

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 015**

51 Int. Cl.:

**C07K 5/08** (2006.01)

**A61P 31/14** (2006.01)

**A61K 38/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2006 E 06787698 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 1910404**

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

30 Prioridad:

**20.07.2005 US 700764 P**

**07.10.2005 US 724566 P**

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

**06.03.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOLLOWAY, M. KATHARINE;  
LIVERTON, NIGEL J.;  
LUDMERER, STEVEN W.;  
MCCAULEY, JOHN A.;  
OLSEN, DAVID B.;  
RUDD, MICHAEL T.;  
VACCA, JOSEPH P. y  
MCINTYRE, CHARLES J.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 446 015 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 La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que son útiles como inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (VHC), a su síntesis y a compuestos para el tratamiento o la prevención de la infección por VHC.

10 **Antecedentes de la invención**

- 10 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 considerable de individuos infectados, que se estima que es del 2 al 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 (V1H). 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 anualmente. 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 finalmente desarrollan cirrosis destructora del hígado o cáncer. La enfermedad vírica se transmite por vía 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 la 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).

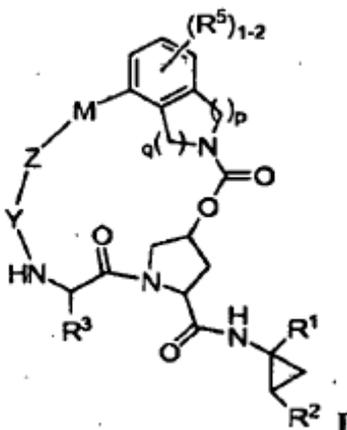
- 40 Varias enzimas codificadas por virus son supuestas dianas para la intervención terapéutica, incluyendo una metaloproteasa (NS2-3), una serina proteasa (NS3), una helicasa (NS3) y una ARN polimerasa dependiente de ARN (NS5B). La proteasa NS3 se ubica en el dominio N-terminal de la proteína NS3, y 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. La investigación previa ha identificado clases de péptidos, tales como hexapéptidos, así como tripéptidos analizados en las solicitudes de patente estadounidenses 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 consiste en proporcionar compuestos adicionales que presenten actividad frente a la proteasa NS3 del VHC.

- 50 El documento WO-A-03064455 (Boehringer Ingelheim (Canadá) Ltd) divulga péptidos macrocíclicos activos contra el VHC. Los compuestos tienen un grupo ciclopropilo condensado al macrociclo que no tiene incorporado una isoquinolina ni un isoindol parcialmente hidrogenado.

**Resumen de la invención**

- 55 La presente invención se refiere a nuevos compuestos macrocíclicos de fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos. Dichos 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 o hidratos farmacéuticamente aceptables (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 o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

60



en la que:

5 p y c son, de manera independiente, 1 o 2;

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>6</sup>R<sup>9</sup> o tetrazolilo;

10 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, estando dicho alquilo, alqueno o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo;

15 R<sup>3</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>), aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o Het, en el que arilo es fenilo o naftilo, y dicho alquilo, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo(alcoxi 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>, C(O)R<sup>10</sup> y CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>;

20 Het es un anillo cíclico saturado de 5-6 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(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>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo(alcoxi 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>, C(O)R<sup>10</sup> y CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>;

25 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); en el que arilo es fenilo o naftilo, y dicho alquilo, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo(alcoxi 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>, C(O)R<sup>10</sup> y CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>;

30 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(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>, 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>8</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 heterociclil(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;

Y es C(=O), SO<sub>2</sub> o C(=N-CN);

5 Z es C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, O o N(R<sup>4</sup>);

M es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alquenileno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, en el que dicho alquileno o alquenileno está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y los 2 sustituyentes adyacentes de M se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3-6 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

15 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 heterocicliil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en el que dicho 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;

20 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 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;

30 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, heterociclilo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heterocicliil(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 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo, heterociclilo, 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 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;

40 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, heterociclilo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heterocicliil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en el que dicho alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo 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, heterociclilo, 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 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;

55 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>.

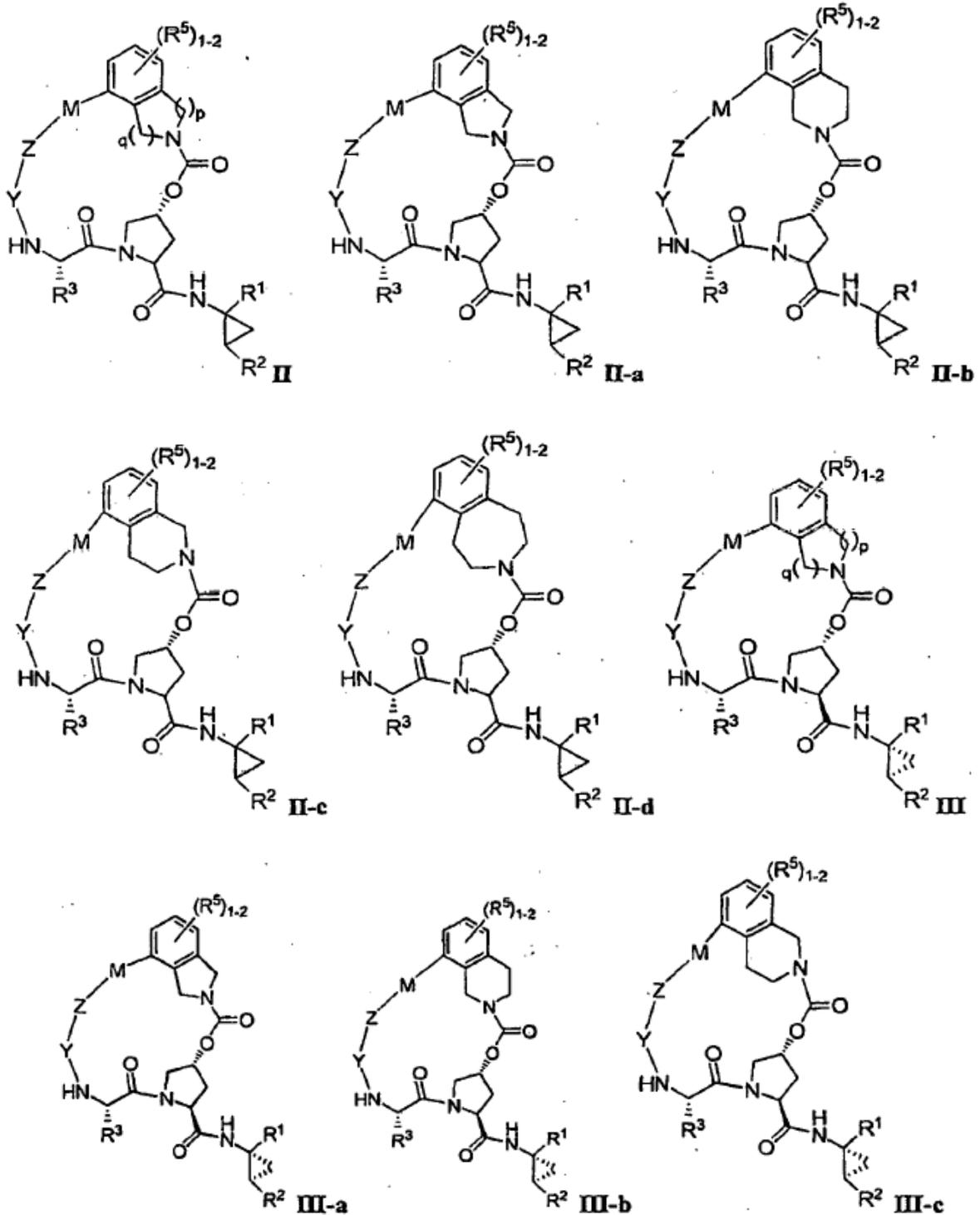
60 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención y métodos de preparación de dichas composiciones farmacéuticas. La presente invención incluye además métodos de tratamiento o prevención de uno o más síntomas de la infección por VHC.

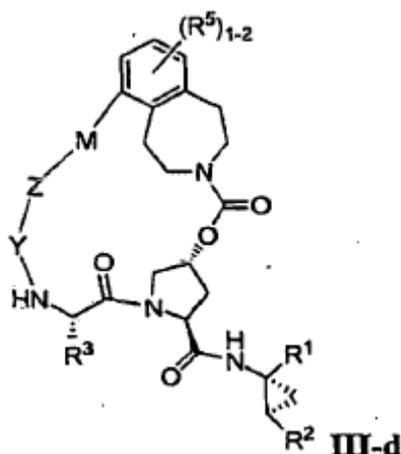
Otras realizaciones, aspectos y características de la presente invención bien se describen más detalladamente o serán evidentes a partir de la siguiente descripción, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas.

65

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención incluye los compuestos de fórmula I anterior, y sales y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos y sus sales y/o hidratos farmacéuticamente aceptables son inhibidores de las proteasas del VHC (por ejemplo, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC). La presente invención también incluye compuestos de fórmula II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c y III-d, en las que todas las variables son como se han definido para la fórmula I.





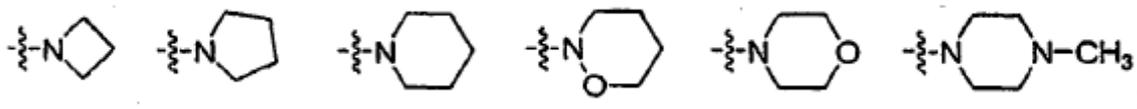
Una primera realización de la presente invención es un compuesto de fórmula **I**, **II**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **III**, **III-a**, **III-b**, **III-c** o **III-d**, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o CONR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y el resto de variables como se ha definido originalmente (es decir, como se han definido en el Resumen de la invención). En un primer aspecto de la primera realización, R<sup>1</sup> es CONR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y el resto de variables son como se han definido en la primera realización. En una característica del primer aspecto de la primera realización, R<sup>1</sup> es CONHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, en el que R<sup>6</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y el resto de variables son como se han definido en la primera realización. En una segunda característica del primer aspecto de la primera realización, R<sup>1</sup> es CONHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, en el que R<sup>6</sup> es ciclopropilo; y el resto de variables son como se han definido en la primera realización. En un segundo aspecto de la primera realización, R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, y el resto de variables son como se han definido en la primera realización. En una característica del segundo aspecto de la primera realización, R<sup>10</sup> es CO<sub>2</sub>H; y el resto de variables son como se han definido en la primera realización.

Una segunda realización de la presente invención es un compuesto de fórmula **I**, **II**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **III**, **III-a**, **III-b**, **III-c** o **III-d**, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> es CONHSO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; y el resto de variables como se ha definido originalmente. En un primer aspecto de la segunda realización, 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 o heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y 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>, arilo, arilo(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo o heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), estando dicho alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo tanto de R<sup>8</sup> como de R<sup>9</sup> opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, 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(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>, 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 y 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 en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dicho cicloalquilo, arilo o heteroarilo se toman opcionalmente juntos para formar un de anillo cíclico de 3-6 miembros que contiene 0-3 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 4-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S; y el resto de variables son como se han definido en la segunda realización.

En un segundo aspecto de la segunda realización, R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1</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 o heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</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>, arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo o heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que dicho alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo tanto de R<sup>8</sup> como de R<sup>9</sup> 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, heterocíclico, 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(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>, 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 y 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 en el que los 2 sustituyentes adyacentes de dicho cicloalquilo, arilo o heteroarilo se toman opcionalmente juntos para formar un de anillo cíclico de 3-6 miembros que contiene 0-3 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 4-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S; y el resto de variables son como se han definido en la segunda realización.

En una primera característica del segundo aspecto de la segunda realización, R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</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>, 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

5  $C_{1-6}$ ,  $S(O)(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $NR^{10}SO_2R^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $NHCOOR^6$ ,  $NHCOR^6$ ,  $NHCONHR^6$ ,  $CO_2R^{10}$  y  $C(O)N(R^{10})_2$ ; y  $R^9$  es alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , fenilo o  $-(CH_2)_{1-2}$ -fenilo, en el que dicho alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo,  $OR^{10}$ ,  $SR^{10}$ ,  $N(R^{10})_2$ ,  $N(\text{alquilo } C_{1-6})O(\text{alquilo } C_{1-6})$ , alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)R^{10}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $SO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $S(O)(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $NR^{10}SO_2R^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $NHCOOR^6$ ,  $NHCOR^6$ ,  $NHCONHR^6$ ,  $CO_2R^{10}$  y  $C(O)N(R^{10})_2$ ; o  $R^8$  y  $R^9$  se toman opcionalmente juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un anillo monocíclico saturado de 4-6 miembros que contiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S; y el resto de variables son como se han definido en la segunda realización. En una segunda característica del segundo aspecto de la segunda realización,  $R^8$  es metilo; y el resto de variables son como se han definido en la segunda realización. En una tercera característica del segundo aspecto de la segunda realización,  $R^9$  es metilo, metoxi, etilo, *i*-propilo, fenilo o bencilo; y el resto de variables son como se han definido en la segunda realización. En un cuarto aspecto del segundo aspecto de la segunda realización,  $R^8$  y  $R^9$  se toman juntos para formar un anillo heterocíclico seleccionado de entre los siguientes:



15 y el resto de variables son como se han definido en la segunda realización. En un quinto aspecto del segundo aspecto de la segunda realización,  $R^8$  es metilo y  $R^9$  es metoxi; y el resto de variables son como se han definido en la segunda realización.

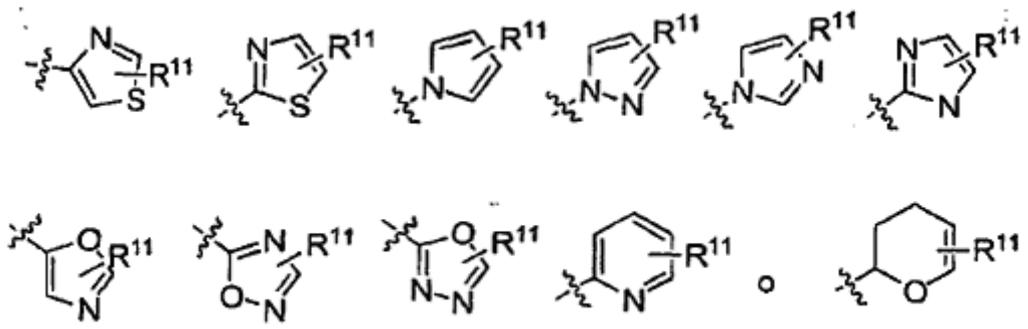
20 Una tercera realización de la presente invención es un compuesto de fórmula **I, II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c o III-d**, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  o alqueno  $C_{2-6}$ ; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un primer aspecto de la tercera realización,  $R^2$  es alquilo  $C_{1-4}$  o alqueno  $C_{2-4}$ ; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un segundo aspecto de la tercera realización,  $R^2$  es alqueno  $C_{2-4}$ ; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una característica del segundo aspecto de la tercera realización,  $R^2$  es vinilo; y el resto de variables son como se han definido en la segunda realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un tercer aspecto de la tercera realización,  $R^2$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una característica del tercer aspecto de la tercera realización,  $R^2$  es etilo; y el resto de variables son como se han definido en la tercera realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

35 Una cuarta realización de la presente invención es un compuesto de fórmula **I, II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c o III-d**, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^3$  es cicloalquilo  $C_3-8$  opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ ; Het; o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre halo y  $OR^{10}$ ; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un primer aspecto de la cuarta realización,  $R^3$  es cicloalquilo  $C_5-7$ , piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes halo; y el resto de variables son como se han definido en la cuarta realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un segundo aspecto de la cuarta realización,  $R^3$  es cicloalquilo  $C_5-6$  o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes halo; y el resto de variables son como se han definido en la cuarta realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un tercer aspecto de la cuarta realización,  $R^3$  es propilo o butilo; y el resto de variables son como se han definido en la cuarta realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una característica del tercer aspecto de la cuarta realización,  $R^3$  es *i*-propilo, *n*-butilo o *t*-butilo; y el resto de variables son como se han definido en la cuarta realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un cuarto aspecto de la cuarta realización,  $R^3$  es ciclopentilo o ciclohexilo; y el resto de variables son como se han definido en la cuarta realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un quinto aspecto de la cuarta realización,  $R^3$  es  $CH_2CF_3$  o  $CH_2CHF_2$ ; y el resto de variables son como se han definido en la cuarta realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un sexto aspecto de la cuarta realización,  $R^3$  es cicloalquilo  $C_3-8$ , Het, o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes halo; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un séptimo aspecto de la cuarta realización,  $R^3$  es cicloalquilo  $C_3-8$  sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , o alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con 1 a 3 sustituyentes  $OR^{10}$ ; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un octavo aspecto de la cuarta realización,  $R^3$  es ciclohexilo sustituido con metilo; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un noveno aspecto de la cuarta realización,  $R^3$  es  $CH_2O-t-Bu$ ; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

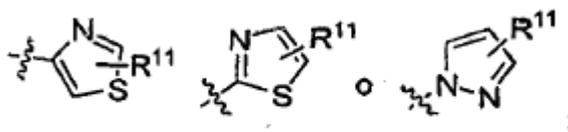
Una quinta realización de la presente invención es un compuesto de fórmula **I**, **II**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **III**, **III-a**, **III-b**, **III-c** o **III-d**, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^5$  es H o halo; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un aspecto de la quinta realización,  $R^5$  es H, F o Cl; y el resto de variables se definen en la quinta realización o son como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

