20,32-tetraazahexaciclo[26.6.2.1<sup>3,6</sup>.1<sup>5,19</sup>.0<sup>9,11</sup>.0<sup>31,35</sup>]octatriaconta-1(35),12,26,28,30,31,33,35-octaeno-9-carboxamida

5



A una solución del Ejemplo 3 (250 mg, 0,133 mmol) en THF (5 ml), se añadió CDI (68,8 mg, 0,424 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 5 horas. Se añadieron ciclopropanosulfonamida (61,7 mg, 0,51 mmol) y DBU (0,102 ml, 0,679 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 18 horas. Se concentró la solución y se purificó sobre HPLC de fase inversa, eluyendo con CH<sub>3</sub>CN del 5 % al 95 % (TFA al 0,15 % en agua), dando el Ejemplo 4 (195 mg). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,57 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,79 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,71 (c, J = 8,9 Hz, 1H), 5,07 (m, 2H), 4,56 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,52 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,64-1,34 (m, 7H), 1,25 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,06 (m, 2H), 0,98 (m, 1H), 0,88 (s, 1H); EMBR (ESI) *m/z* 840,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; calc. para C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 840,4].

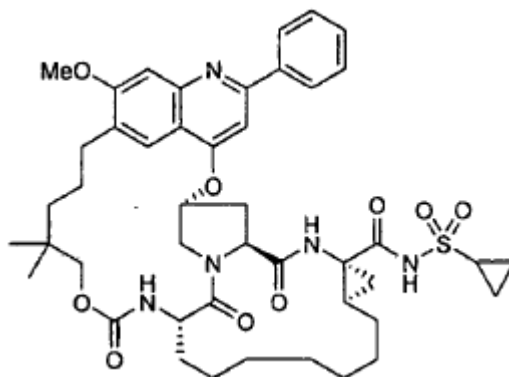
10

15

## Ejemplo 5

(3R,6S,9R,11R,19S)-N-(Ciclopropilsulfonil)-29-metoxi-24,24-dimetil-7,21,37-trioxo-33-fenil-2,22-dioxa-5,8,20,32-tetraazahexaciclo[26.6.2.1<sup>3,6</sup>.1<sup>5,19</sup>.0<sup>9,11</sup>.0<sup>31,35</sup>]octatriaconta-1(35)1,28,30,31,33,35-hexaeno-9-carboxamida

20



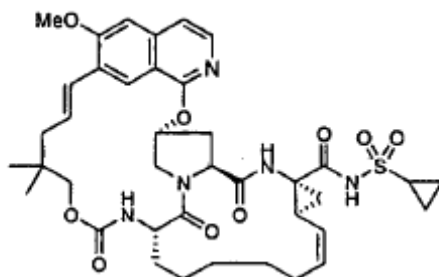
25

El Ejemplo 5 se preparó a partir del Ejemplo 4 de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 2. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,05 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,25 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,73 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,66-1,07 (m, 20H), 1,04 (s, 3H), 0,75 (s, 3H) ppm; EMBR (ESI) *m/z* 844,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; calc. para C<sub>45</sub>H<sub>58</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 844,4].



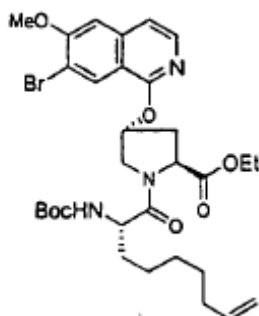
## Ejemplo 6

(3*R*,6*S*,9*R*,11*S*,12*Z*,19*S*,26*E*)-*N*-(Ciclopropilsulfonil)-29-metoxi-24,24-dimetil-7,21,37-trioxo-2,22-dioxa-5,8,20,34-tetraazahexaciclo[26.6.2.1<sup>3,6</sup>.1<sup>5,19</sup>.0<sup>9,11</sup>.0<sup>31,35</sup>]octatriaconta-1(35),12,26,28,30,31,33,35-octaeno-9-carboxamida



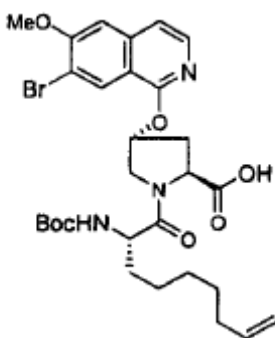
5

Etapa 1: (4*R*)-4-[(7-Bromo-6-metoxiquinolin-1-il)oxi]-1-[(2*S*)-2-[(*t*-butoxicarbonil)amino]non-8-enoil]-L-prolinato de etilo



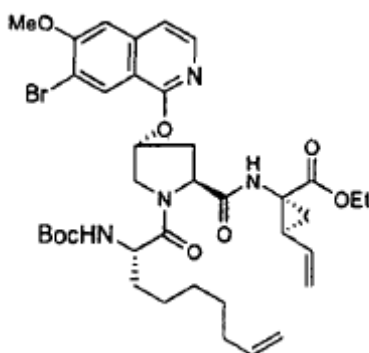
- 10 A una solución del Producto intermedio C3 (300 mg, 0,695 mmol), ácido (2*S*)-2-[(*t*-butoxicarbonil)amino]non-8-enoico (189 mg, 0,695 mmol) y DIPEA (0,485 ml, 2,78 mmol) en DMF (10 ml), se añadió HATU (317 mg, 0,834 mmol). Se agitó la solución a TA durante 2 horas, se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 5 % al 75 % en hexano, dando el producto del título (402 mg). EMBR (ESI) *m/z* 648,4 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 648,2].
- 15

Etapa 2: (4*R*)-4-[(7-Bromo-6-metoxiquinolin-1-il)oxi]-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]non-8-enoil]-L-prolina



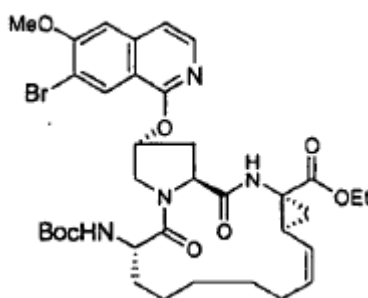
- 20 Se agitó a TA durante 2 horas una solución del producto de la Etapa 1 (400 mg, 0,617 mmol) en THF (5 ml), EtOH (1 ml) y solución acuosa de LiOH 1 N (4,32 ml). Se diluyó la solución de reacción con KHSO<sub>4</sub> al 10 % (20 ml) y se extrajo con éter (3 x 70 ml). Se lavaron las capas de éter combinadas con agua (50 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, dando el producto del título (368 mg). EMBR (ESI) *m/z* 620,4 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 620,2].
- 25

Etapa 3: (1*R*,2*S*)-1-(((4*R*)-4-[(7-Bromo-6-metoxiisquinolin-1-il)oxi]-1-[(2*S*)-2-[(*t*-butoxicarbonil)amino]non-8-enoil]-L-prolil)amino)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo



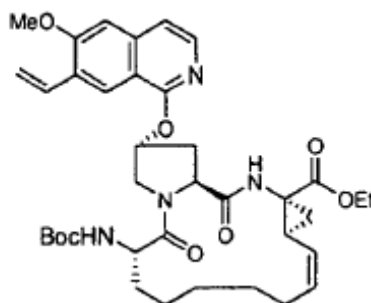
A una solución del producto de la Etapa 2 (368 mg, 0,593 mmol), Producto intermedio A2 (136 mg, 0,712 mmol) y DIPEA (0,518 ml, 2,97 mmol) en DMF (10 ml), se añadió HATU (271 mg, 0,712 mmol). Se agitó la solución a TA durante 2 horas, se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 5 % al 75 % en hexano, dando el producto del título (411 mg). EMBR (ESI) *m/z* 757,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; calc. para C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 757,3].

Etapa 4: (2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-2-[(7-Bromo-6-metoxiisquinolin-1-il)oxi]-6-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazaciclopentadecin-14*a*(5*H*)-carboxilato de etilo



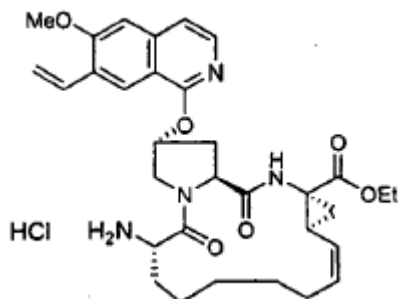
Se burbujeó una solución del producto de la Etapa 3 (200 mg, 0,264 mmol) en diclorometano (26 ml) con nitrógeno gaseoso durante 30 minutos. Se añadió catalizador 1B de Zhan (19,4 mg, 0,026 mmol), y se calentó la mezcla de reacción a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. Se concentró la mezcla y se cromatografió sobre gel de sílice 60, eluyendo con EtOAc del 5 % al 75 % en hexano, dando el producto del título (135 mg). EMBR (ESI) *m/z* 729,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; calc. para C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 729,3].

Etapa 5: (2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-6-[(*t*-Butoxicarbonil)amino]-2-[(6-metoxi-7-vinilisquinolin-1-il)oxi]-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazaciclopentadecin-14*a*(5*H*)-carboxilato



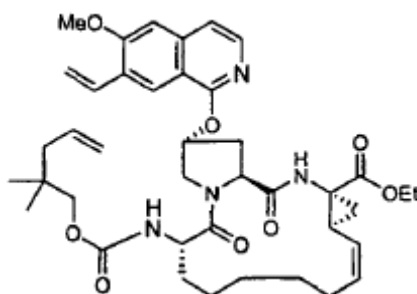
Se burbujeó una solución del producto de la Etapa 4 (250 mg, 0,343 mmol) en PhMe anhidro (10 ml) con nitrógeno gaseoso durante 15 minutos. Se añadieron tributil(vinil)estaño (0,120 ml, 0,411 mmol) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (7,92 mg, 0,007 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 15 horas y luego se concentró. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 5 % al 75 % en hexanos, dando el producto del título (196 mg). EMBR (ESI) *m/z* 677,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; calc. para C<sub>37</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 677,4].

Etapa 6: Clorhidrato de (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-6-amino-2-[(6-metoxi-7-vinilisoquinolin-1-il)oxi]-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a(5H)-carboxilato etílico



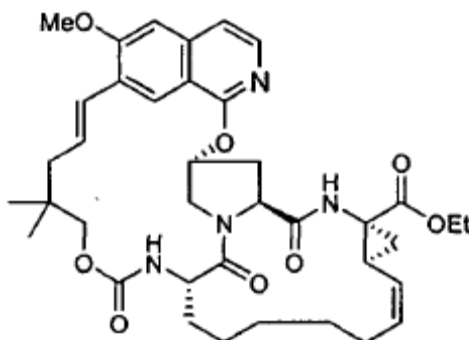
- 5 Se agitó la solución del producto de la Etapa 5 (196 mg, 0,290 mmol) en HCl 4 M en dioxano (4 ml) a TA durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción, dando el producto del título (178 mg). EMBR (ESI)  $m/z$  577,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 577,3].

10 Etapa 7: (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-6-(((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)oxi)carbonil)amino)-2-[(6-metoxi-7-vinilisoquinolin-1-il)oxi]-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a(5H)-carboxilato de etilo



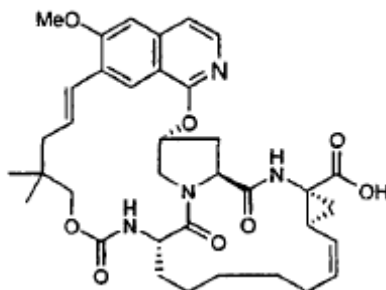
- 15 A una solución agitada de 2,2-dimetilpent-4-en-1-ol (66,3 mg, 0,581 mmol) y DIPEA (0,101 ml, 0,581 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml), a 10 °C, bajo nitrógeno, se añadió una solución de trifosgeno (60,3 mg, 0,203 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. Luego se añadieron el producto de la Etapa 6 (178 mg, 0,290 mmol) y NaOH 1 M (0,871 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 15 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la TA, se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavaron las capas de EtOAc combinadas con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.
- 20 Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 5 % al 75 % en hexano, dando el producto del título (125 mg). EMBR (ESI)  $m/z$  717,5 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 717,4].

Etapa 8: (3R,6S,9R,11S,12Z,19S,26E)-29-Metoxi-24,24-dimetil-7,21,37-trioxo-2,22-dioxa-5,8,20,34-tetraaza-hexaciclo[26.6.2.1<sup>3,6,1</sup>.5,19.0<sup>9,11</sup>.0<sup>31,35</sup>]octatriaconta-1(35),2,26,28,30,31,33,35-octaen-9-carboxilato de etilo



- 25 Se burbujeó una solución del producto de la Etapa 7 (125 mg, 0,174 mmol) en DCM (17 ml) con nitrógeno gaseoso durante 30 minutos. Se añadió catalizador 1B de Zhan (12,8 mg, 0,017 mmol), y se calentó la mezcla de reacción a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 10 % al 100 % en hexano, dando el producto anterior (97 mg). EMBR (ESI)  $m/z$  689,5
- 30 [(M+H)<sup>+</sup>; calc. para C<sub>38</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 689,4].

Etapa 9: Ácido (3R,6S,9R,11S,12Z,19S,26E)-29-metoxi-24,24-dimetil-7,21,37-trioxo-2,22-dioxa-5,8,20,34-tetraazahexa-ciclo[26.6.2.1<sup>3,6,15,19</sup>.0<sup>9,11</sup>.0<sup>31,35</sup>]octatriaconta-1(35),12,26,28,30,31,33,35-octaen-9-carboxílico



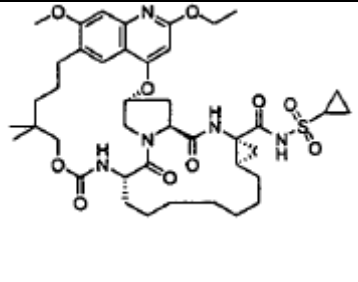
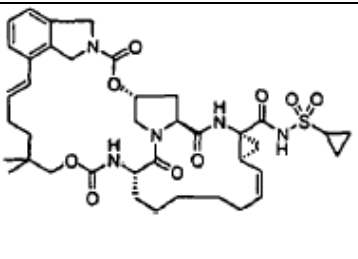
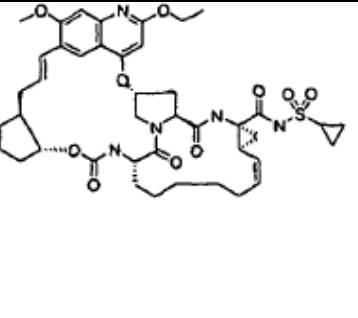
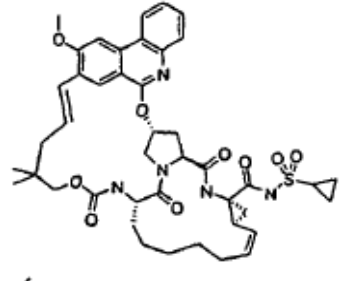
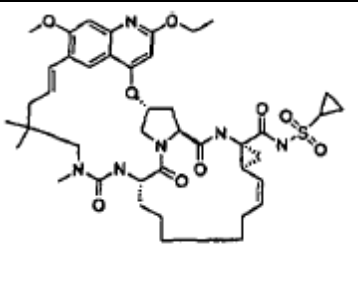
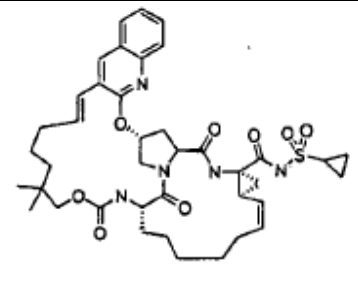
5 Se agitó a TA durante 2 horas una solución del producto de la Etapa 8 (97 mg, 0,141 mmol) en THF (3 ml), EtOH (0,5 ml) y LiOH 1 N (0,986 ml). Se acidificó la mezcla de reacción hasta pH 5 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las capas de EtOAc combinadas con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, dando el producto anterior (88 mg). EMBR (ESI) *m/z* 661,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; calc. para C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 661,3].

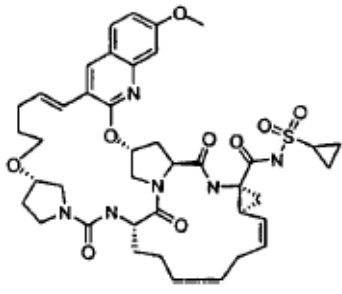
10 Etapa 10: (3R,6S,9R,11S,12Z,19S,26E)-N-(Ciclopropilsulfonil)-29-metoxi-24,24-dimetil-7,21,37-trioxo-2,22-dioxa-5,8,20,34-tetraazahexaciclo[26.6.2.1<sup>3,6,15,19</sup>.0<sup>9,11</sup>.0<sup>31,35</sup>]octatriaconta-1(35),12,26,28,30,31,33,35-octaen-9-carboxamida

15 A una solución del producto de la Etapa 9 (88 mg, 0,133 mmol) en THF (5 ml), se añadió CDI (27,0 mg, 0,166 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 5 horas. Se añadieron ciclopropanosulfonamida (24,2 mg, 0,20 mmol) y DBU (0,04 ml, 0,266 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó sobre HPLC de fase inversa, eluyendo con CH<sub>3</sub>CN del 30 % al 95 % (TFA al 0,15 %/agua). Luego se hizo pasar el producto concentrado a través de gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 75 al 100 % en hexano, dando el producto anterior (63 mg). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,44 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,74 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,69 (c, J = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,53 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 5H), 1,42-1,29 (m, 5H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 0,86 (s, 3H) ppm; EMBR (ESI) *m/z* 764,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; calc. para C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 764,3].