Una sexta realización de la presente invención es un compuesto de fórmula **I**, **II**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **III**, **III-a**, **III-b**, **III-c** o **III-d**, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^5$  es tioalquilo  $C_1-C_6$ , 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 o tioalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo,  $OR^{10}$ ,  $SR^{10}$ ,  $N(R^7)_2$ ,  $N(\text{alquil } C_1-C_6)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$ , alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , halo(alcoxi  $C_1-C_6$ ), cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalcoxi,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $SO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$ ,  $NR^{10}SO_2R^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $S(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$ ,  $NHCOOR^6$ ,  $NHCOR^6$ ,  $NHCONHR^6$ ,  $CO_2R^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$  y  $CON(R^{10})_2$ ; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En un aspecto de la sexta realización,  $R^5$  es arilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo,  $OR^{10}$ ,  $SR^{10}$ ,  $N(R^7)_2$ ,  $N(\text{alquil } C_1-C_6)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$ , alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , halo(alcoxi  $C_1-C_6$ ), cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalcoxi,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $SO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$ ,  $NR^{10}SO_2R^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $S(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$ ,  $NHCOOR^6$ ,  $NHCOR^6$ ,  $NHCONHR^6$ ,  $CO_2R^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$  y  $CON(R^{10})_2$ ; y el resto de variables son como se han definido en la sexta realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un segundo aspecto de la sexta realización,  $R^5$  es tioalquilo  $C_1-C_6$ .



en los que  $R^{11}$  es H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $NHR^7$ ,  $NHCOR^{12}$ ,  $NHCONHR^{12}$  o  $NHCOOR^{12}$  y cada  $R^{12}$  es, de manera independiente, alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y todas las demás variables son como se han definido en la sexta realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un tercer aspecto de la sexta realización,  $R^5$  es



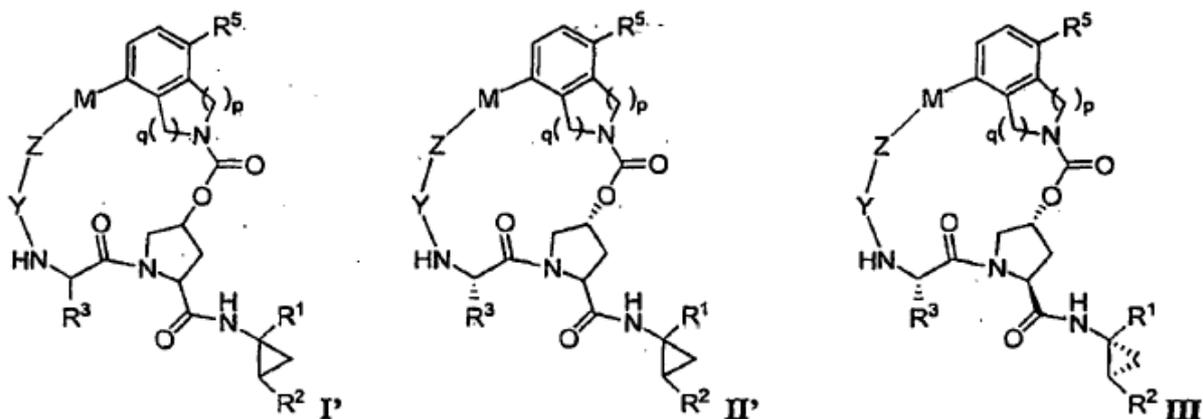
en los que  $R^{11}$  es H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $NHR^7$ ,  $NHCOR^{12}$ ,  $NHCONHR^{12}$  o  $NHCOOR^{12}$  y cada  $R^{12}$  es, de manera independiente, alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y todas las demás variables son como se han definido en la sexta realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En un cuarto aspecto de la sexta realización,  $R^5$  es fenilo no sustituido; y el resto de variables son como se han definido en la sexta realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

Una séptima realización de la presente invención es un compuesto de fórmula **I**, **II**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **III**, **III-a**, **III-b**, **III-c** o **III-d**, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^5$  es alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxilo, o  $N(R^7)_2$  en la que  $R^7$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ ; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un aspecto de la séptima realización,  $R^5$  es alcoxi  $C_1-C_6$ , y todas las demás las variables son como se han definido en la séptima realización o

como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un segundo aspecto de la séptima realización,  $R^5$  es metoxi; y el resto de variables son como se han definido en la séptima realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

- 5 Una octava realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I', II' o III', o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que todas las variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

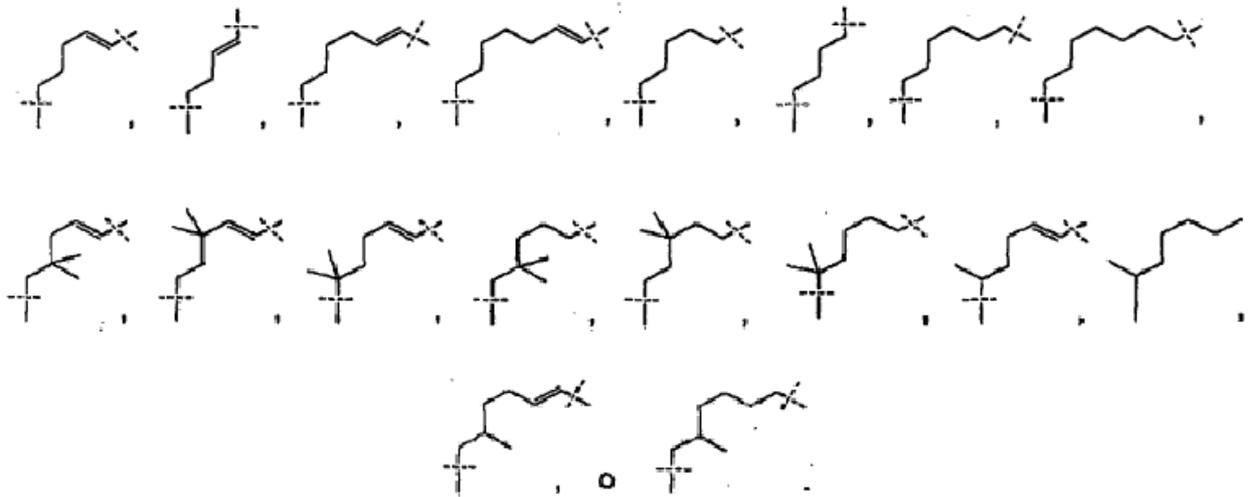


- 10 Una novena realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c o III-d, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es C=O o SO<sub>2</sub>; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un aspecto de la décima realización, Z es O, CH<sub>2</sub>, NH o N(CH<sub>3</sub>); y el resto de variables son como se han definido en la décima realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

- 15 Una décima realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c o III-d, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es O, C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un aspecto de la décima realización, Z es O, CH<sub>2</sub>, NH o N(CH<sub>3</sub>); y el resto de variables son como se han definido en la décima realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En otro aspecto de la décima realización, Z es N(i-Pr) o N(n-Pr); y el resto de variables son como se han definido en la décima realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

- 20 Una undécima realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c o III-d, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que M es alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho alquilenos o alquenileno está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y los 2 sustituyentes adyacentes de M se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En un primer aspecto de la undécima realización, M es alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho alquilenos o alquenileno está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una primera característica del primer aspecto de la undécima realización, M es alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> no sustituido o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> no sustituido; y el resto de variables son como se han definido en la undécima realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una segunda característica del primer aspecto de la undécima realización, M es alquilenos C<sub>4</sub> no sustituido o alquenileno C<sub>4</sub> no sustituido; y el resto de variables son como se han definido en la undécima realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una tercera característica del primer aspecto de la undécima realización, M es alquilenos C<sub>5</sub> no sustituido o alquenileno C<sub>5</sub> no sustituido; y el resto de variables son como se han definido en la undécima realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una cuarta característica del primer aspecto de la undécima realización, M es alquilenos C<sub>6</sub> no sustituido o alquenileno C<sub>6</sub> no sustituido; y el resto de variables son como se han definido en la undécima realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una quinta característica del primer aspecto de la undécima realización, M es alquilenos C<sub>7</sub> sustituido o alquenileno C<sub>7</sub> no sustituido; y el resto de variables son como se han definido en la undécima realización o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una sexta característica del primer aspecto de la undécima realización, M es alquilenos C<sub>8</sub> sustituido o alquenileno C<sub>8</sub> no sustituido; y el resto de variables son como se han definido en la undécima realización o como se han definido

en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una séptima característica del primer aspecto de la endémica realización, M es:



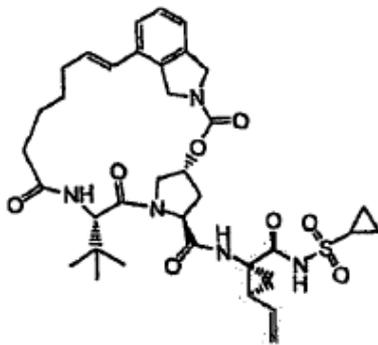
5

En un segundo aspecto de la undécima realización, M es alqueno  $C_1-C_8$  o alquenilo  $C_2-C_8$ , en el que dicho alqueno o alquenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquil  $C_3-C_8$  (alquilo  $C_1-C_8$ ) o aril (alquilo  $C_1-C_8$ ); y los 2 sustituyentes adyacentes de M se toman juntos para formar un anillo cíclico de 3-6 miembros que contiene 0 heteroátomos; y el resto de variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una característica del segundo aspecto de la undécima realización, M es:

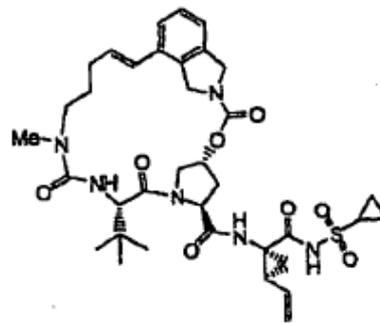
10

Una duodécima realización de la presente invención es un compuesto, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en los compuestos III-1 a III-240.

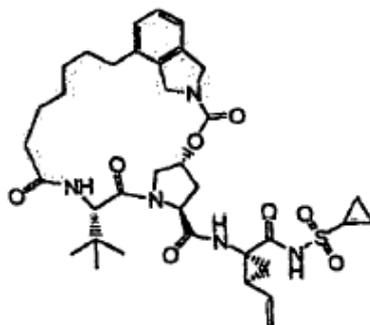
15



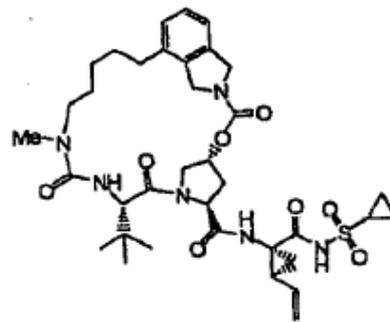
III-3



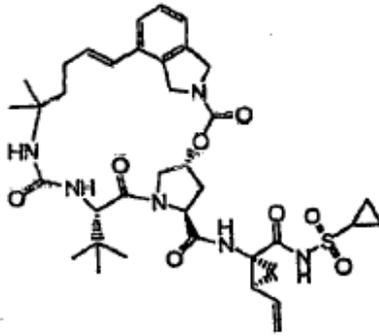
III-4



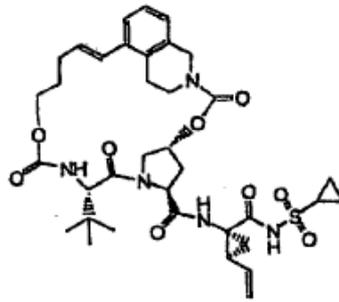
III-6



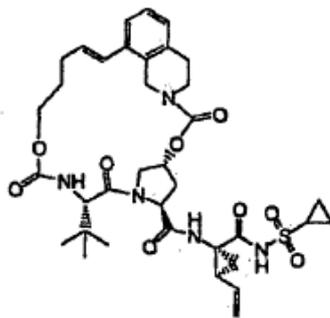
III-7



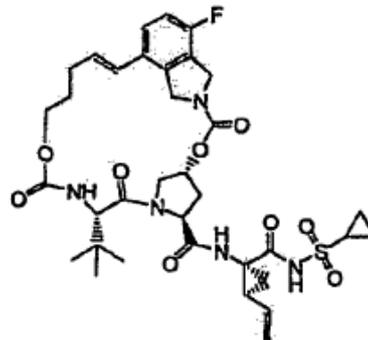
III-10



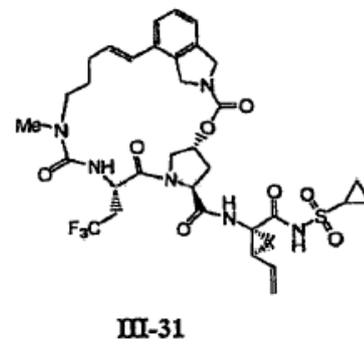
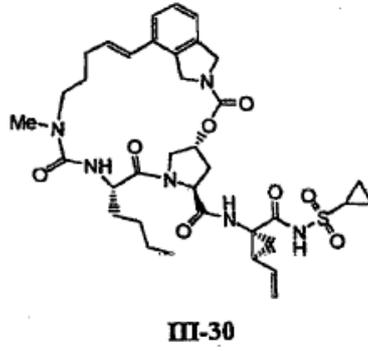
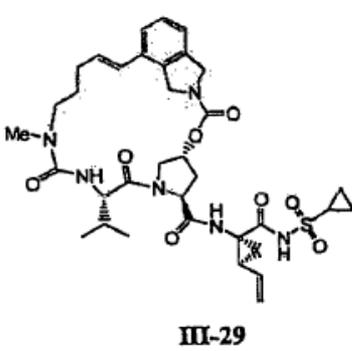
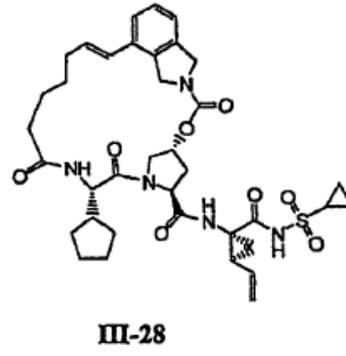
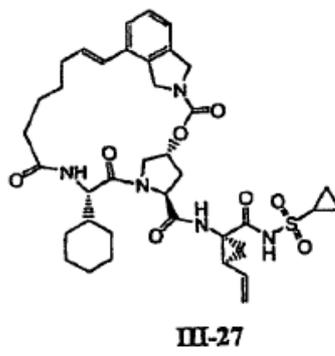
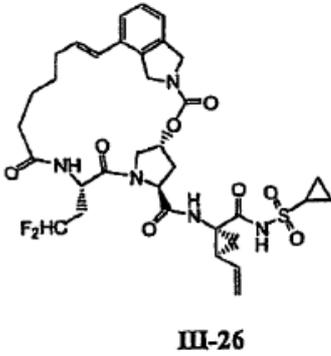
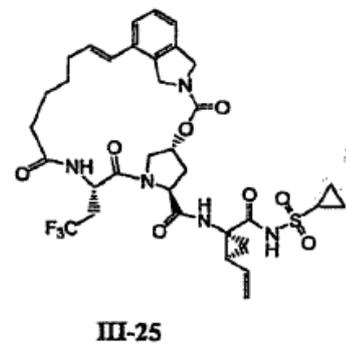
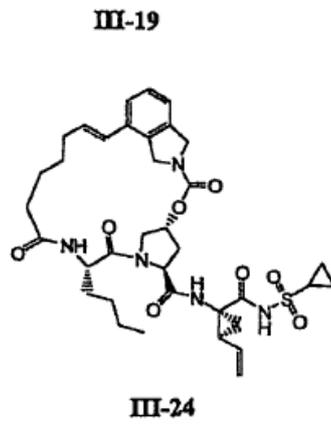
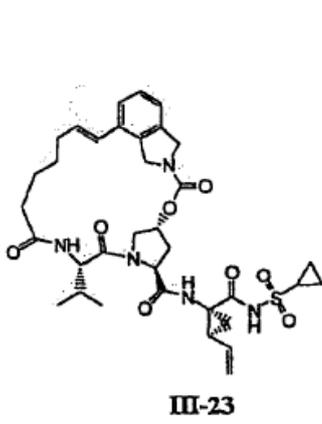
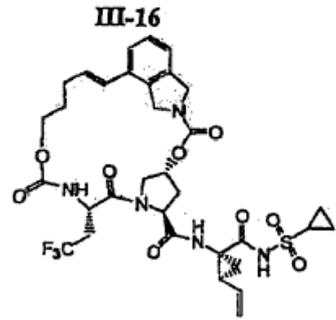
III-13

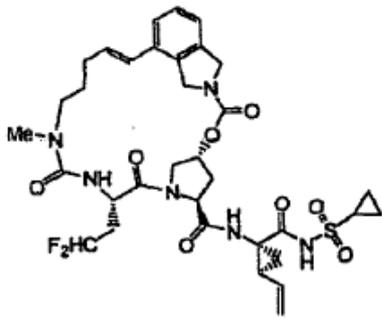


III-14

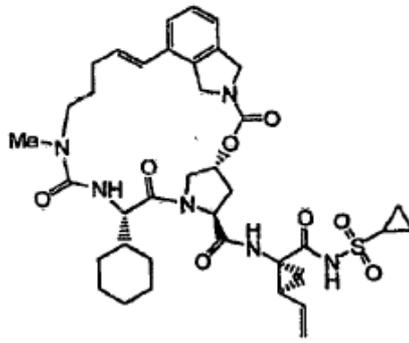


III-15

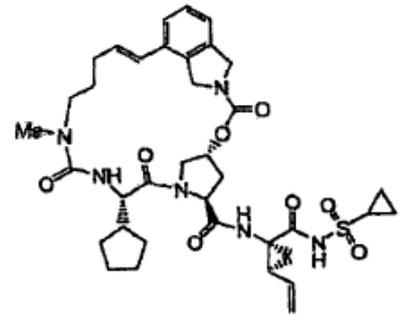




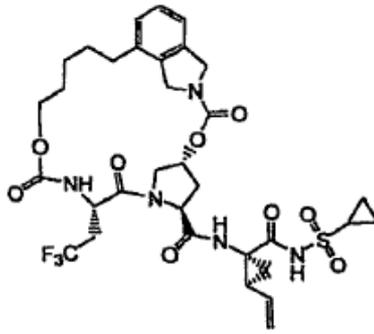
III-32



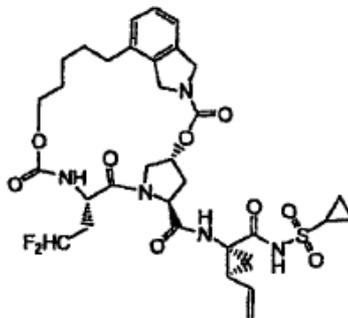
III-33



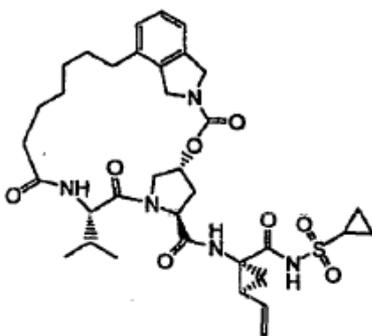
III-34



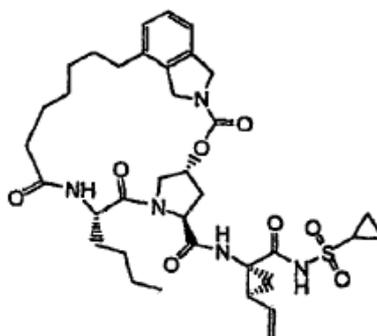
III-37



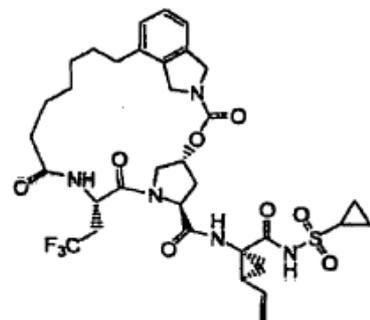
III-38



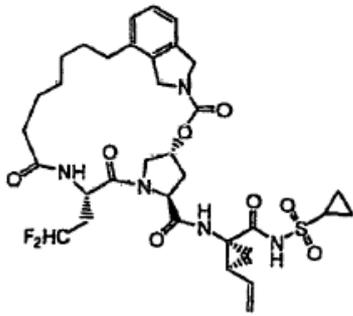
III-41



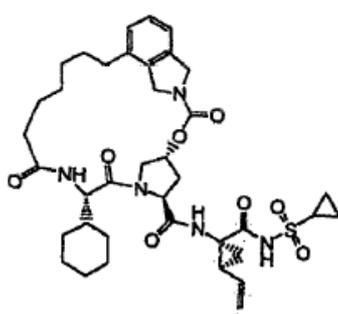
III-42



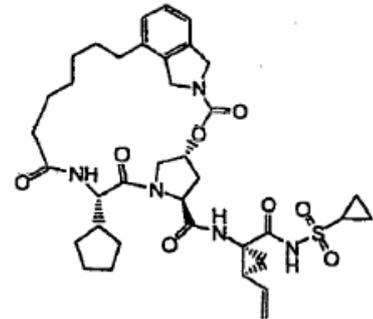
III-43



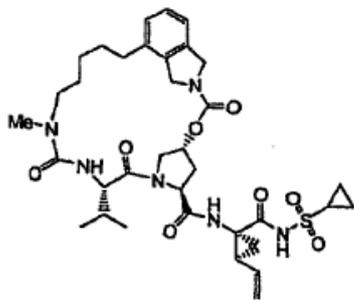
III-44



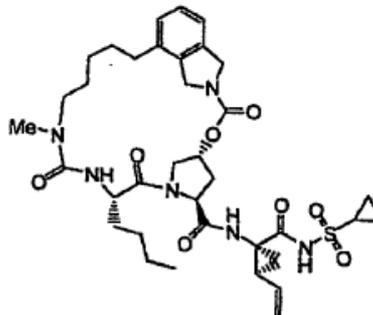
III-45



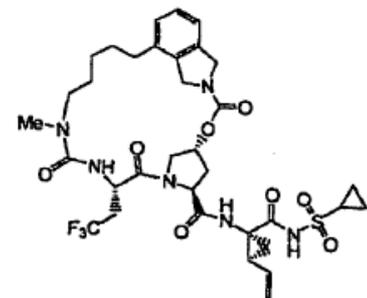
III-46



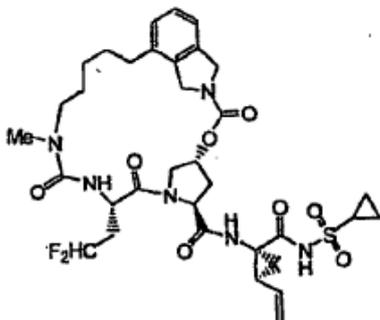
III-47



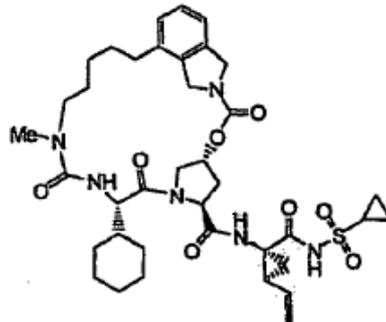
III-48



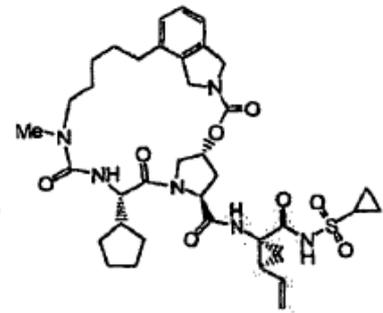
III-49



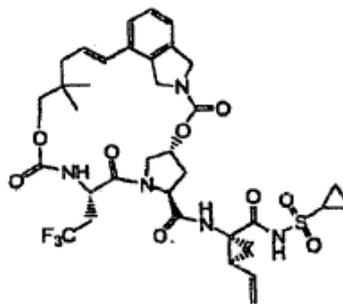
III-50



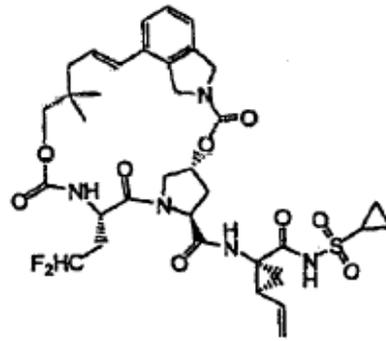
III-51



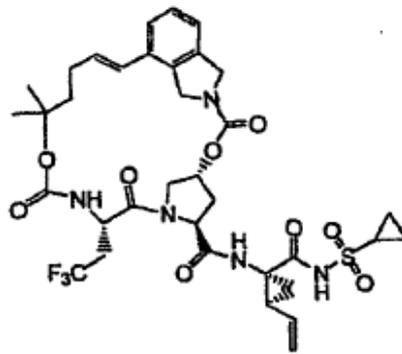
III-52



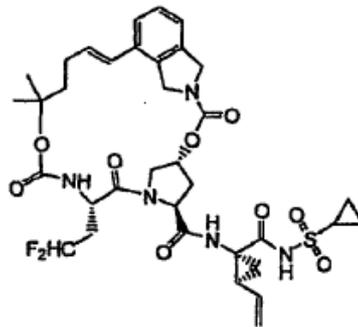
III-55



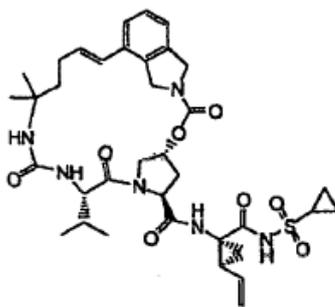
III-56



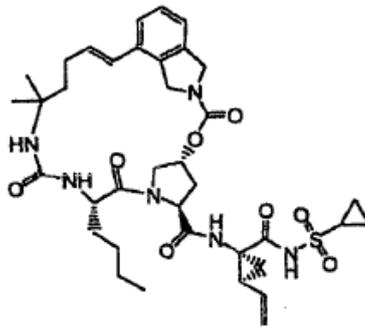
III-61



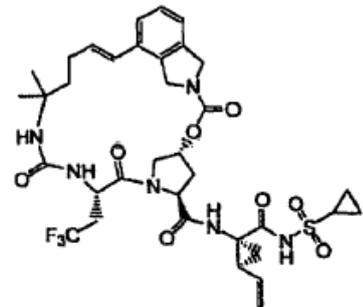
III-62



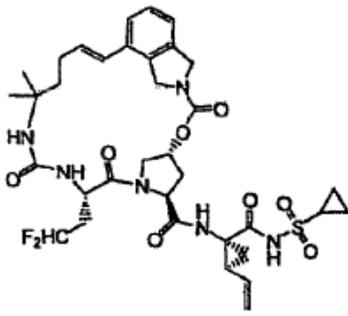
III-65



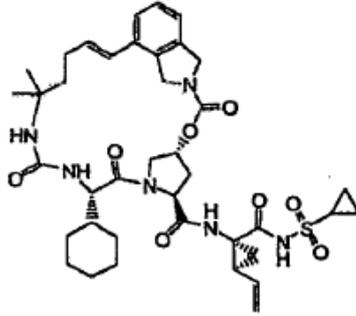
III-66



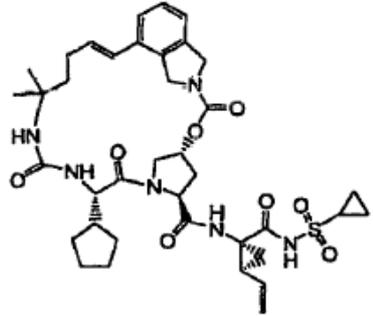
III-67



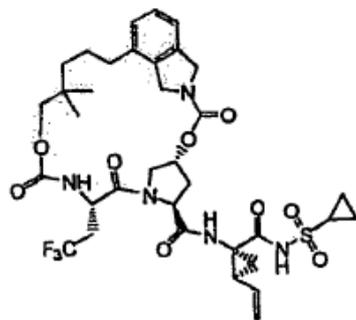
III-68



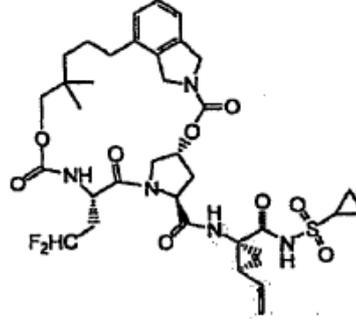
III-69



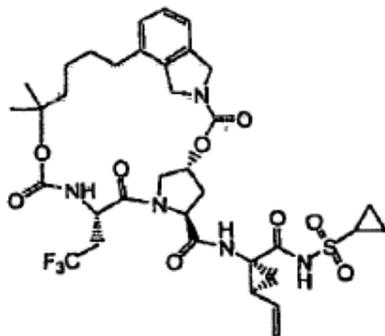
III-70



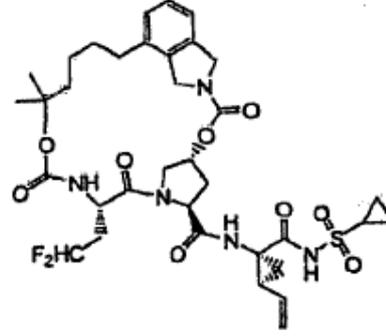
III-74



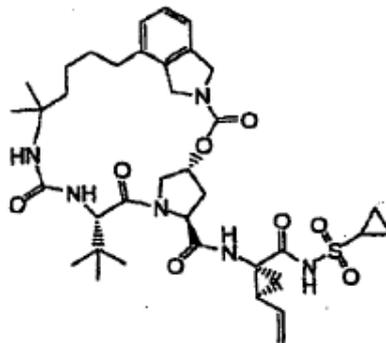
III-75



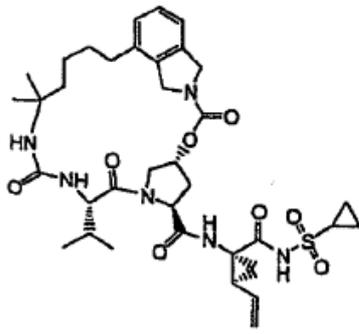
III-81



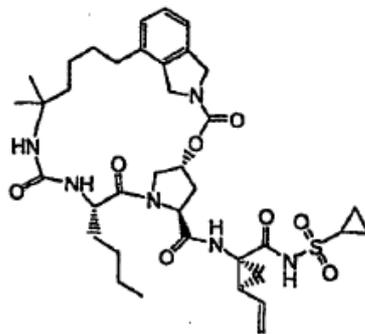
III-82



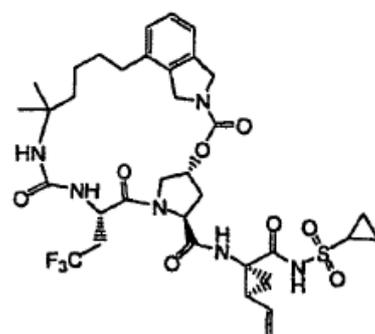
III-85



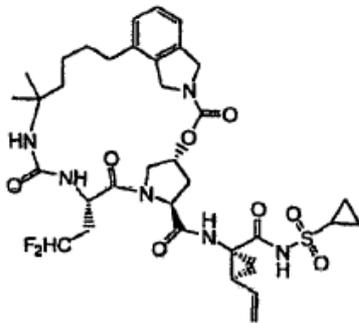
III-86



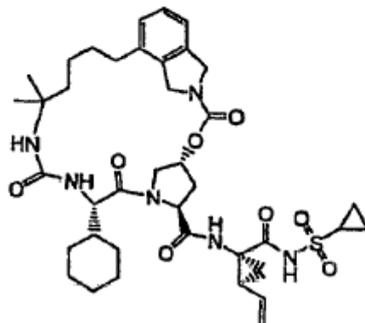
III-87



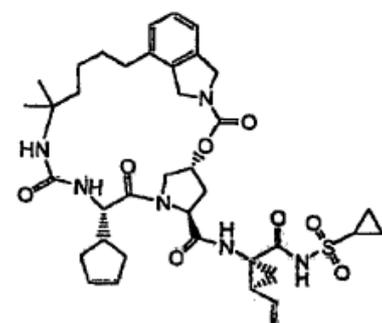
III-88



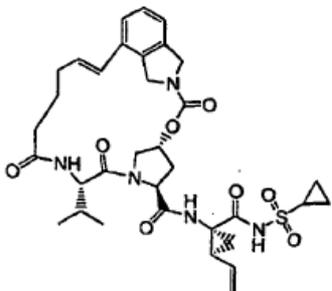
III-89



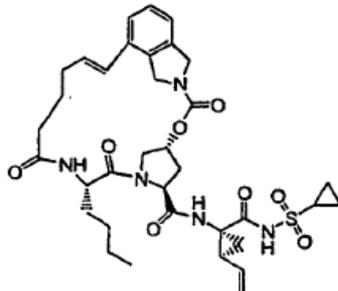
III-90



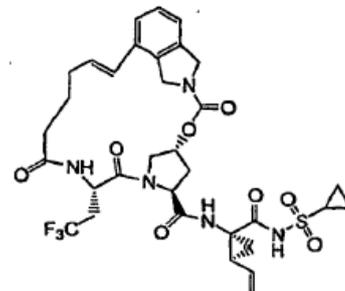
III-91



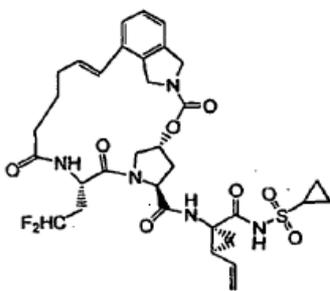
III-98



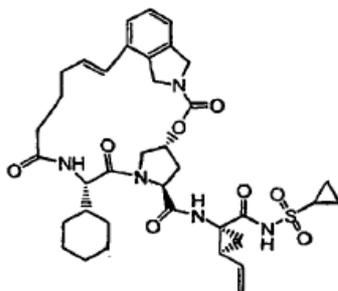
III-99



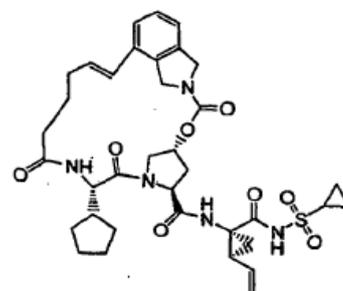
III-100



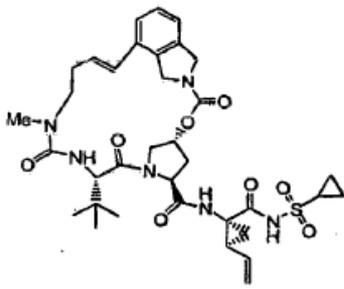
III-101



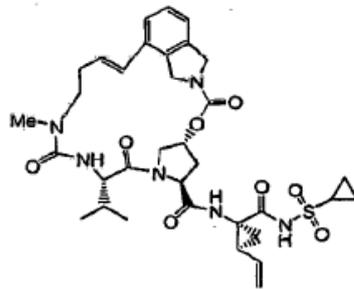
III-102



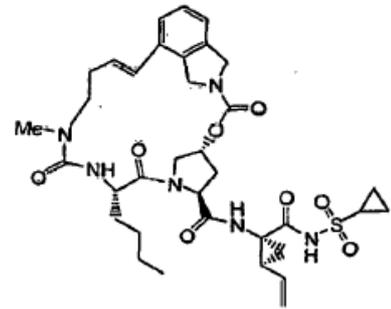
III-103



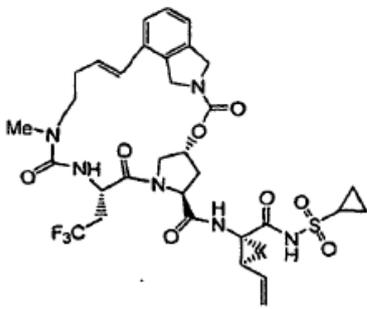
III-104



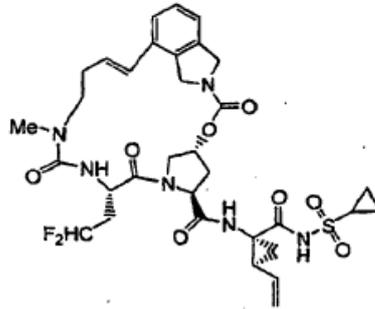
III-105



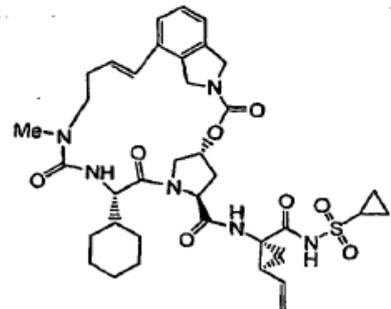
III-106



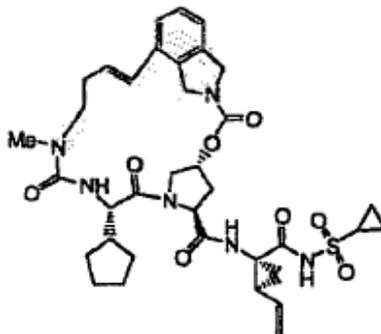
III-107



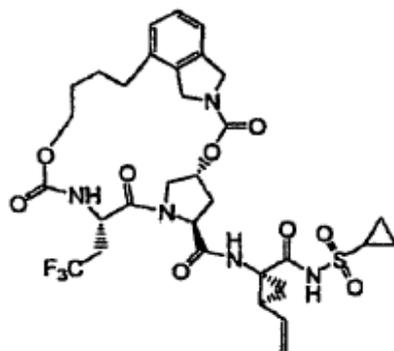
III-108



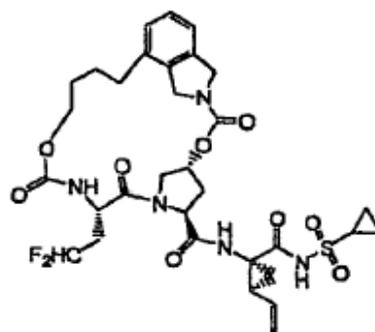
III-109



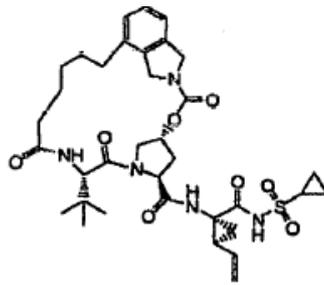
III-110



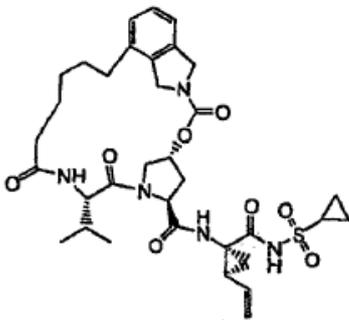
III-114



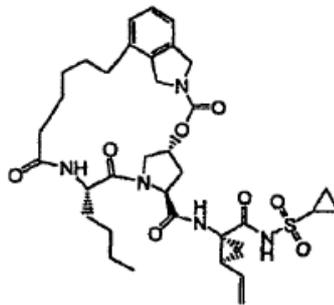
III-115



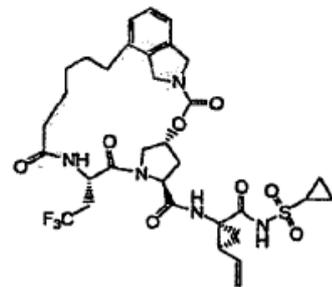
III-118



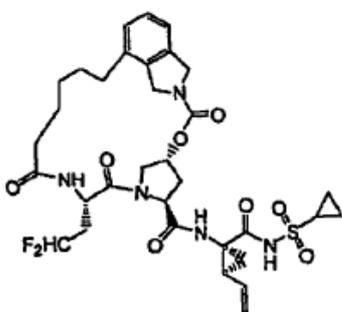
III-119



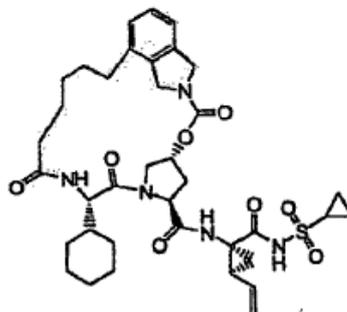
III-120



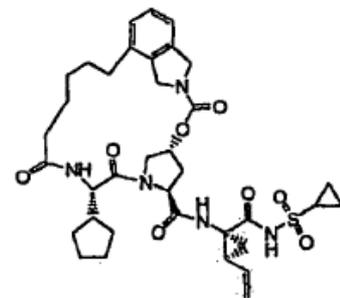
III-121



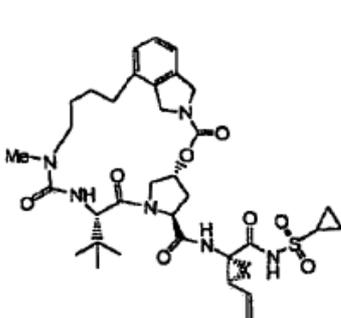
III-122



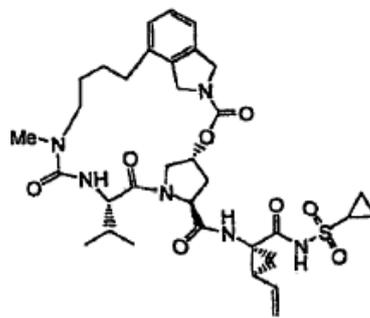
III-123



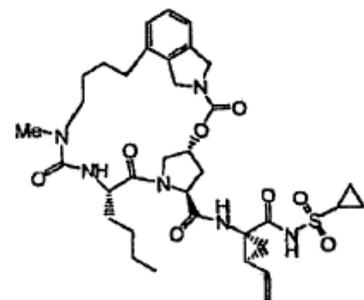
III-124



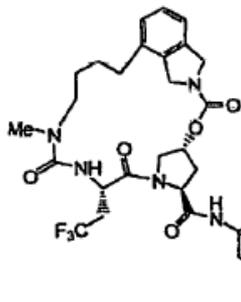
III-125



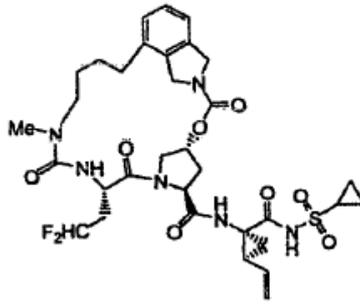
III-126



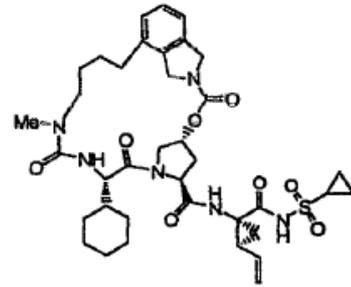
III-127



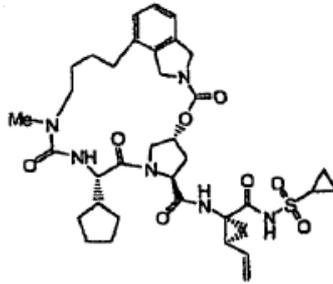
III-128



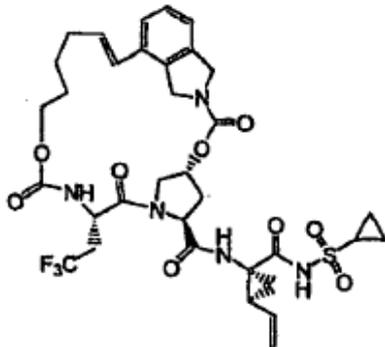
III-129



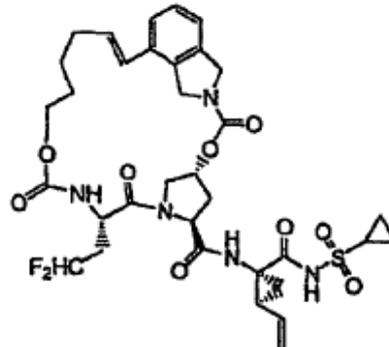
III-130



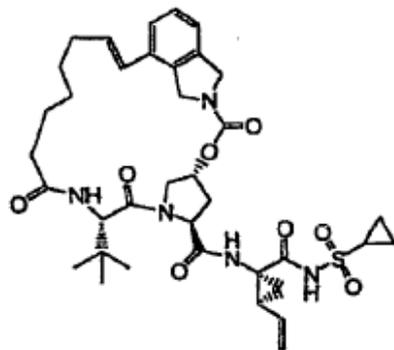
III-131



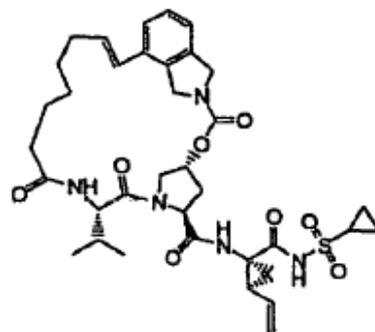
III-134



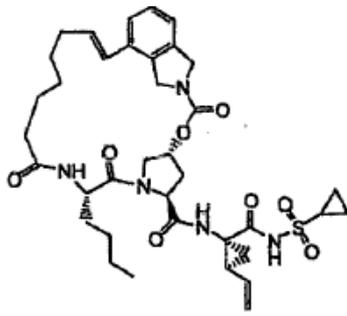
III-135



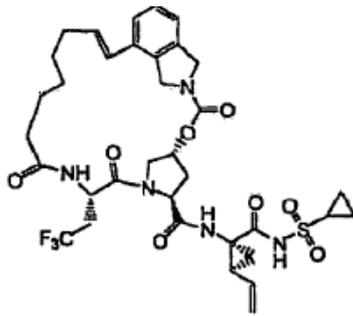
III-138



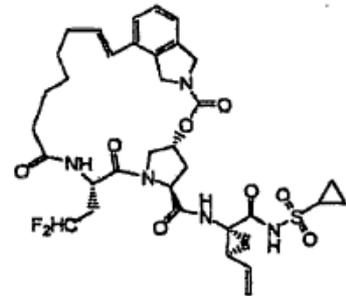
III-139



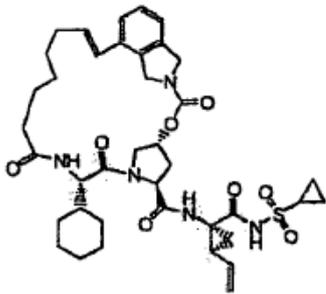
III-140



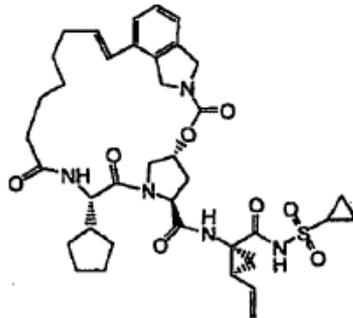
III-141



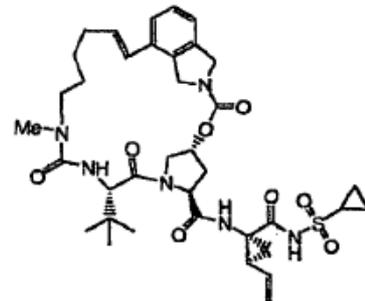
III-142



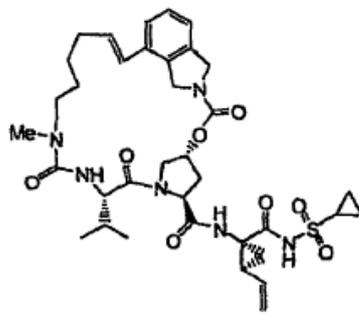
III-143



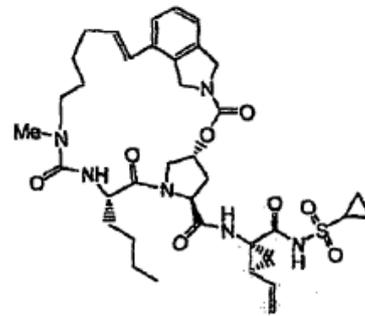
III-144



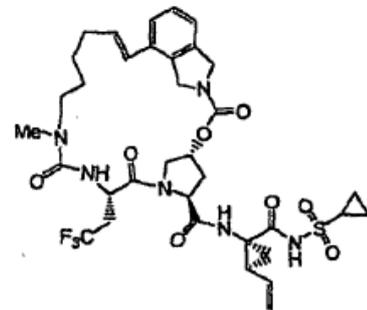
III-145



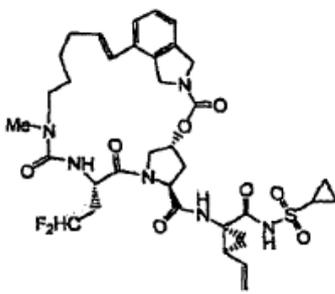
III-146



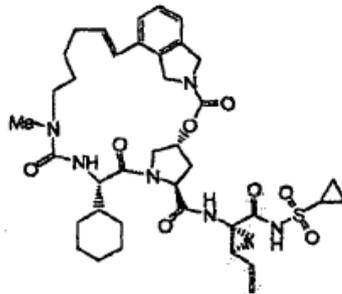
III-147



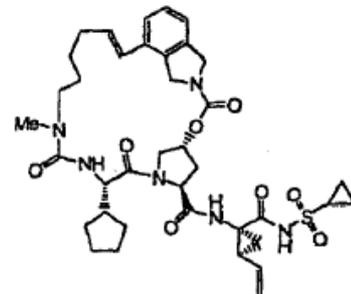
III-148



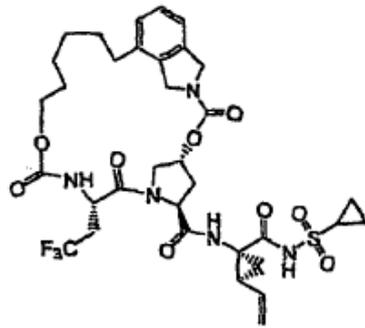
III-149



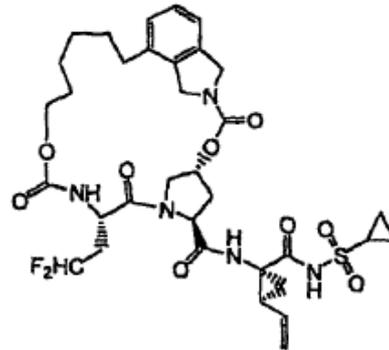
III-150



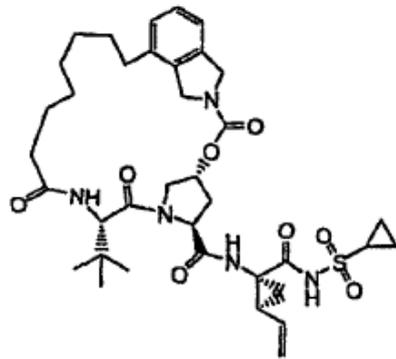
III-151



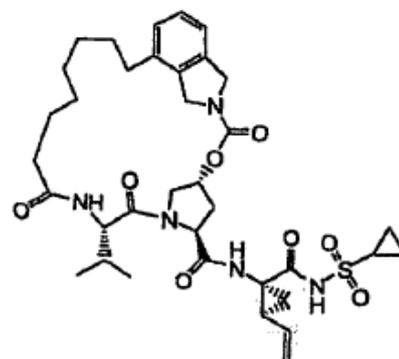
III-155



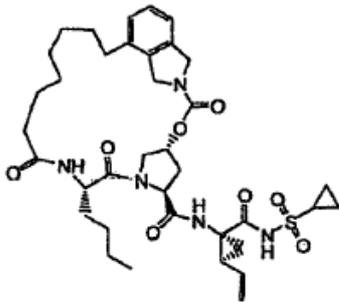
III-156



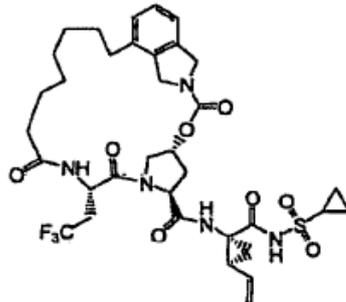
III-159



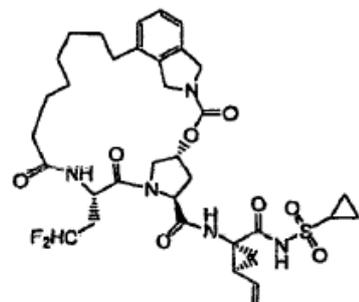
III-160



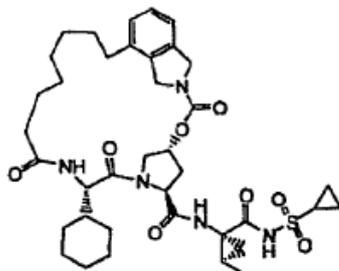
III-161



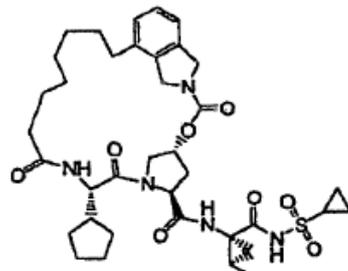
III-162



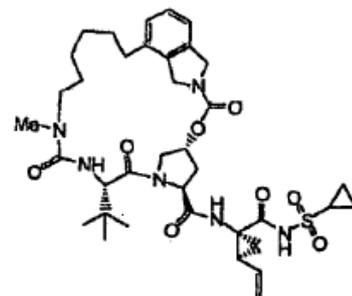
III-163



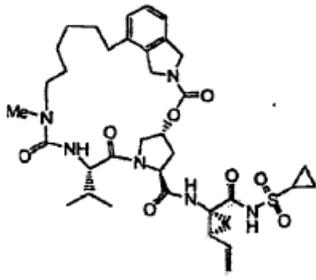
III-164



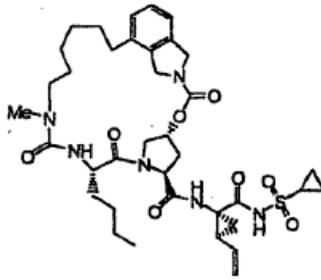
III-165



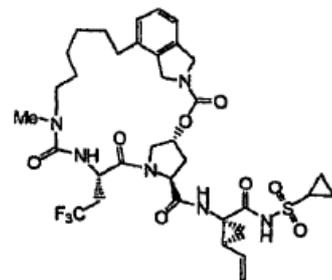
III-166



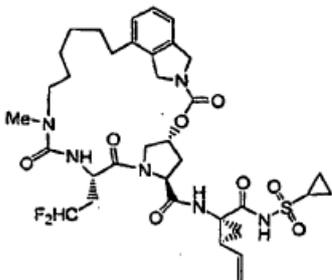
III-167



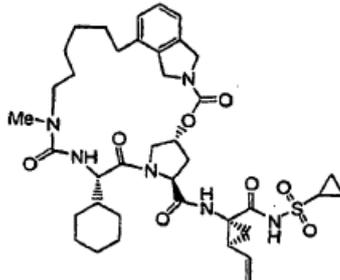
III-168