25 Los siguientes ejemplos se prepararon mediante los procedimientos de los ejemplos de referencia usando los productos intermedios B y C apropiados.

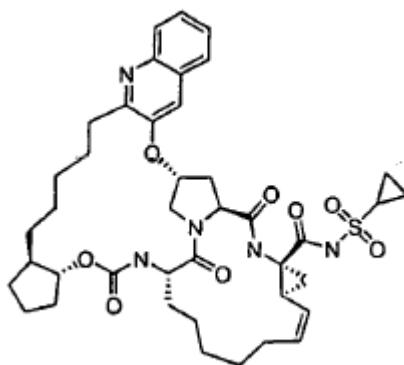
| Ej. | Estructura | Nombre  | B/C int. | Ejemplo   | EMBR (M+H) <sup>+</sup> |
|-----|------------|---|----------|-----------|-------------------------|
| 7   |            | Ácido (3R,6S,9R,11S,12Z,19S,26E)-33-Etoxi-29-metoxi-24,24-dimetil-7,21,37-trioxo-2,22-dioxa-5,8,20,32-tetraazahexaciclo [26.6.2.1 <sup>3,6,15,19</sup> .0 <sup>9,11</sup> .0 <sup>31,35</sup> ]octatriaconta-1(35),12,26,28,30,31,33,35-octaen-9-carboxílico                  | B4/C5    | Ejemplo 3 | 705,4                   |
| 8   |            | (3R,6S,9R,11S,12Z,19S,26E)-N-(Ciclopropilsulfonil)-33-etoxi-29-metoxi-24,24-dimetil-7,21,37-trioxo-2,22-dioxa-5,8,20,32-tetraazahexaciclo[26.6.2.1 <sup>3,6,15,19</sup> .0 <sup>9,11</sup> .0 <sup>31,35</sup> ]octatriaconta-1(35),12,26,28,30,31,33,35-octaen-9-carboxamida | B4/C5    | Ejemplo 4 | 808,5                   |

|    |   |   |        |           |       |
|----|---|---|--------|-----------|-------|
| 9  |    | (3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i> , 11 <i>R</i> ,19 <i>S</i> )- <i>N</i> -(ciclopropilsulfonil)-33-etoxi-29-metoxi-24,24- dimetil-7,21,37-trioxo-2,22-dioxa-5,8,20,32-tetraazahexaciclo [26.6.2.1 <sup>3,6</sup> .1 <sup>5,19</sup> .0 <sup>9,11</sup> .0 <sup>31,35</sup> ] octatriaconta-1(35),28,30,31,33,35-hexaen-9-carboxamida  | B4/C5  | Ejemplo 5 | 812,4 |
| 10 |    | (3 <i>R</i> ,14 <i>E</i> ,23 <i>S</i> ,29 <i>Z</i> ,31 <i>S</i> ,33 <i>R</i> , 36 <i>S</i> )- <i>N</i> -(ciclopropilsulfonil)- 18,18-dimetil-5,21,35,37-tetraoxo-4,20-dioxa-1,6,22,34-tetraazahexaciclo[21.13.1.1 <sup>3,36</sup> .1 <sup>6,9</sup> .0 <sup>8,13</sup> .0 <sup>31,33</sup> ]nonatriaconta-8,10,12,14,29-pentaen-33-carboxamida  | B7/C4  | Ejemplo 6 | 766,4 |
| 12 |   | (3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,19 <i>S</i> , 23 <i>R</i> , 27 <i>S</i> , 29 <i>E</i> )- <i>N</i> -(ciclopropilsulfonil)-36-etoxi-32-metoxi-7,21,40-trioxo-2,22-dioxa-5,8,20,35-tetraazaheptaciclo [29.6.2.1 <sup>3,6</sup> .1 <sup>5,19</sup> .0 <sup>9,11</sup> .0 <sup>23,27</sup> .0 <sup>34,38</sup> ] hentetraconta-1(38), 12,29,31,33,34,36,38-octaen-9-carboxamida | B13/C5 | Ejemplo 4 | 820,3 |
| 13 |  | (3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,19 <i>S</i> ,26 <i>E</i> )- <i>N</i> -(ciclopropilsulfonil)-29- metoxi-24,24-dimetil- 7,21,41-trioxo-2,22-dioxa- 5,8,20,38-tetraazaheptaciclo [26.10.2.1 <sup>3,6</sup> .1 <sup>5,19</sup> .0 <sup>9,11</sup> .0 <sup>31,39</sup> .0 <sup>32,37</sup> ]dotetraconta-1(38), 12,26,28,30,32,34,36,39-nonaen-9-carboxamida                    | B4/C7  | Ejemplo 4 | 814,4 |
| 14 |  | (3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,19 <i>S</i> ,26 <i>E</i> )- <i>N</i> -(ciclopropilsulfonil)- 33-etoxi-29-metoxi-22,24,24-trimetil-7,21,37- trioxo-2-oxa-5,8,20,22,32- pentaazahexaciclo [26.6.2.13,6,15,19,09,11,031,35] octatriaconta-1(34),12,26,28,30,32,35-heptaen-9-carboxamida   | B15/C5 | Ejemplo 4 | 821,4 |
| 15 |  | (3 <i>R</i> ,15 <i>E</i> ,25 <i>S</i> ,31 <i>Z</i> ,33 <i>S</i> ,35 <i>R</i> ,38 <i>S</i> )- <i>N</i> -(ciclopropilsulfonil)- 20,20-dimetil-23,37,39- trioxo-4,22-dioxa-1,6,24,36-tetraazahexaciclo [23.13.1.1 <sup>3,38</sup> .0 <sup>5,14</sup> .0 <sup>7,12</sup> .0 <sup>33,35</sup> ]tetraconta-5,7,9,11,13,15,31-heptaen-35-carboxamida   | B14/C9 | Ejemplo 4 | 762,5 |

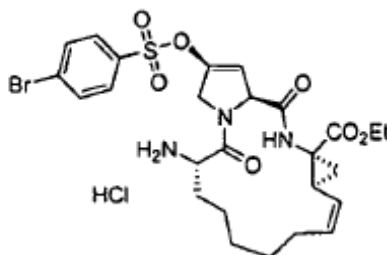
|    |   |  |        |           |       |
|----|---|--|--------|-----------|-------|
| 16 |  | <p>(3<i>R</i>,15<i>E</i>,21<i>S</i>,27<i>S</i>,33<i>Z</i>,35<i>S</i>,37<i>R</i>,40<i>S</i>)-<i>N</i>-(ciclopropilsulfonil)-9-metoxi-25,39,41-trioxo-4,20-dioxa-1,6,24,26,38-pentaazaheptaciclo[25.13.1.1<sup>3,40</sup>.1<sup>21,24</sup>.0<sup>5,14</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>35,37</sup>]tritetraconta-5,7,9,11,13,15,33-heptaen-37-carboxamida</p> | B16/C8 | Ejemplo 4 | 805,4 |
|----|---|--|--------|-----------|-------|

Ejemplo 17

5 (3*R*,20*R*,24*R*,28*S*,34*Z*,36*S*,38*R*,41*S*)-*N*-(Ciclopropilsulfonil)-26,40,42-trioxo-4,25-dioxa-1,13,27,39-tetraazaheptaciclo[26.13.1.1<sup>3,41</sup>.0<sup>5,14</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>36,38</sup>]tritetraconta-5,7,9,11,13,34-hexaen-38-carboxamida

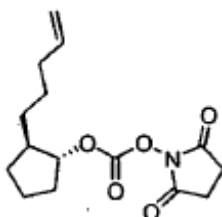


10 Etapa 1: Clorhidrato de (2*S*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-6-amino-2-[(4-bromofenil)sulfonil]oxi]-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahidrociclopropa[e]pirrolol[1,2-*a*][1,4]diazaciclopentadecin-14*a*(5*H*)-carboxilato etílico



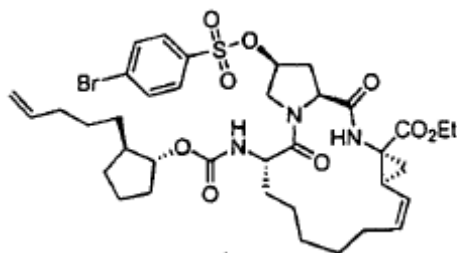
15 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,4*S*)-4-[(4-bromofenil)sulfonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo usando la siguiente secuencia de procedimientos: Ejemplo 6, Etapas 2-3; Producto intermedio C1, Etapa 7; y Ejemplo 6, Etapas 1, 4 y 6, CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 612,0.