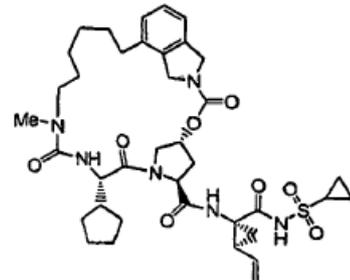
III-169



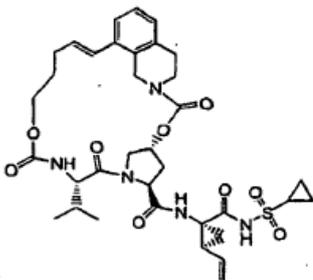
III-170



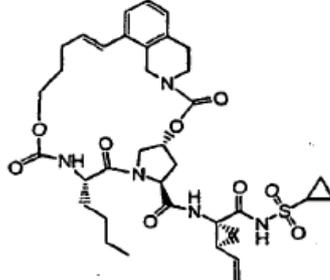
III-171



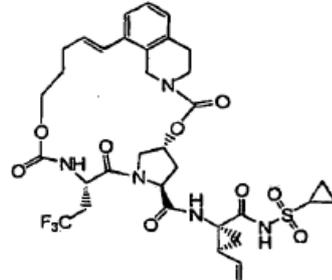
III-172



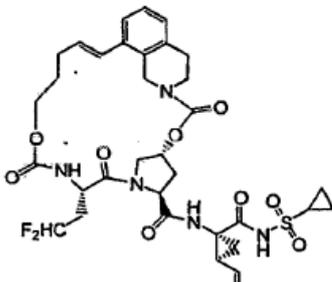
III-173



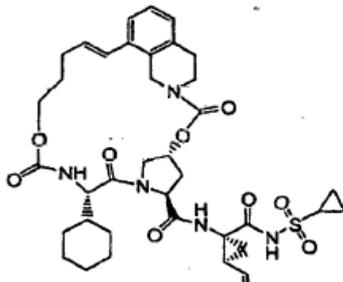
III-174



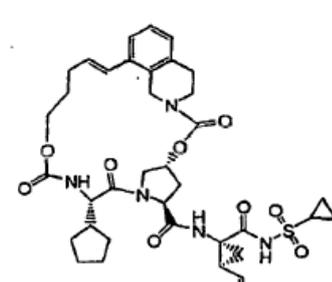
III-175



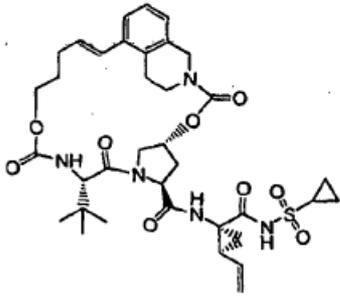
III-176



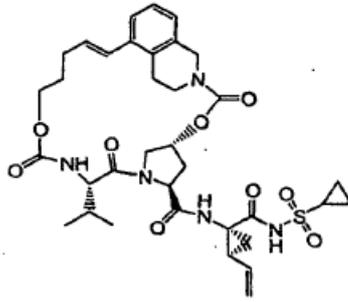
III-177



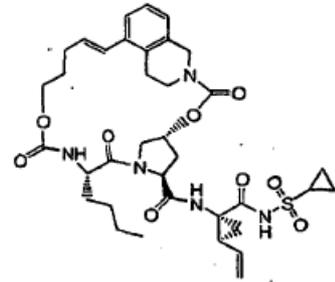
III-178



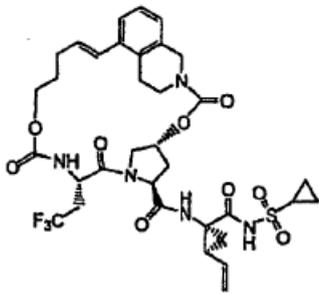
III-179



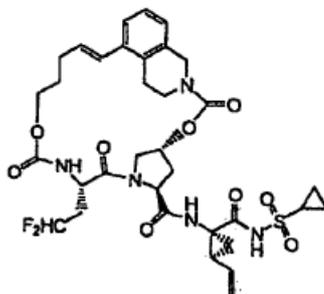
III-180



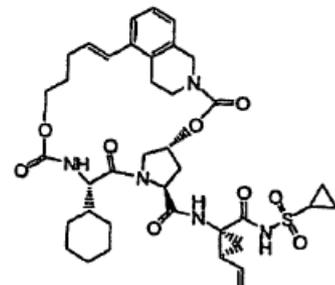
III-181



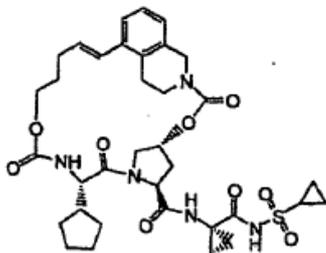
III-182



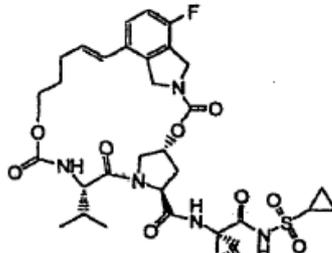
III-183



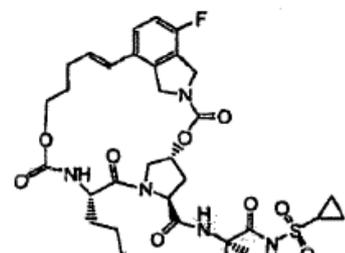
III-184



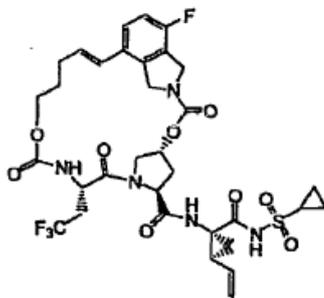
III-185



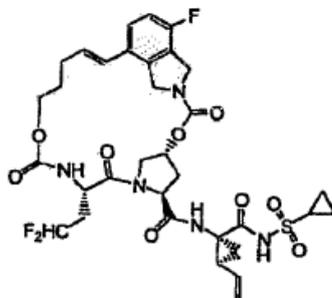
III-186



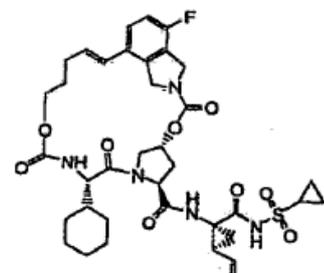
III-187



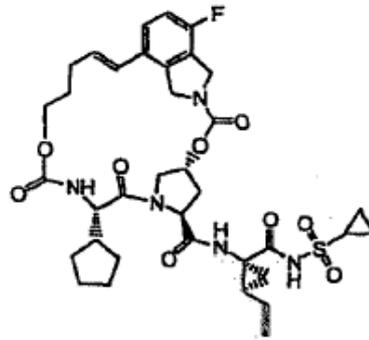
III-188



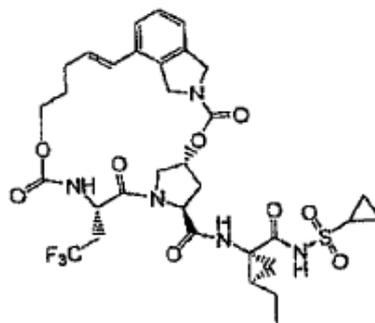
III-189



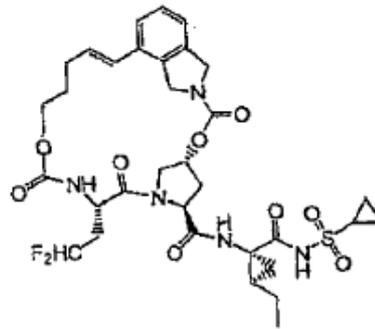
III-190



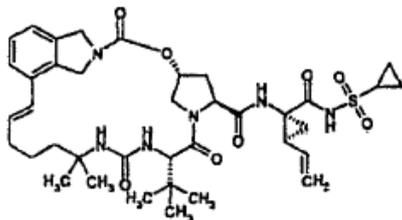
III-191



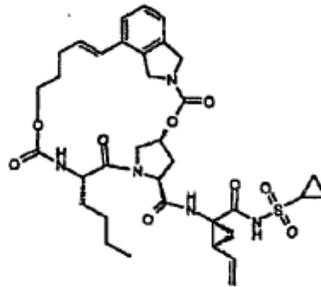
III-194



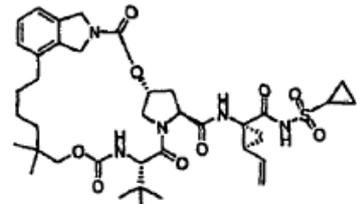
III-195



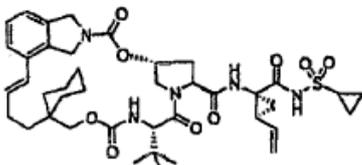
III-209



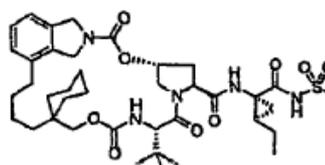
III-1



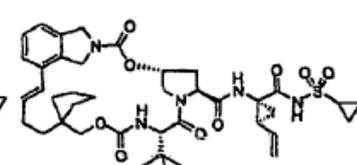
III-210



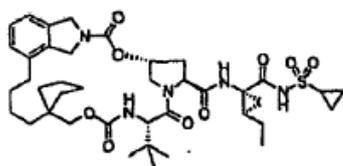
III-211



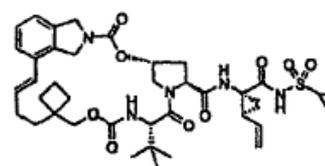
III-212



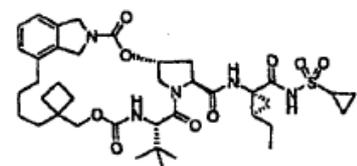
III-213



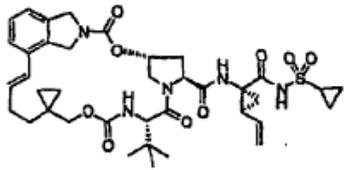
III-214



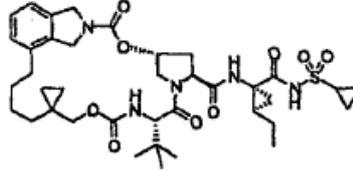
III-215



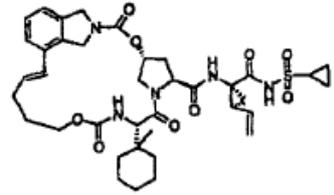
III-216



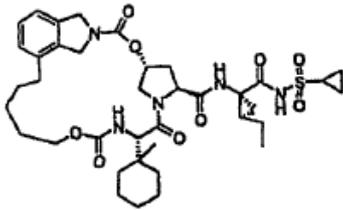
III-217



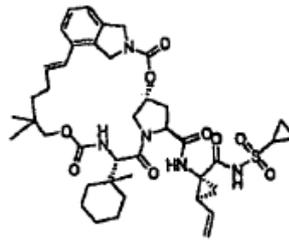
III-218



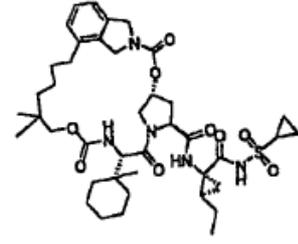
III-219



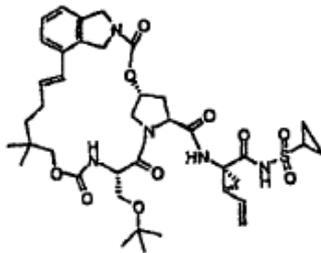
III-220



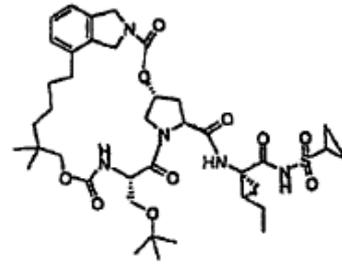
III-221



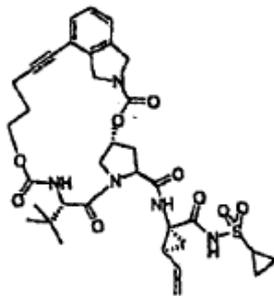
III-222



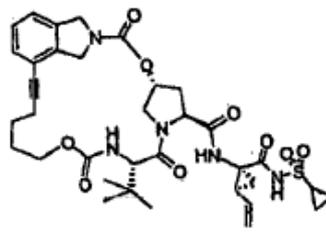
III-223



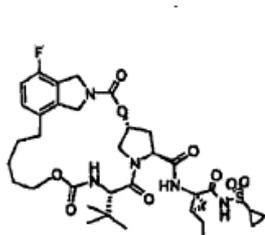
III-224



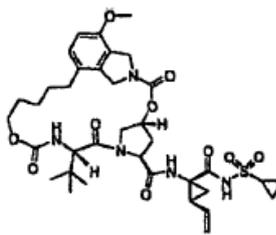
III-227



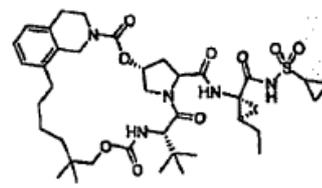
III-228



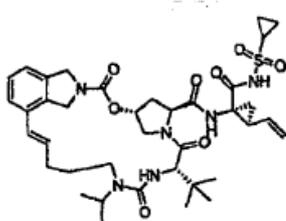
III-229



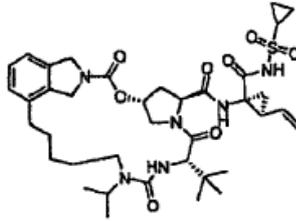
III-230



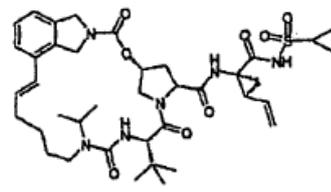
III-231



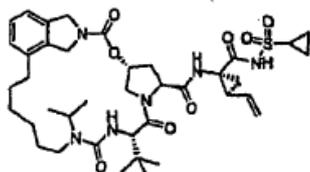
III-232



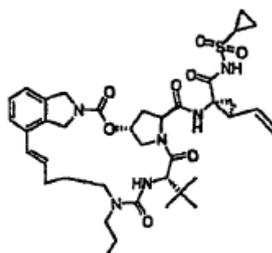
III-233



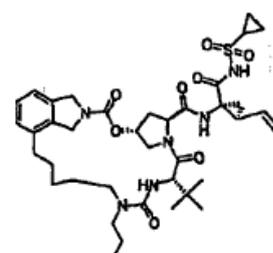
III-234



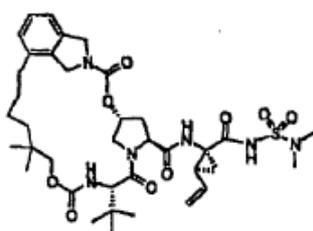
III-235



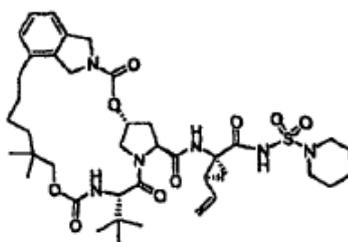
III-236



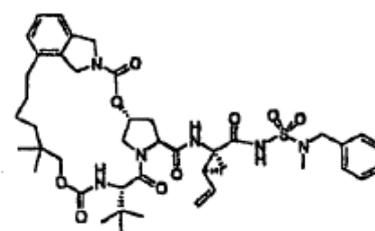
III-237



III-238



III-239



III-240

5 Otras realizaciones de la presente invención incluyen las siguientes:

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c y III-d y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 (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.

(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, II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c y III-d; 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, II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c y III-d 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 la infección por VHC.

(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.

20

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 la infección por el 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 entre agentes contra el virus VHC, agentes antiinfecciosos e inmunomoduladores.

Otras realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, las combinaciones establecidas en (a)-(e) anteriores y los usos establecidos en el párrafo anterior, en las que el compuesto de la presente invención empleado en la misma es un compuesto de una de las realizaciones, los aspectos, las clases, las subclases o las características de los compuestos descritos anteriormente. En todas estas realizaciones, el compuesto se puede usar opcionalmente en forma de una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable, según proceda.

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-C<sub>6</sub></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.

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-C<sub>6</sub></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>-, incluyendo las subclases de interés particular -(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>)-

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-C<sub>8</sub></sub>") se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo "cicloalquil-O-".

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

A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un anillo heteroanillo 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, II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c o III-d o en cualquier otra fórmula que represente y describa compuestos de la invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier 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, anillo, 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 período 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 diastereoisómeros 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, II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c o III-d 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.

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.

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 receptor 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 de los mismos 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.

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 de 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 la 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.

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.

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

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 se ha sometido a un tratamiento, una observación o un experimento.

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 médica 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 está tratando. En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se está previniendo. 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 en forma de sal, las referencias a la cantidad de principio activo son a la forma de ácido libre o base libre del compuesto.

Para el fin de inhibir la proteasa NS3 del VHC y prevenir o tratar la 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 el 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 en base a 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 contenga 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 conocidas 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. En "Remington's Pharmaceutical Sciences", XVIII edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990, se proporciona 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.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral en un intervalo de dosis 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 dosis 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 dosis 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 dosis 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, el peso corporal, el estado general, el sexo, la dieta, el modo y momento de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que se está sometiendo a terapia.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir la proteasa NS3 del VHC, inhibir la replicación del VHC, o prevenir o tratar la infección por VHC 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. Dichos agentes terapéuticos activos frente al VHC incluyen, pero sin limitación, ribavirina, levovirina, viramidina, timosina  $\alpha$ -1, R7025 (un interferón potenciado (Roche)), interferón- $\beta$ , interferón- $\alpha$ , interferón- $\alpha$  pegilado (peginterferón- $\alpha$ ), una combinación de interferón- $\alpha$  y ribavirina, una combinación de peginterferón- $\alpha$  y ribavirina, una combinación de interferón- $\alpha$  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., Kenilworth, 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 la 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 divulgan tanto inhibidores basados en sustrato como no basados en sustrato de inhibidores de proteasa NS3 del VHC.

La ribavirina, la levovirina y la 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 velocidad 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 un inhibidor de IMPDH, tal como VX-497, que se desvela en el documento WO 97/41211 y WO 01/00622 (cedidos a Vertex); otro inhibidor de IMPDH tal como el desvelado 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 la 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)].

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar para el tratamiento de la 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); publicación internacional N° WO 01/90121 (29 de noviembre de 2001); publicación internacional N° WO 01/92282 (6 de diciembre de 2001); y publicación internacional N° WO 02/32920 (25 de abril de 2002); y publicación internacional N° WO 04/002999 (8 de enero de 2004); y publicación internacional N° 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 de 5'-fosfato.

20 Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar para el tratamiento de la 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 los 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'-azidocitidina, 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 la 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.).

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: 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-(3,4-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.

65

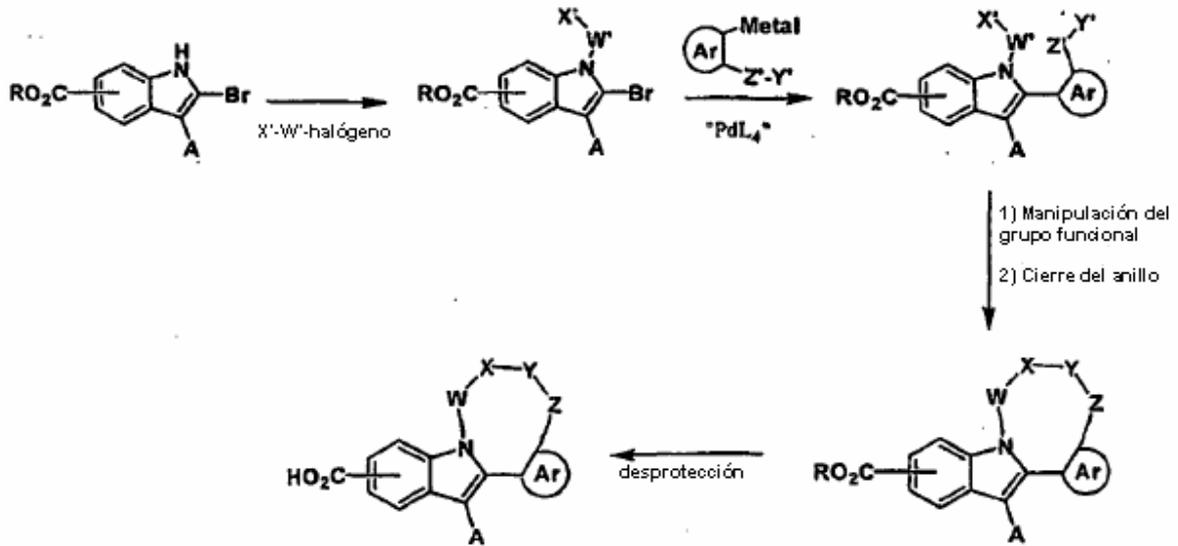
Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar para el tratamiento de la infección por VHC con inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa del VHC tales como los desvelados en el documento WO 01/77091 (18 de octubre de 2001), cedido a Tularik, Inc.; documento WO 01/47883 (5 de julio de 2001), cedido a Japan Tobacco, Inc.; documento WO 02/04425 (17 de enero de 2002), cedido a Boehringer Ingelheim; documento  
 5 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  
 10 con los presentes inhibidores de la proteasa NS3 del VHC se seleccionan de los siguientes compuestos: ácido 14-ciclohexil-b-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-(2-morfolin-4-iletíl)-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-3-metoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; acetato de (((14-ciclohexil-3-metoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-il)carbonil)amino)sulfonyl)metilo; ácido (((14-ciclohexil-3-metoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-il)carbonil)amino)sulfonyl)acético; 14-ciclohexil-*N*-  
 15 [(dimetilamino)sulfonyl]-3-metoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxamida; ácido 3-cloro-14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; bis(trifluoroacetato) de *N*'-(11-carboxi-14-ciclohexil-7,8-dihidro-6*H*-indolo[1,2-e][1,5]benzoxazocin-7-il)-*N,N*-  
 20 dimetiletano-1,2-diaminio; ácido 14-ciclohexil-7,8-dihidro-6*H*-indolo[1,2-e][1,5]benzoxazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-3-metoxi-6-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-[3-(dimetilamino)propil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-7-oxo-6-(2-piperidin-1-iletíl)-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-(2-morfolin-4-iletíl)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-[2-(diethylamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-(1-metilpiperidin-4-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; 14-ciclohexil-*N*-[(dimetilamino)sulfonyl]-7-oxo-6-(2-piperidin-1-iletíl)-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxamida; 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-[(dimetilamino)sulfonyl]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxamida; ácido 14-ciclopentil-6-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 6-alil-14-ciclohexil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclopentil-6-[2-(dimetilamino)etil]-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-5,6,7,8-tetrahydroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido 13-ciclohexil-5-metil-4,5,6,7-tetrahydrofuro[3',2':6,7][1,4]diazocino[1,8-a]indol-10-carboxílico; ácido 15-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-indolo[2,1-a][2,6]benzodiazonin-12-carboxílico; ácido 15-ciclohexil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-indolo[2,1-a][2,5]benzodiazonin-12-carboxílico; ácido 13-ciclohexil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-indolo[1,2-*d*][1,4]benzodiazepin-10-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los inhibidores anteriores de la polimerasa NS5B del VHC basados en indol tetracíclico se pueden obtener siguiendo los métodos A-E según lo descrito a continuación, en los que las diferentes variables se pueden seleccionar de acuerdo con el compuesto de indol tetracíclico específico que se vaya a preparar:

45

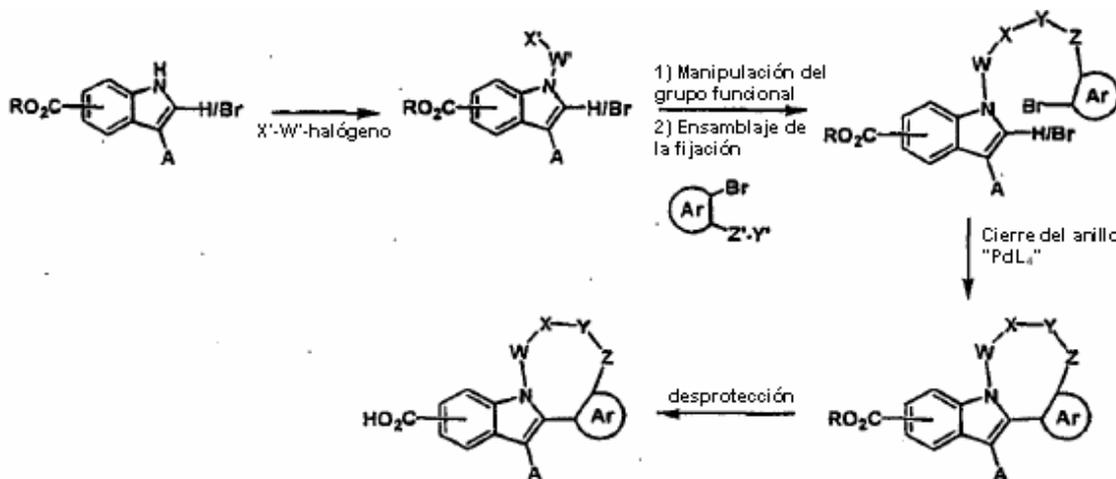
**Método A**



5 Se funcionalizó 2-bromoindol intermedio (preparado como se describe en la solicitud de patente internacional publicada WO2004087714) en el nitrógeno del indol para introducir funcionalidad de precursor W'/X' en uno o ambos de los elementos W/X de la fijación. A continuación, la metodología de acoplamiento cruzado mediada por Pd (por ejemplo, Suzuki, Stille, etc.) introdujo el C2 aromático que portaba funcionalidad de precursor Z'/Y' en uno o ambos de los elementos de Z/Y de la fijación. La manipulación del grupo funcional, seguida del cierre del anillo, proporcionó el sistema tetracíclico. Entonces, la desprotección del éster produjo los ácidos carboxílicos de indol diana con el C2 aromático fijado al nitrógeno del indol.

10

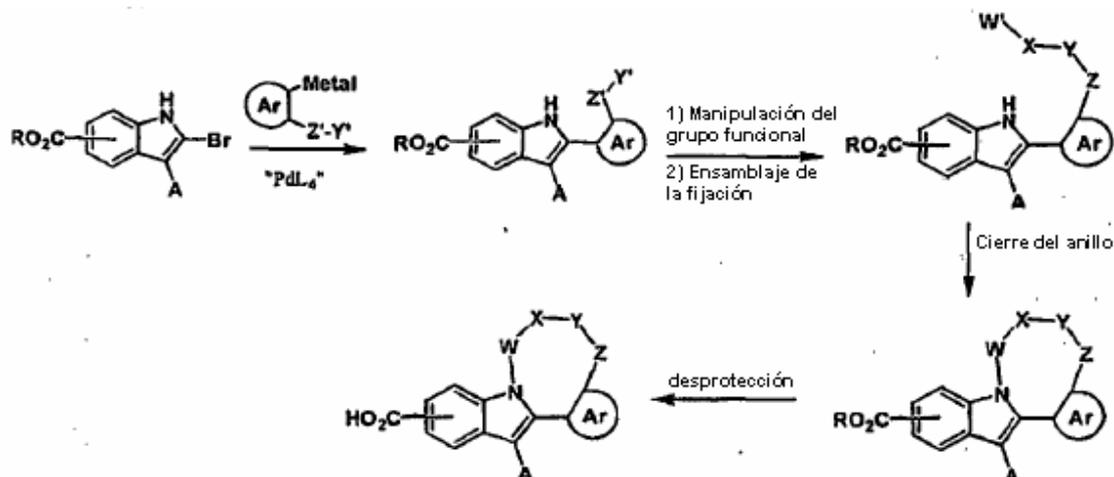
**Método B**



15 Tras el ensamblaje de la fijación fuera del 2-haloaromático apropiado, el cierre del anillo mediado por Pd proporcionó el sistema tetracíclico condensado. A continuación, la desprotección del éster produjo los ácidos carboxílicos de indol diana, con el C2 aromático fijado al nitrógeno del indol.

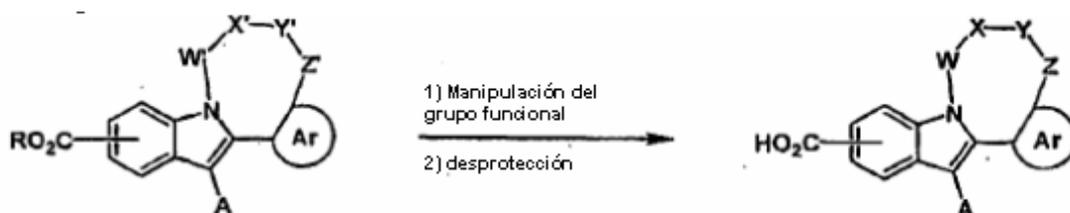
20

**Método C**



5 Se introdujo el aromático C2 al principio a través de la metodología de acoplamiento cruzado mediada por Pd (Suzuki, Stille, etc.) A continuación, se creó la fijación, cerrando la ciclación en el nitrógeno del indol finalmente el anillo. Entonces, la desprotección del éster produjo los ácidos carboxílicos de indol diana, con el C2 aromático fijado al nitrógeno del indol.

**Método D**



10

15 Se sometieron los productos intermedios tetracíclicos condensados obtenidos en los Métodos A-C a la manipulación de la funcionalidad en la fijación antes de la desprotección del éster, produciéndose los ácidos carboxílicos de indol fijados a C2 diana.