Etapa 2: 1-[(1*R*,2*R*)-2-Pent-4-en-1-il-ciclopentil]oxi]carbonil]oxi]pirrolidin-2,5-diona



20 A una solución de (1*R*,2*R*)-2-pent-4-en-1-il-ciclopentanol (105 mg, 0,68 mmol) en MeCN (1,4 ml), se añadió carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo (174 mg, 0,68 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,19 ml, 1,36 mmol) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se concentró y se purificó mediante cromatografía de sílice (elución en gradiente EtOAc del 0 al 100 % en hexano). CL-EM (M+Na)<sup>+</sup> = 318,1.

Etapa 3: (2S,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-2-[[[(4-bromofenil)sulfonil]oxi]-5,16-dioxo-6-[[[(1R,2R)-2-pent-4-en-1-il-ciclopentil]oxi]carbonil]amino]-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahidrociclopropa[el]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a(5H)-carboxilato de etilo

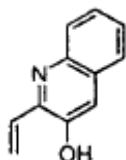


5

A una solución del compuesto de la Etapa 1 (300 mg, 0,46 mmol) en MeCN (0,5 ml), se añadió Et<sub>3</sub>N (0,19 ml, 1,36 mmol). Se añadió una solución del compuesto de la Etapa 2 (150 mg, 0,51 mmol) en MeCN (1,5 ml), y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. Se trató la mezcla de reacción con EtOAc y HCl 1 M, y se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (elución en gradiente EtOAc del 0 al 100 % en hexano). CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 792,0.

10

Etapa 4: 2-Vinilquinolin-3-ol

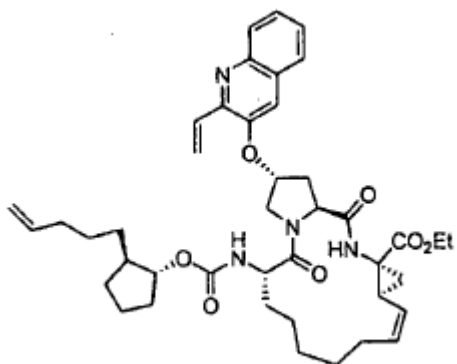


15

El 2-Vinilquinolin-3-ol se preparó a partir de 2-cloroquinolin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 6, Etapa 5, usando PhMe:DMSO 10:1 como disolvente. CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 172,0.

20

Etapa 5: (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-5,16-dioxo-6-[[[(1R,2R)-2-pent-4-en-1-il-ciclopentil]oxi]carbonil]amino]-2-[(2-vinilquinolin-3-il)oxi]-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahidrociclopropa[el]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a(5H)-carboxilato de etilo

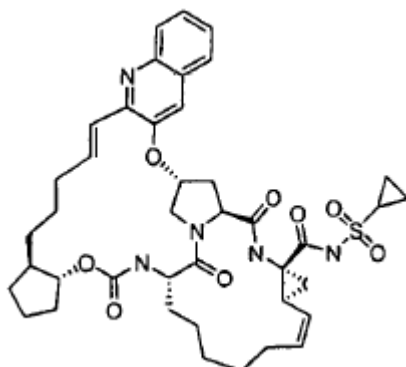


25

A una solución del compuesto de la Etapa 3 (75 mg, 0,09 mmol) y 2-vinilquinolin-3-ol (16 mg, 0,09 mmol) en NMP (0,2 ml), se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92 mg, 0,28 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 hora. Se trató la mezcla de reacción con EtOAc y agua, y se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de gel de sílice (elución en gradiente de EtOAc del 5 al 80 % en hexano). CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 727,3.

30

Etapa 6: (3R,15E,20R,24R,28S,34Z,36S,38R,41S)-N-(Ciclopropilsulfonil)-26,40,42-trioxo-4,25-dioxa-1,13,27,39-tetraazaheptaciclo[26.13.1.1<sup>3,41</sup>.0<sup>5,14</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>36,38</sup>]tritetraconta-5,7,9,11,13,15,34-heptaen-38-carboxamida



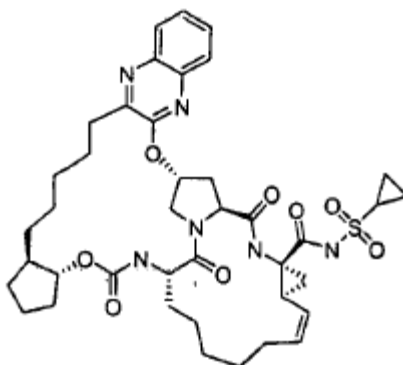
5 La (3R,15E,20R,24R,28S,34Z,36S,38R,41S)-N-(Ciclopropilsulfonil)-26,40,42-trioxo-4,25-dioxa-1,13,27,39-tetraazaheptaciclo[26.13.1.1<sup>3,41</sup>.0<sup>5,14</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>36,38</sup>]tritetraconta-5,7,9,11,13,15,34-heptaen-38-carboxamida se preparó a partir del compuesto de la Etapa 5 a través de los procedimientos descritos para el Ejemplo 6, Etapas 8, 9 y 10, CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 774,2.

10 Etapa 7: (3R,20R,24R,28S,34Z,36S,38R,41S)-N-(Ciclopropilsulfonil)-26,40,42-trioxo-4,25-dioxa-1,13,27,39-tetraazaheptaciclo[26.13.1.1<sup>3,41</sup>.0<sup>5,14</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>36,38</sup>]tetraconta-5,7,9,11,13,34-hexaen-38-carboxamida

A una solución a 0 °C del compuesto de la Etapa 6 (26 mg, 0,034 mmol) en EtOH (20 ml), se añadió BiCl<sub>3</sub> (154 mg, 0,487 mmol) y luego NaBH<sub>4</sub> (363 mg, 9,61 mmol). A continuación, se calentó la mezcla hasta 40 °C durante 15 minutos. Luego se separaron los sólidos negros por filtración y se lavaron con EtOH. Entonces, se añadió HCl 1 N hasta inactivar la mezcla a 0 °C; luego se eliminó el EtOH al vacío; y se ajustó el pH hasta ~4. A continuación, se extrajo la mezcla con EtOAc (x 2), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se eliminó el disolvente al vacío, proporcionando el material bruto, que se purificó mediante cromatografía en fase inversa, usando un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 0-100 %/solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,15 %, proporcionando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (ap. t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (ap. t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,68 (c, J = 10,0 Hz, 1H), 5,61 (ap. t, J = 3,2 Hz, 1H), 5,05 (ap. t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,95-4,47 (m, 2H), 4,51 (dd, J = 10,2 Hz, 6,8 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 11,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,45 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 2,0-1,8 (m, 5H), 1,8-1,2 (m, 21H), 1,2-0,9 (m, 4H). EMBR ESI<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 776,1 calc. para C<sub>41</sub>H<sub>54</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S : 776,3.

### Ejemplo 18

(3R,20R,24R,28S,34Z,36S,38R,41S)-N-(ciclopropilsulfonil)-26,40,42-trioxo-4,25-dioxa-1,6,13,27,39-pentaazaheptaciclo[26.13.1.1<sup>3,41</sup>.0<sup>5,14</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>36,38</sup>]tritetraconta-5,7,9,11,13,34-hexaen-38-carboxamida



El Ejemplo 18 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 17, usando 3-vinilquinoxalin-2-ol en lugar de 2-vinilquinolin-3-ol en la Etapa 5. CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 777,2.

35 Mediante la utilización de los métodos descritos anteriormente en combinación con la selección apropiada del Producto intermedio A, B y C, se pueden preparar los siguientes compuestos mostrados en la Tabla A:

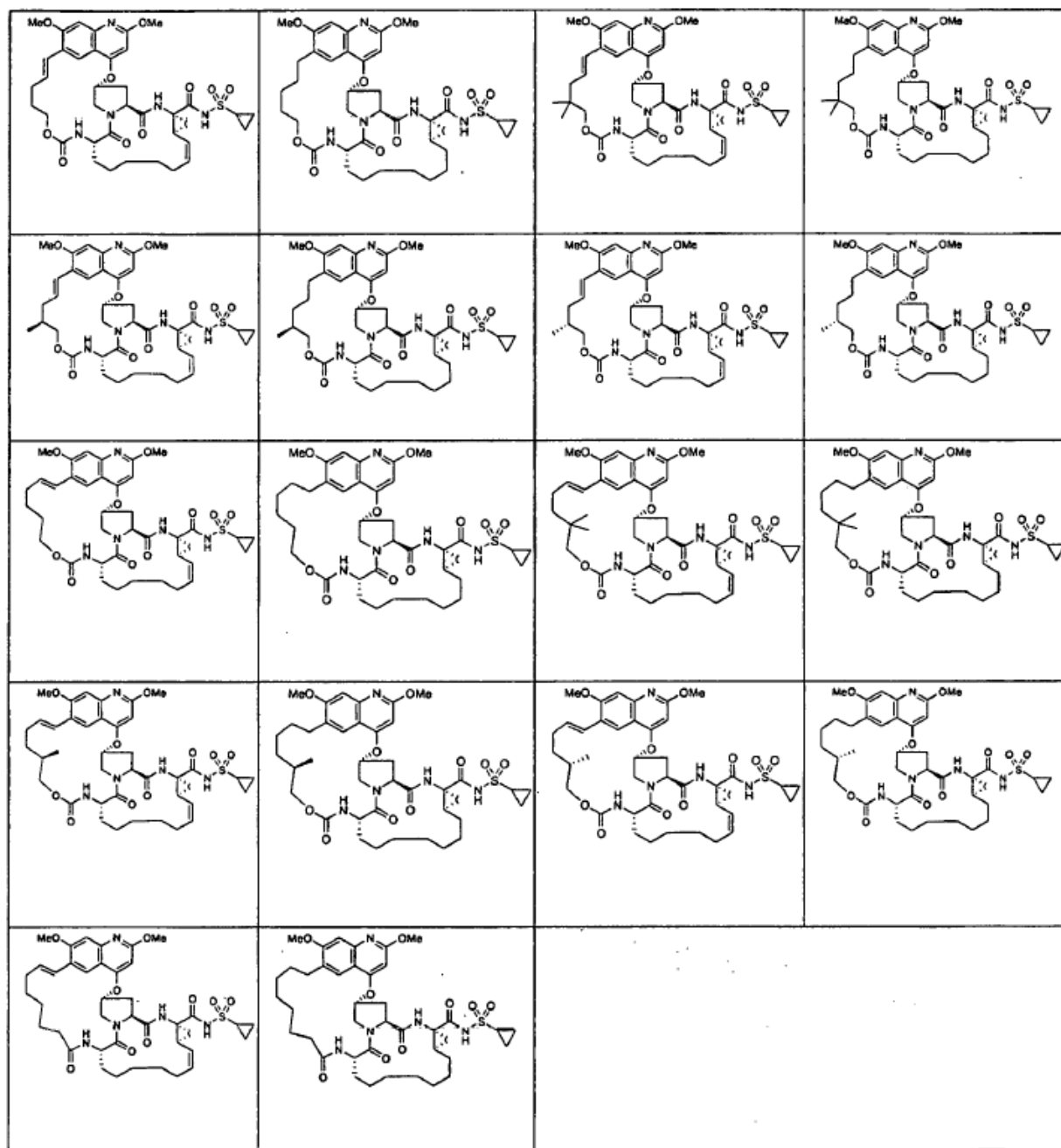


Tabla A

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

5 Los siguientes derivados de 2-metoxiquinolona se pueden preparar utilizando el Producto intermedio C2, mediante la reacción del bismacrocielo de quinolona formado inicialmente con yoduro de metilo o tetrafluoroborato de trimetiloxonio, proporcionando los correspondientes metilésteres mostrados en la Tabla B.

Tabla B



5 Los siguientes derivados de metoxiisquinolina mostrados en la Tabla C se pueden preparar de una manera similar a la del Producto intermedio C3, llevando a cabo la etapa de vinilación después del acoplamiento con el Producto intermedio B apropiado.

Tabla C

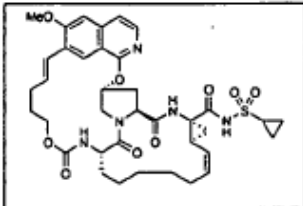
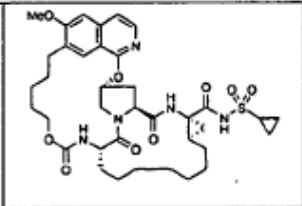
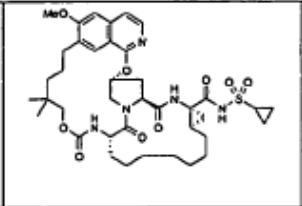
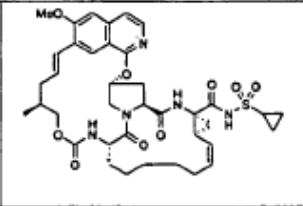
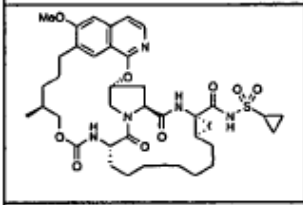
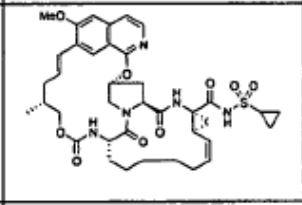
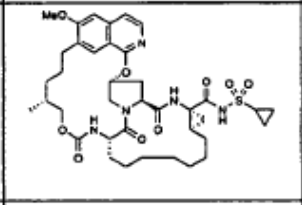
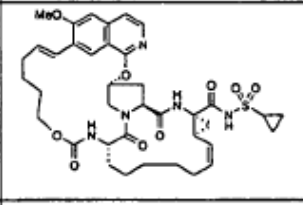
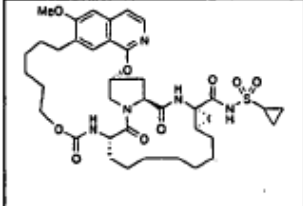
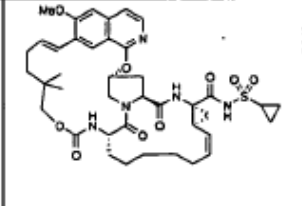
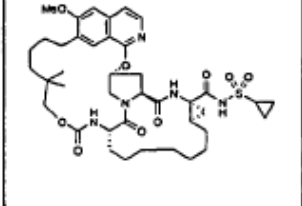
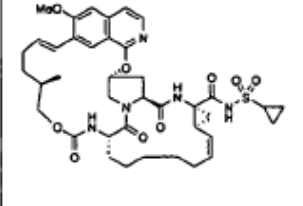
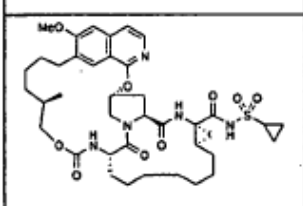
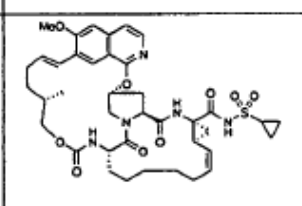
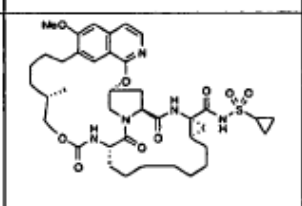
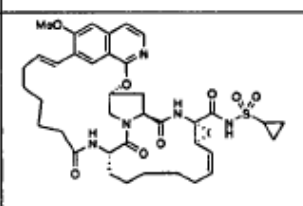
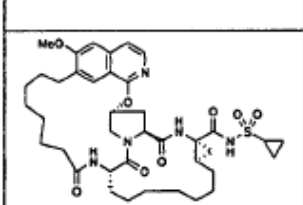
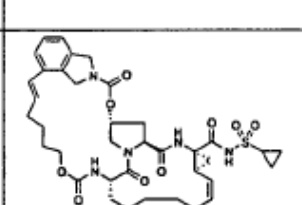
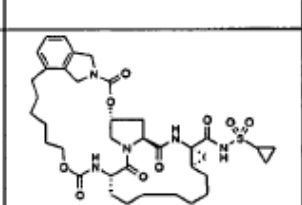
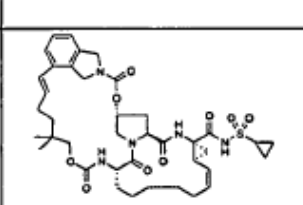
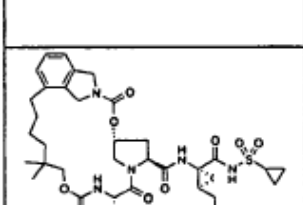
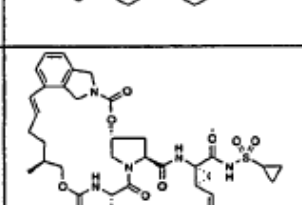
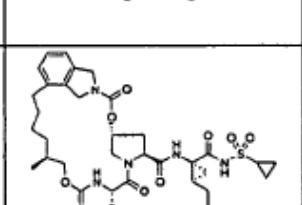
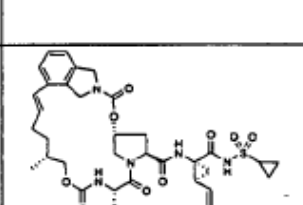
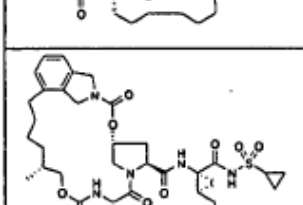
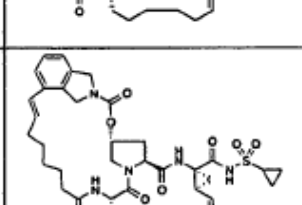
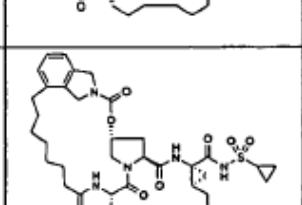
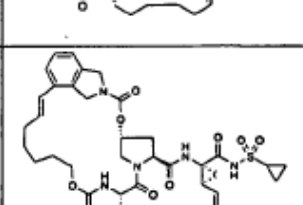
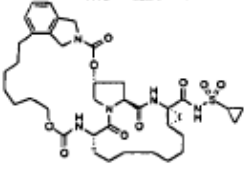
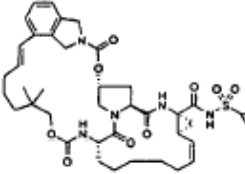
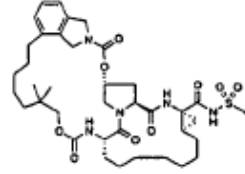
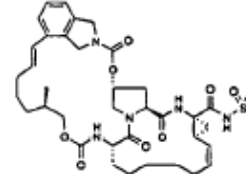
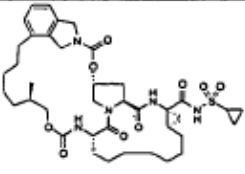
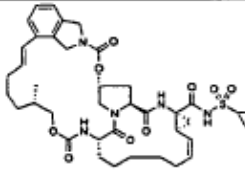
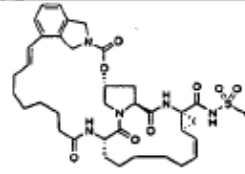
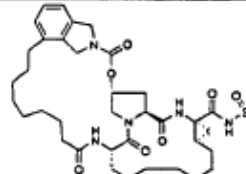
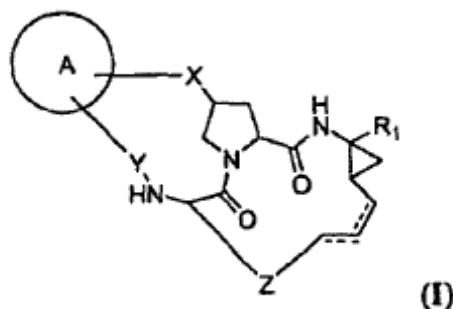
|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
|    |    |    |    |
|    |    |    |    |
|   |   |   |   |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