**Método E**



20 Se derivatizaron adicionalmente los ácidos carboxílicos de indol fijados a C2 derivados de los Métodos A-D a través de la manipulación de la funcionalidad carboxilato, dando compuestos que portaban un reemplazo de carboxilato o carboxamida. Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, III edición, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

25

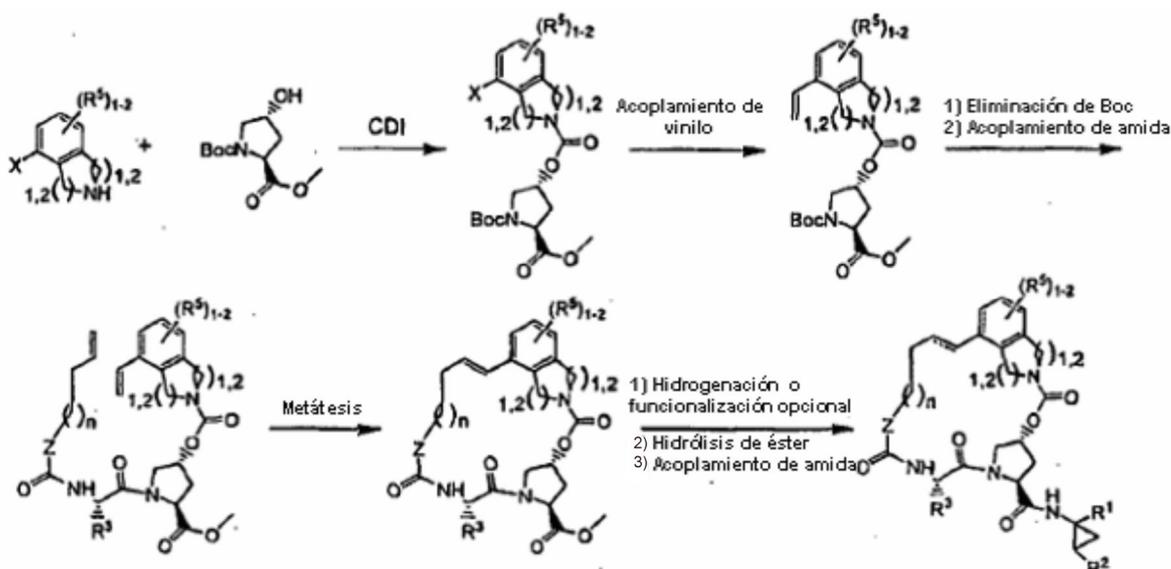
La actividad inhibidora de la proteasa NS3 del VHC de los presentes compuestos se puede analizar usando ensayos conocidos en la técnica. Uno de dichos ensayos es el ensayo de fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF) de la proteasa NS3 del VHC descrito en el Ejemplo 56. Otros ejemplos de dichos ensayos se describen, por ejemplo, en la publicación de patente internacional WO2005/046712. Los compuestos útiles como inhibidores de la proteasa NS3 del VHC tendrían una  $K_i$  inferior a 50  $\mu\text{M}$ , más preferentemente inferior a 10  $\mu\text{M}$ , e incluso más preferentemente inferior a 100 nM.

La presente invención también incluye procesos para preparar compuestos de fórmula I, II, II-a, II-b, II-c, II-d, III, III-a, III-b, III-c o III-d. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que de por sí sean conocidas por los expertos habituales en la materia, pero no se mencionan en mayor detalle. Además, otros métodos para preparar compuestos de la invención serán fácilmente evidentes para los expertos habituales en la materia a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son como se han definido anteriormente. Los siguientes esquemas de reacción y ejemplos solo sirven para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no deben interpretarse como limitaciones del alcance ni del espíritu de la invención.

#### Descripción general de síntesis:

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar como se describe en los Esquemas generales 1 y 2.

#### ESQUEMA 1

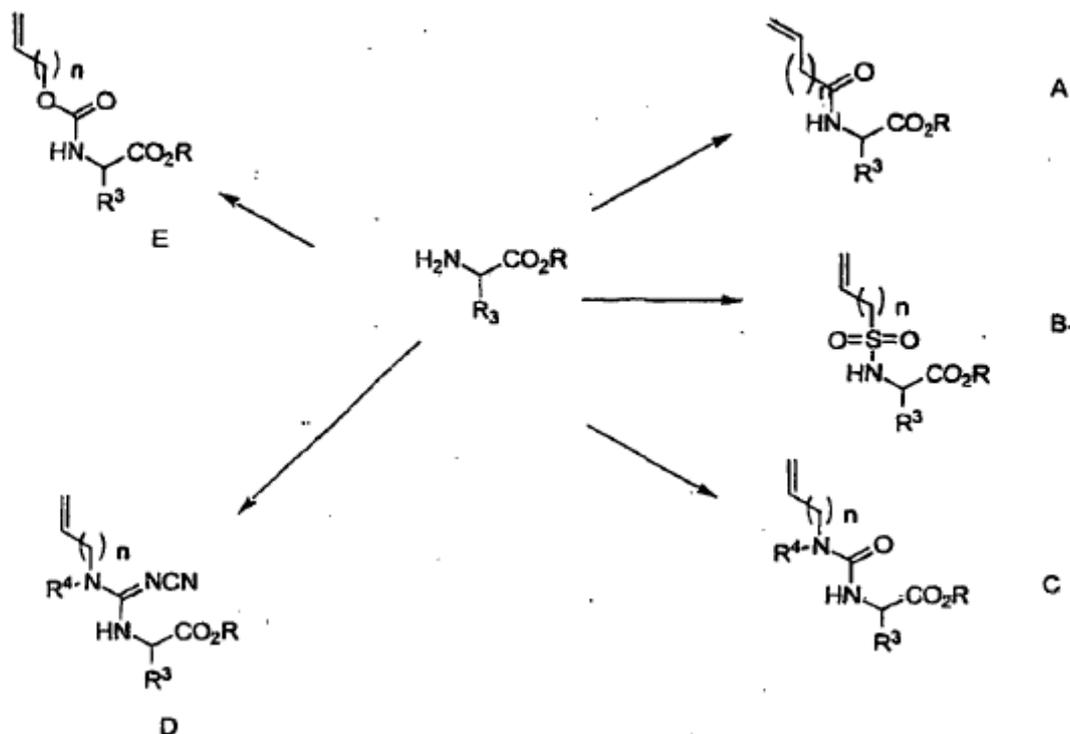


El Esquema 1 ( $n = 0-9$ ) describe la síntesis de una molécula representativa. Se puede hacer reaccionar un derivado apropiadamente protegido de 4-hidroxiprolina (por ejemplo, un nitrógeno protegido con carbamato y un ácido protegido con éster) con carbonildiimidazol o un reactivo equivalente, y después hacerse reaccionar con una isoindolina o tetrahydroisoquinolina apropiadamente sustituida. La funcionalidad alqueno se puede introducir en esta etapa o en una etapa posterior mediante una reacción catalizada con paladio de un sustituyente haluro tal como cloruro, bromuro y yoduro, u otra funcionalidad tal como un triflato, con un reactivo organometálico tal como un vinilo o aliltrialquilestaño. Como alternativa, la funcionalidad alqueno se puede introducir antes de la reacción con prolinol protegido.

El Esquema 2 describe la síntesis de la olefina que contiene parte de aminoácidos. Se puede convertir un aminoácido (bien disponible en el mercado o que se pueda preparar fácilmente usando métodos conocidos en la técnica) en el que la funcionalidad ácido está protegida como un éster (por ejemplo,  $R = \text{metilo}$ ) en amidas A mediante el acoplamiento de un ácido carboxílico olefínico utilizando una amplia selección de agentes de acoplamiento de péptidos conocidos por los expertos en la materia, tales como DCC, EDC, BOP, TBTU, etc. La preparación de las sulfonamidas B se puede llevar a cabo mediante la reacción con el cloruro de sulfonilo apropiado en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF) con una base de amina como eliminador. Los derivados de urea C se pueden preparar haciendo reaccionar el aminoéster con un reactivo tal como carbonildiimidazol, para formar un isocianato intermedio (Catalano *et al.*, Documento WO 03/062192) seguido de la adición de una segunda olefina que contiene amina. Como alternativa, se pueden usar fosgeno, difosgeno o trifosgeno en lugar de carbonildiimidazol.

Los derivados de cianoguanidina D se pueden preparar mediante la reacción del éster de aminoácido con cianocarbonimidato C de difenilo en un disolvente orgánico, seguido de la adición de una segunda olefina que contiene amina. Los derivados de carbamato E se pueden preparar mediante la reacción de una olefina que contiene alcohol con carbonildiimidazol (o fosgeno, trifosgeno o difosgeno) en un disolvente orgánico, seguido de la

5

**ESQUEMA 2**

10

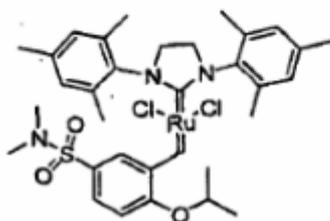
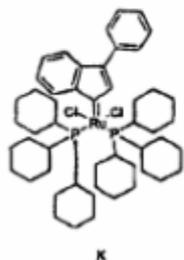
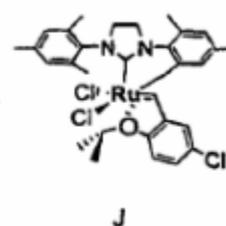
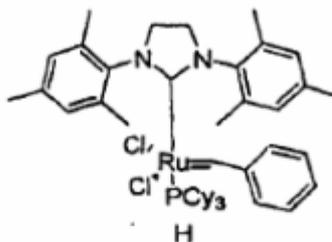
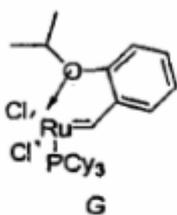
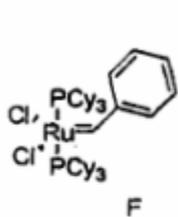
Tras la funcionalización de la amina, el éster se puede hidrolizar en una serie de condiciones básicas conocidas por los expertos en la materia (Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley y Sons, 1999).

15 La desprotección del grupo carbamato protector en la porción de la prolina se puede llevar a cabo por una variedad de métodos conocidos por los expertos en la materia (Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley y Sons, 1999).

Para completar la síntesis de los compuestos de la presente invención, el derivado de aminoácido se puede acoplar en el derivado de prolina a través de una amplia gama de reactivos de acoplamiento de péptidos tales como DCC, EDC, BOP, TBTU, etc. (véase el Esquema 1). A continuación, se realiza la macrociclación mediante una metátesis de olefinas usando una serie de catalizadores que han sido descritos en la bibliografía para este fin. En esta etapa, se puede hidrogenar opcionalmente el enlace olefínico producido en la metátesis de cierre de anillo, dando un enlace saturado, o funcionalizarse en formas alternativas tales como ciclopropanación. A continuación, se hidroliza el éster de prolina en condiciones básicas y se acopla con el éster de ácido ciclopropilamínico (la parte alquenoilo o alquilociclopropano adecuada de la molécula se puede preparar como se ha descrito previamente (Llinas-Brunet *et al.*, EE.UU. 6.323.180) y someterse a una etapa adicional de hidrólisis básica, proporcionándose los compuestos finales. El éster de prolina también se puede hidrolizar y acoplar directamente a una acilsulfonamida de ácido ciclopropilamínico adecuadamente funcionalizada (que se puede preparar de acuerdo con Wang X. A. *et al.* WO2003/099274), proporcionándose los compuestos finales.

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

35



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

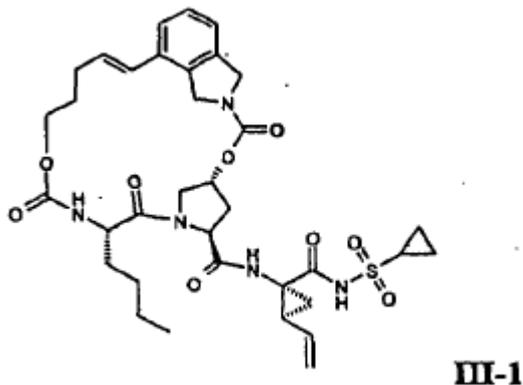
#### Lista de Abreviaturas

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

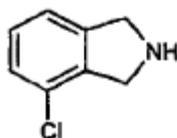
## EJEMPLO 1

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonyl)amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida  
(III-1)

5

Etapa 1: 4-Cloroisoindolina

10



Se calentó una mezcla de anhídrido de ácido 3-cloroftálico (9 g, 49,2 mmol) y formamida (100 ml) hasta 125 °C y se agitó durante 3 h. Después, se añadió agua (300 ml) y se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido blanco resultante con agua y se secó, dando 4-cloro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (7,7 g, rendimiento del 86 %).

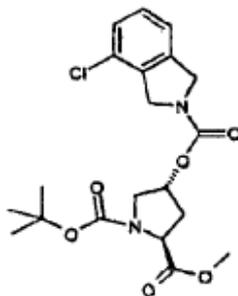
15

A 4-cloro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona sólida (4,0 g, 22,0 mmol), se añadió complejo de borano-THF (1 M/THF, 88,1 ml, 88,1 mmol) gota a gota con agitación. Cuando se completó la adición, se calentó la mezcla de reacción a reflujo (80 °C) y se agitó durante 6 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se añadió metanol (2,8 ml, 88,1 mmol) cuidadosamente gota a gota y se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadió HCl (6 N) hasta acidificar la mezcla, y luego la mezcla se concentró. Se disolvió el producto bruto en HCl 1 M y se extrajo dos veces con éter de etilo y dos veces con diclorometano. Se ajustó el pH de la capa acuosa a pH = 11 con NaOH sólido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron los extractos de acetato de etilo combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, dando 4-cloroisoindolina (1,8 g, rendimiento del 53 %). EMBR (IEN) *m/z* 154 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN: 154].

25

Etapa 2: (2*S*,4*R*)-4-[(4-Cloro-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo

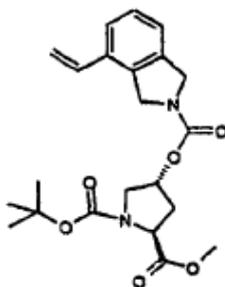
30



A una solución de *N*-Boc-prolina (2,87 g, 11,7 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C, se añadió carbonildiimidazol (1,9 g, 11,7 mmol). Se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después, se añadió

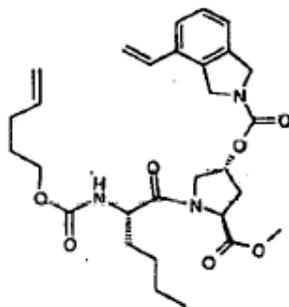
una solución de 4-cloroisoindolina (1,8 g, 11,7 mmol) en DMF (10 ml), y se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en éter de etilo y HCl 0,5 M, y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (gradiente de elución de acetato de etilo del 10 % a 90 % en hexanos), dando (2*S*,4*R*)-4-[[4-cloro-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (3,3 g, rendimiento del 66 %). EMBR (IEN) *m/z* 325 [(M + H-Boc)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 325].

Etapa 3: (2*S*,4*R*)-4-[[4-Vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo



Se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 15 min una solución de (2*S*,4*R*)-4-[[4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (40 mg, 0,09 mmol), tributilestanano de vinilo (36 mg, 0,11 mmol) y fluoruro de cesio (31 mg, 0,21 mmol) en dioxano (0,5 ml). A continuación, se añadió bis(tributilfosfin)paladio (0) (2 mg, 0,005 mmol), y se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se calentó hasta 100 °C durante 18 h. Tras enfriarse, se concentró la mezcla de reacción y se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo del 10 % al 90 % en hexanos), dando (2*S*,4*R*)-4-[[4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (10 mg, rendimiento del 25 %). EMBR (IEN) *m/z* 317 [(M + H-Boc)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 317].

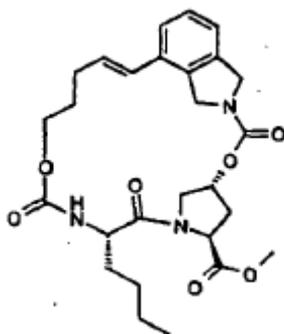
Etapa 4: *N*-[(Pent-4-eniloxi)carbonil]-L-norleucil-(4*R*)-4-[[4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi]-L-prolinato de metilo



A un matraz que contenía (2*S*,4*R*)-4-[[4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (60 mg, 0,14 mmol), se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (2 ml). Después de 1 h, el análisis CL-EM indicó el consumo completo del material de partida y la formación del producto de Boc deseado. Se retiraron los componentes volátiles al vacío, y el material bruto se recogió en DMF (2 ml).

A esta mezcla, se añadió *N*-[(pent-4-en-1-iloxi)carbonil]-L-norleucina (41 mg, 0,17 mmol) (preparado de acuerdo con el siguiente procedimiento), DIPEA (0,076 ml, 0,43 mmol), EDC (54 mg, 0,28 mmol) y HOAt (44 mg, 0,28 mmol). Después de agitar a TA durante 30 min, el consumo completo de la amina se puso de manifiesto a través de CL-EM. A continuación, se trató la mezcla de reacción con HCl 0,5 N y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Luego se eliminó el disolvente al vacío y el producto bruto se purificó sobre sílice (EtOAc al 10-90 %/hexanos), dando 60 mg (rendimiento del 79 %) de *N*-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-L-norleucil-(4*R*)-4-[[4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi]-L-prolinato de metilo. EMBR (IEN) *m/z* 542 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 542].