Tabla C (Continuación)

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

se selecciona del grupo de anillos que consiste en:

10 1) arilo,  
2) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y  
3) un sistema de anillos heterocíclico, en el que los puntos de unión con las variables Y y X se seleccionan, de manera independiente, entre un primer par de átomos que comprende un primer átomo de carbono del anillo y un segundo átomo de carbono del anillo, y un segundo par de átomos que comprende un átomo de carbono del anillo y un átomo de nitrógeno del anillo, y el sistema de anillos heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en:

20 a) un anillo monocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 átomos del anillo heteroatómico seleccionados del grupo que consiste en N, O o S;  
b) un anillo bicíclico saturado o insaturado de 8, 9 o 10 miembros con 1, 2 o 3 átomos del anillo heteroatómico seleccionados del grupo que consiste en N, O o S; y  
c) un anillo tricíclico saturado o insaturado de 11 a 15 miembros con 1, 2, 3 o 4 átomos del anillo heteroatómico seleccionados del grupo que consiste en N, O o S,  
25 en el que dicho arilo, anillo cicloalquilo o anillo heterocíclico está no sustituido, mono-sustituido con R<sup>5</sup>, disustituido con grupos seleccionados, de manera independiente, de entre R<sup>5</sup>, trisustituido con grupos seleccionados, de manera independiente, de entre R<sup>5</sup>, o tetrasustituido con grupos seleccionados, de manera independiente, de entre R<sup>5</sup>, y donde cualquier átomo del anillo heterocíclico S o N estable está sin sustituir o sustituido con oxo, siendo dichas sustituciones R<sup>5</sup> del anillo heterocíclico uno o más átomos de de carbono o de nitrógeno del anillo heterocíclico;

30 R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CONR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CONR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, tetrazolilo, CONHP(O)R<sup>11</sup>R<sup>12</sup> o P(O)R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;  
R<sup>5</sup> es H, halo, OR<sup>10</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SR<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que arilo es fenilo o naftilo, heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y heterociclilo es un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo; y en el que dichos arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup> y CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>; en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dicho cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

45 R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterociclilo o heterocicliil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes W; y en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo, cada heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y cada heterociclilo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo;

Z es alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde 2 de los sustituyentes forman opcionalmente un anillo condensado o espiro que contiene los átomos sustituyentes y átomos compartidos o átomos;

X se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) -alquileo C<sub>0-5</sub>-X<sup>1</sup>-,
- 2) -alquenileno C<sub>2-5</sub>-X<sup>1</sup>-,
- 3) -alquinileno C<sub>2-5</sub>-X<sup>1</sup>-,
- 4) -alquileo C<sub>0-3</sub>-X<sup>2</sup>-,
- 5) -alquenileno C<sub>2-3</sub>-X<sup>2</sup>-,
- 6) -alquinileno C<sub>2-3</sub>-X<sup>2</sup>-,

en los que X<sup>1</sup> es -O-, -NH- o -CH<sub>2</sub>-, y X<sup>2</sup> es -C(O)O-, -C(O)NR<sup>16</sup>- o -NR<sup>16</sup>C(O)O-, y en los que alquileo, alquenileno y alquinileno no están sustituidos o están sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) -alquileo C<sub>1-7</sub>-Y<sup>1</sup>-,
- 2) -alquenileno C<sub>2-7</sub>-Y<sup>1</sup>-,
- 3) -alquinileno C<sub>2-7</sub>-Y<sup>1</sup>-,

en los que Y<sup>1</sup> es -OC(O)-, -NR<sup>17</sup>C(O)-, -C(O)- o -NHSO<sub>2</sub>-, cada alquileo, alquenileno y alquinileno no está sustituido o está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dos átomos de carbono adyacentes cualquiera de Y forman opcionalmente un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y cada cadena alquileo, alquenileno y alquinileno incluye opcionalmente un átomo de oxígeno en lugar de un resto metileno;

cada R<sup>7</sup> es, de manera independiente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterociclilo o heterocicilil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicililo están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes W; y en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo, cada heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y cada heterocicililo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo;

cada W es, de manera independiente, halo, OR<sup>10</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>10</sup>, NHCONHR<sup>10</sup>, arilo, heteroarilo o heterocicililo; en el que arilo es fenilo o naftilo, heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y heterocicililo es un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo;

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarililo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heterocicilil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicililo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo, heterocicililo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, y C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo, cada heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo; y cada heterocicililo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo; y en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dicho cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterocicililo se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heterocicililo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heterocicilil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en el que dichos alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterocicililo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo, heterocicililo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>; en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo; cada heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y cada heterocicililo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a

través de un carbono o nitrógeno del anillo, y en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dichos cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se toman opcionalmente juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S; y

cada R<sup>10</sup> es, de manera independiente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada R<sup>11</sup> es, de manera independiente, OR<sup>13</sup>, N(R<sup>10</sup>)-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, O-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)(R<sup>13</sup>), R<sup>14</sup> o N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

cada R<sup>12</sup> es, de manera independiente, OR<sup>13</sup>, N(R<sup>10</sup>)-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, O-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S-V-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o N(R<sup>10</sup>)XR<sup>13</sup>;

o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se toman opcionalmente juntos, con el átomo de fósforo al que están unidos, para formar un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros;

cada V es, de manera independiente, CH(R<sup>15</sup>) o alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CH(R<sup>15</sup>);

cada R<sup>13</sup> es, de manera independiente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que dichos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterociclilo, heterocicliil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, OC(O)OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>6</sup>, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo; cada heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y cada heterociclilo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dichos cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o heteroarilo, en el que arilo es fenilo o naftilo, y heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y en el que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, OC(O)OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>6</sup>, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>;

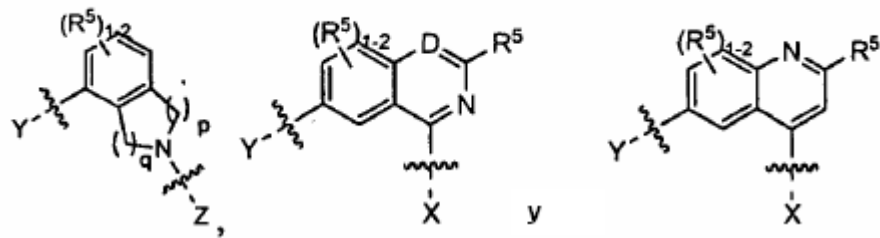
cada R<sup>15</sup> es, de manera independiente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que dichos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, OC(O)OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>6</sup>, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, en el que cada arilo es, de manera independiente, fenilo o naftilo; cada heteroarilo es, de manera independiente, un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y cada heterociclilo es, de manera independiente, un anillo no aromático saturado o un insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, unidos a través de un carbono o nitrógeno del anillo, y en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dichos cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

R<sup>16</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R<sup>17</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un resto alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que, junto con otro átomo de carbono de Y, forma un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno y 2-7 átomos de carbono.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -alquilen C<sub>0-5</sub>-O- o -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)O-.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X es -O- o -C(O)O-.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es -alquilen C<sub>1-7</sub>-Y<sup>1</sup>- o -alquilen C<sub>2-7</sub>-Y<sup>1</sup>-, en los que Y<sup>1</sup> es -OC(O)- o -C(O)-, y cada alquilen, alquilen y alquilen no está sustituido o está sustituido con alquilo C<sub>1-2</sub>.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Y es seleccionado del grupo que consiste en  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OC(O)-,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O), -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6-8</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-,  
 -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>C(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-,  
 -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC(O)-.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.