Etapa 5: (5*R*,7*S*,10*S*)-10-Butil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo



5 Se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 15 min una solución de *N*-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-*L*-norleucil-(4*R*)-4-[[[(4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi]-*L*-prolinato de metilo (60 mg, 0,11 mmol) en DCE (20 ml). A continuación, se añadió el catalizador de metátesis de rutenio Zhan RC-301 (Catalizador Zhan I (representado como J. en la página 43), RC-301, Zannan Pharma Ltd.) (7 mg, 0,01 mmol). Entonces, se calentó la solución hasta 100 °C durante 1 h. En este momento, la CL-EM y el análisis de CCF indicaron el consumo completo del material de partida y la formación de casi un solo producto que tenía la masa deseada. Entonces se eliminó el disolvente al vacío, y el producto bruto se purificó sobre sílice (EtOAc al 5-70 %/hexano), proporcionando 45 mg (rendimiento del 79 %) de (5*R*,7*S*,10*S*)-10-Butil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo. EMBR (IEN) *m/z* 514 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>]; calculado para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 514].

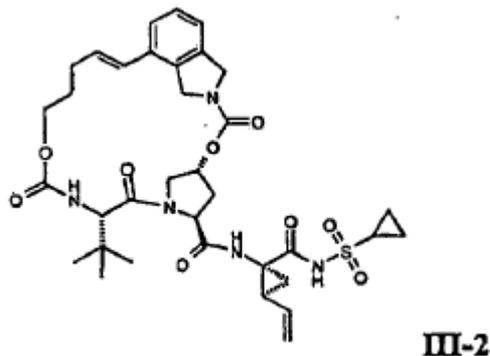
Etapa 6: (5*R*,7*S*,10*S*)-10-Butil-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil]-2-vinilciclopropil]-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida

20 A una solución de (5*R*,7*S*,10*S*)-10-butil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo (45 mg, 0,09 mmol) en THF (2 ml), MeOH (0,5 ml) y agua (1 ml), se añadió LiOH (21 mg, 0,87 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C y se agitó durante 1 h, momento en el que se observó el consumo completo del material de partida de éster metílico por CL-EM. A continuación se trató la mezcla con HCl 0,5 N y EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y se eliminó el disolvente al vacío. El producto en bruto se recogió en DMF (1 ml).

25 A la solución anterior, se añadió cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil]-2-vinilciclopropanamino (Llinas-Brunet *et al.*, US03/15755 y Wang *et al.*, documento WO 03/099274) (32 mg, 0,12 mmol), TBTU (51 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,071 ml, 0,40 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se purificó la mezcla de reacción directamente por HPLC de fase inversa, dando (5*R*,7*S*,10*S*)-10-butil-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil]-2-vinilciclopropil]-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (27 mg, rendimiento del 47 %). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,01 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,80-4,68 (m, 3H), 4,59 (d, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,77 (dd, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,29 (d, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,78 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,38-1,06 (m, 5H), 1,04 (d, 2H), 0,92 (t, 3H) ppm. EMBR (IEN) *m/z* 712 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>]; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 712].

## EJEMPLO 2

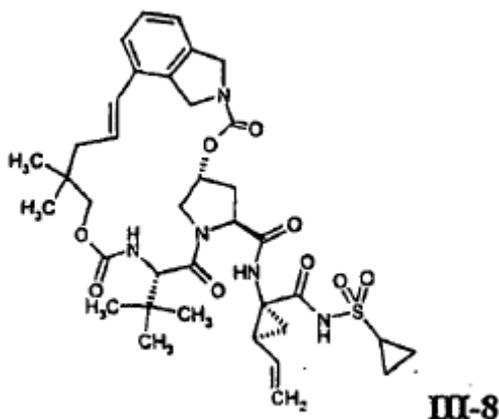
(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-(((ciclopropilsulfonyl)amino)carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-2)



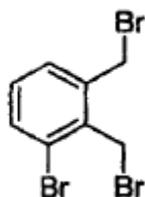
El **Ejemplo 2** se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el **Ejemplo 1**, a excepción del uso de 3-metil-*N*-[(pent-4-en-1-iloxi)carbonil]-*L*-valina (preparada de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante) en lugar de *N*-[(pent-4-en-1-iloxi)carbonil]-*L*-norleucina de la Etapa 4. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,90 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,31 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,45 (m, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,77-4,66 (m, 3H), 4,55 (d, 1H), 4,48 (t, 1H), 4,41-4,35 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,74 (dd, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,45 (d, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,07 (s, 9H) ppm. EMBR (IEN)  $m/z$  712 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ]; calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 712].

## EJEMPLO 3

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-(((ciclopropilsulfonyl)amino)carbonil)-2-vinilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-8)



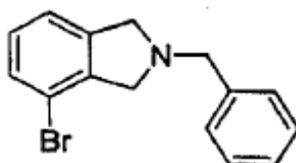
## Etapa 1: 1-Bromo-2,3-bis(bromometil)benceno



Se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 15 h una suspensión de 3-bromo-*o*-xileno (196 g, 1,06 mol), *N*-bromosuccinimida (377 g, 2,15 mol) y peróxido de benzoilo (0,26 g, 1,0 mmol) en tetracloruro de carbono

(1.800 ml). Se enfrió el contenido del matraz de reacción, se filtró, y se evaporó el filtrado. Se destiló el material bruto bajo un alto vacío. Las fracciones principales se destilaron entre 88 °C y 152 °C. Se recuperaron 108 g de material puro. Se recuperaron 182 g de material ligeramente bruto que se pudo usar en la siguiente reacción. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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),

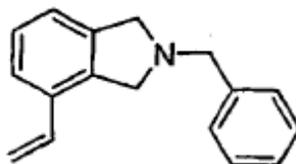
5 Etapa 2: 2-Bencil-4-bromoisindolina



10 Se suspendió bicarbonato de potasio (204 g, 2,04 mol) en acetonitrilo (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 acetonitrilo y bencilamina (87,5 g, 0,82 mol en 500 ml de acetonitrilo) simultáneamente mediante embudos de adición durante 1 h. Se agitó la mezcla de reacción a 77 °C durante 16 h. Se enfrió el contenido del matraz de reacción, se filtró y se eliminó el disolvente por evaporación. Se dividió la reacción entre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  1 M y EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida en columna (elución en gradiente: heptano a EtOAc al 10 % en heptano) dio, tras la evaporación, el compuesto del título en forma de un aceite pálido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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 (IEN)  $m/z$  289 [(M+H) $^+$ ]; calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}$ : 289].

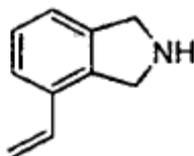
20 Se convirtió en la sal HCl en HCl/MeOH. Se añadió MTBE y se filtró el sólido, dando 118 g del producto en forma de la sal HCl.

25 Etapa 3: 2-Bencil-4-vinilisindolina



30 Se desgasificó una solución de 2-bencil-4-bromoisindolina (16,7 g, 58,0 mmol) y tributil(vinil)estaño (20,3 ml, 69,6 mmol) en tolueno (400 ml) burbujeando gas de nitrógeno a través la solución durante 0,25 h. 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 h. Se enfrió el contenido del matraz de reacción, se evaporó y se sometió a una cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con hexano/acetato de etilo 95/5, dando, tras la evaporación, el compuesto del título en forma de un aceite pálido que se volvió rosa en reposo. EMBR (IEN)  $m/z$  236 [(M+H) $^+$ ]; calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}$ : 236].

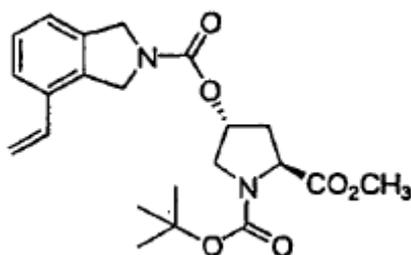
35 Etapa 4: 4-Vinilisindolina



40 Se colocó una solución de 2-bencil-4-vinilisindolina (58 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l en atmósfera de nitrógeno. Se conectó a este un embudo de adición que contenía una solución de cloroformiato de 1-cloroetilo (7,51 ml, 69,6 mmol) en 1,2-dicloroetano. Se enfrió el matraz de reacción en un baño de hielo y se añadió el contenido del embudo de adición gota a gota durante 20 min manteniendo la temperatura de reacción interna a < 5 °C. Una vez completada la adición, se dejó calentar el matraz de reacción hasta la temperatura ambiente, y luego se calentó a reflujo durante 45 min. Se enfrió el contenido del matraz de reacción

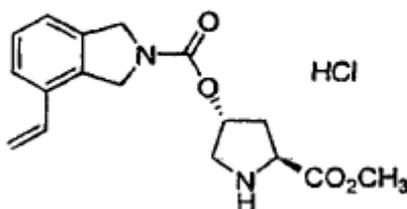
hasta la temperatura ambiente y, a continuación, se eliminó el disolvente por evaporación. Se añadió metanol (200 ml) y se calentó a reflujo el contenido del matraz de reacción durante 30 min. Se enfrió el matraz de reacción y se eliminó el disolvente por evaporación. Se añadió agua (200 ml) y se lavó la mezcla de reacción con acetato de etilo (2 x 250 ml). Se basificó la capa acuosa con hidróxido de sodio 2 N, y luego se extrajo con cloruro de metileno (4 x 250 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se evaporó el filtrado. El residuo restante se sometió a cromatografía ultrarrápida de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 97/3/0,3 a 95/5/0,5. La evaporación de las fracciones dio el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón, 6,00 g (41,4 mmol, rendimiento del 71 % durante dos etapas). EMBR (IEN)  $m/z$  146 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N: 146].

Etapas 5: (2*S*,4*R*)-4-([(4-Vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo



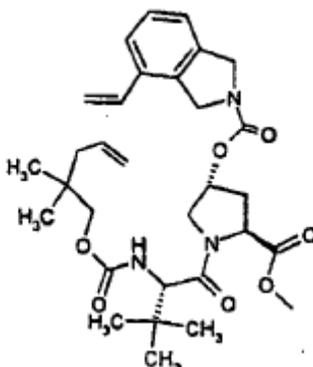
Se enfrió una solución de (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (10,1 g, 41,4 mmol) en DMF (90 ml) en atmósfera de nitrógeno hasta 0 °C. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol sólido (6,70 g, 41,4 mmol) a la reacción. Se calentó el contenido del matraz de reacción hasta la temperatura ambiente y, tras 2 h, se añadió una solución de 4-vinilisoindolina (6,00 g, 41,4 mmol) en DMF (10 ml). Se calentó la reacción en un baño de aceite a 60 °C durante 2 h, y luego se enfrió y se vertió en agua y bisulfato de potasio al 5 %. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (4 x 250 ml). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con hexano/acetato de etilo 70/30 dio el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 13,9 g (33,4 mmol, rendimiento del 81 %). EMBR (IEN)  $m/z$  417 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 417].

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



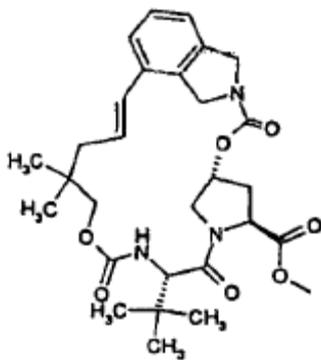
Se enfrió una solución de (2*S*,4*R*)-4-([(4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (13,9 g, 33,4 mmol) en acetato de etilo (700 ml) en un baño de hielo saturado con gas de cloruro de hidrógeno. Se cerró herméticamente el matraz de reacción y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Tras 3,5 h, se eliminó el disolvente por evaporación, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color gris, 11,2 g, rendimiento del 95 %). 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 (IEN)  $m/z$  317 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 317].

Etapa 7: *N*-{[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil}-3-metil-L-valil-(4*R*)-{[(4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi}-L-prolinato de metilo



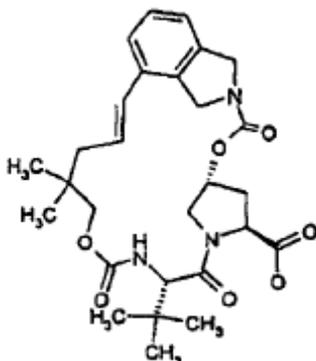
5 A una solución de clorhidrato de (3*R*,5*S*)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il-4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato (2,00 g, 5,67 mmol) y *N*-{[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil}-3-metil-L-valina (1,54 g, 5,67 mmol) en DMF (100 ml), se añadieron EDC (1,41 g, 7,37 mmol), HOBT (1,00 g, 7,37 mmol) y DIPEA (3,16 ml, 22,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 h, y luego se diluyó con acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> acuoso. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó bajo Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (elución en gradiente acetato de etilo del 5 % al 50 % en hexanos), dando *N*-{[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil}-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-{[(4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi}-L-prolinato de metilo (2,75 g, rendimiento del 85 %) en forma de una espuma blanca. EMBR (IEN) *m/z* 570 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 570].

Etapa 8: (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloisín-7-carboxilato de metilo



20 Se purgó una solución de *N*-{[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil}-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-{[(4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi}-L-prolinato de metilo (2,46 g, 4,32 mmol) en diclorometano anhidro (450 ml) con nitrógeno durante 15 min. A continuación, se añadió una solución de dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)-3-fenil-1*H*-inden-1-ilidenrutenio (catalizador Neolyst M1 adquirido en Strem) (0,40 g, 0,43 mmol) en diclorometano anhidro desgasificado (50 ml) gota a gota durante 30 min. Se agitó la mezcla de reacción a TA, tiempo durante el que se añadieron porciones de 0,2 g del catalizador aproximadamente cada 8-12 h. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante HPLC, hasta que la reacción se completó a las 48 h. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-70 %/Hexano, dando (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloisín-7-carboxilato de metilo (1,85 g, rendimiento del 76 %). EMBR (IEN) *m/z* 542 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 542].

Etapa 9: Ácido (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxílico



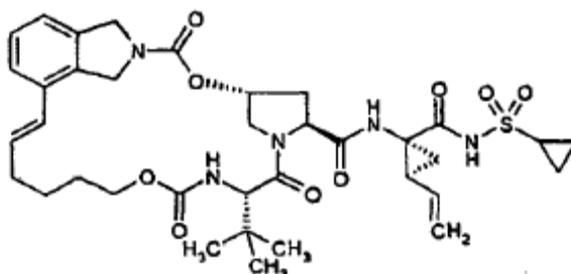
5 A una solución de (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo (0,9 g, 1,67 mmol) en THF:H<sub>2</sub>O (2:1, 45 ml), se añadió LiOH (0,40, 16,7 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C y se agitó durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con HCl acuoso, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa de EtOAc combinada con  
10 agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto se usó sin purificación adicional. EMBR (IEN) *m/z* 528 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 528].

Etapa 10: (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida

Se agitó una solución de ácido (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxílico (100 mg, 0,19 mmol), cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil)-2-vinilciclopropanamino (Llinas-Brunet *et al.*, US03/15755 y Wang  
20 *et al.*, WO 03/099274) (76 mg, 0,28 mmol), fósforohexafluoruro de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 108 mg, 0,28 mmol), DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg) en diclorometano (5 ml) a 40 °C durante 1 h. Se diluyó la solución de reacción con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa de EtOAc combinada con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con MeOH al  
25 3 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (80 mg, rendimiento del 57 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, ppm, DCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,23 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 5,24 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,48 (m, 3H), 4,35 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,43 (dd, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,89 (dd, 1H), 1,43 (d, 1H), 1,25 (m, 3H),  
30 1,09 (s, 3H), 1,06 (s, 9H), 0,86 (s, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 740 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 740].

#### EJEMPLO 4

35 (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-12)

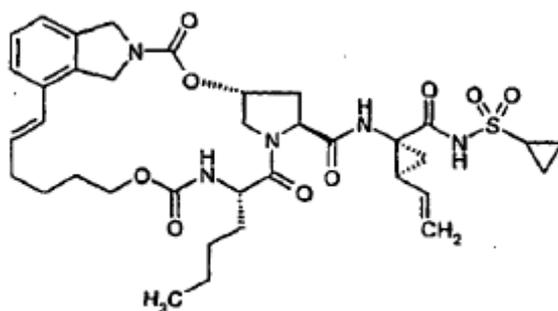


**III-12**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 3, a excepción del uso de 3-metil-*N*-[(hex-5-eniloxi)carbonil]-*L*-valina (preparada de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante) en lugar de *N*-[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil]-3-metil-*L*-valina de la Etapa 7. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,39 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,29 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,73-4,63 (m, 4H), 4,41 (s, 1H), 4,37 (c, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,77 (quin, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,51 (c, 1H), 2,29-2,13 (m, 4H), 1,87 (dd, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,53 (quin, 2H), 1,44 (dd, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,05 (s, 9H). EMBR (IEN)  $m/z$  726 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ]; calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 726].

## EJEMPLO 5

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-133)