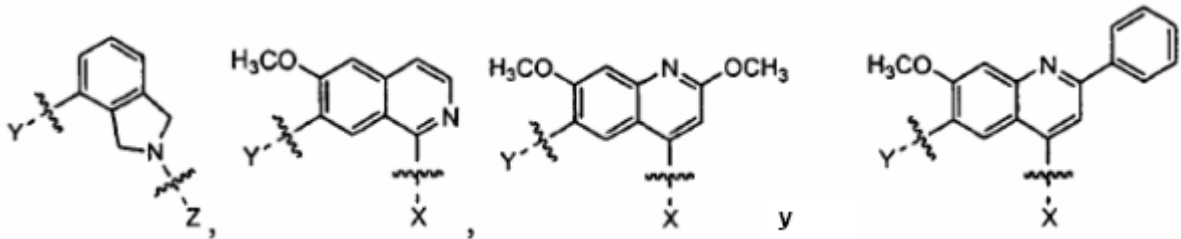
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en el que A es seleccionado del grupo que consiste en:



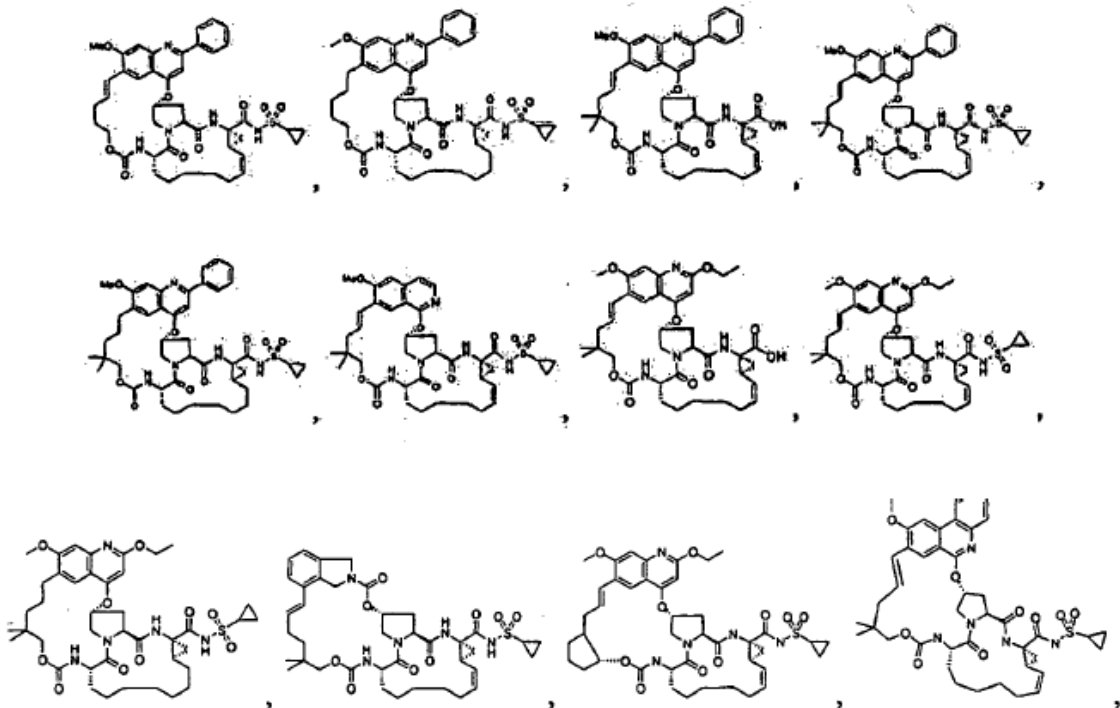
5 en los que p y q son, de manera independiente, 1 o 2, y D es N o CH.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R<sup>5</sup> es seleccionado del grupo que consiste en H, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo, y p y q son 1.

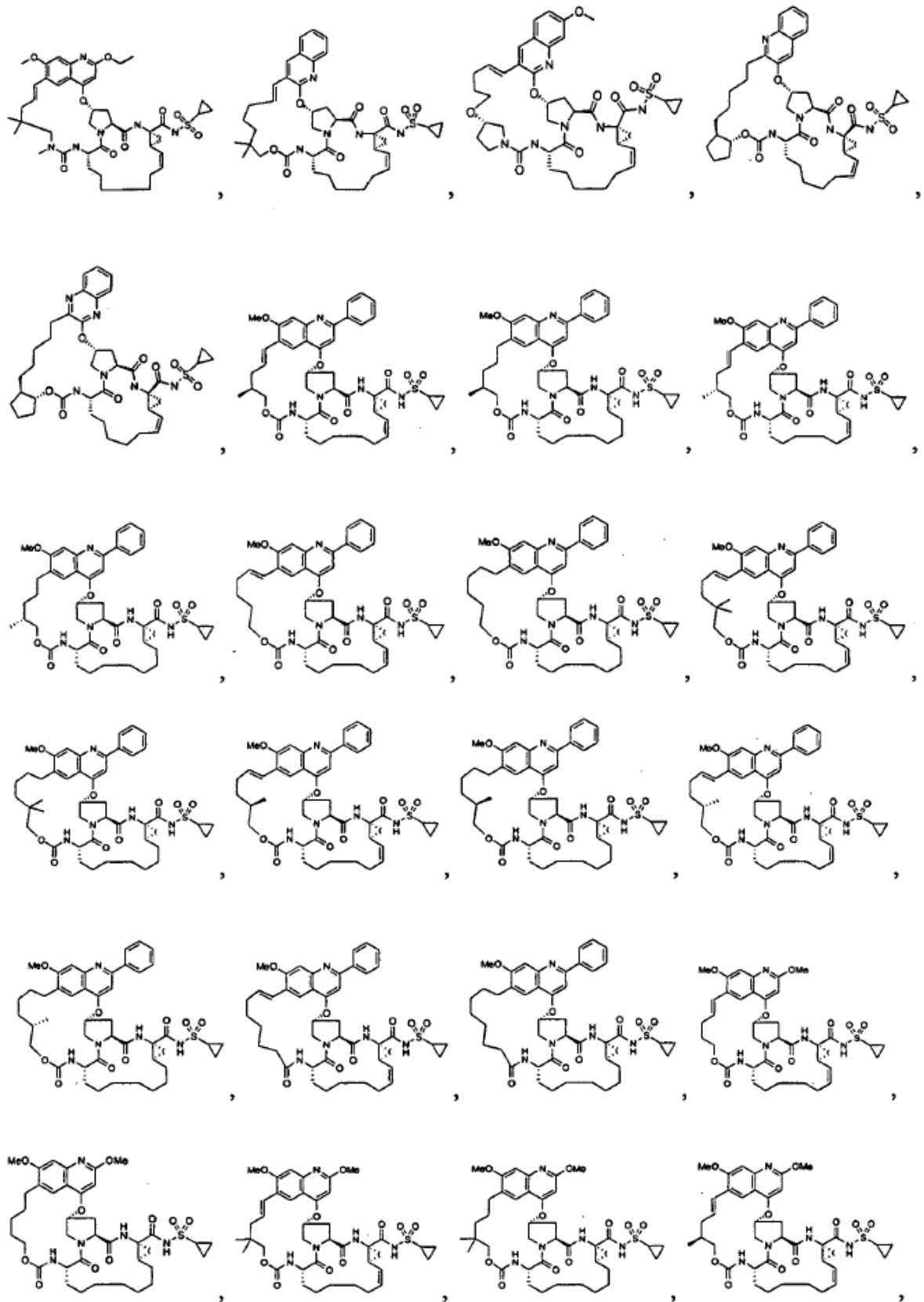
10 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que A es seleccionado del grupo que consiste en:

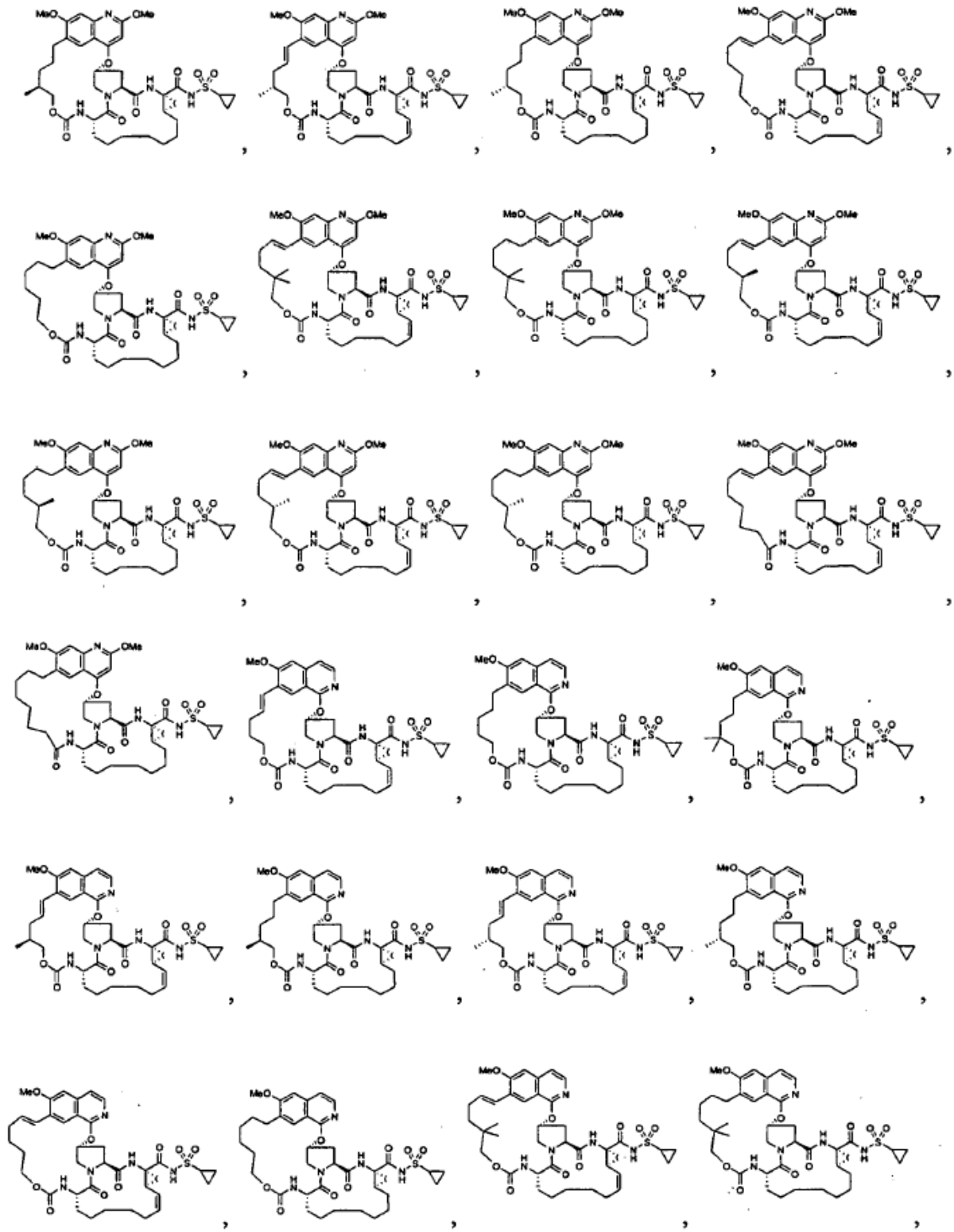


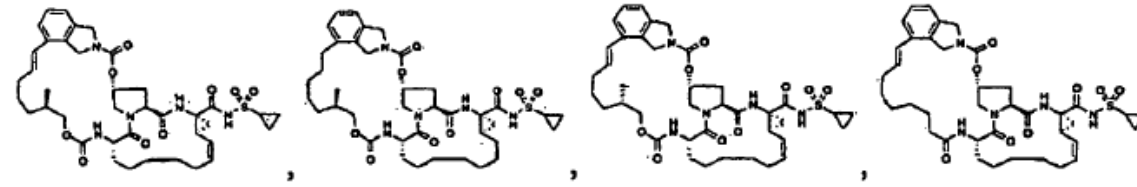
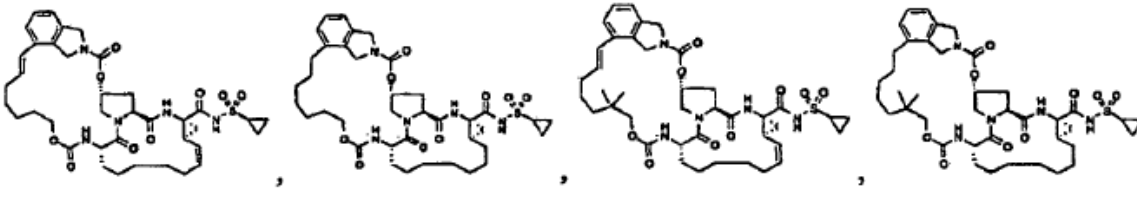
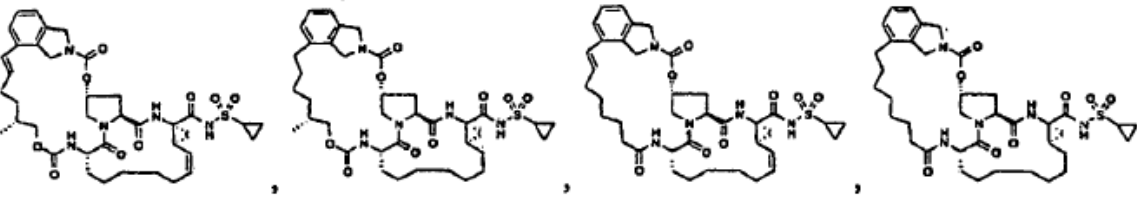
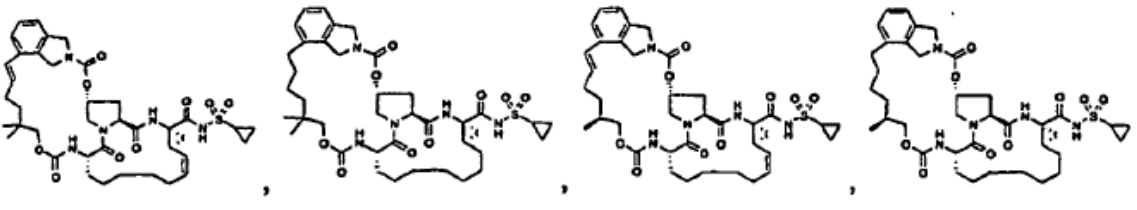
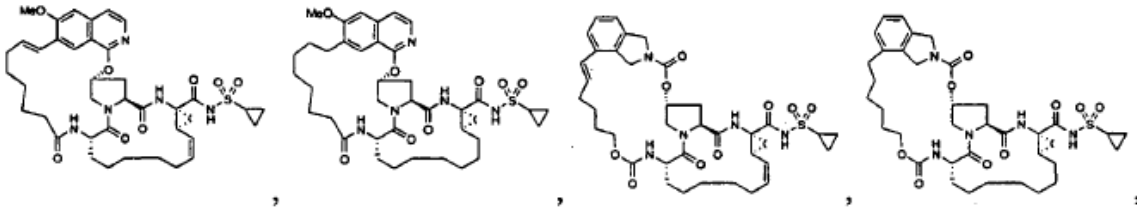
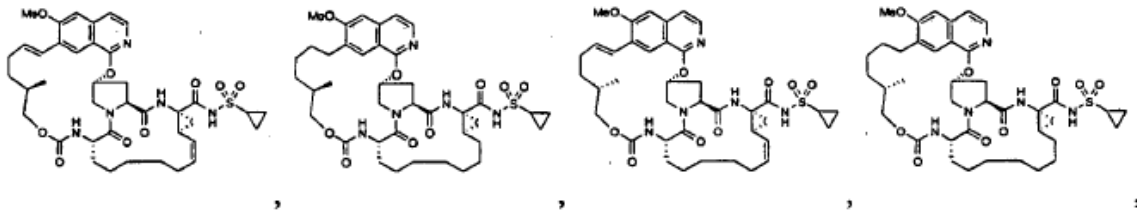
10 15 Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, un hidrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:



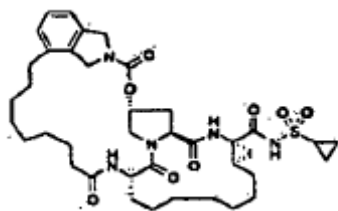








y



11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.
13. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la infección por VHC.
- 10 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de la infección por VHC.
- 15 15. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agente contra el virus VHC, un inmunomodulador y un agente antiinfeccioso.
- 20 16. Una combinación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el compuesto adicional es seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la proteasa del VHC y un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC.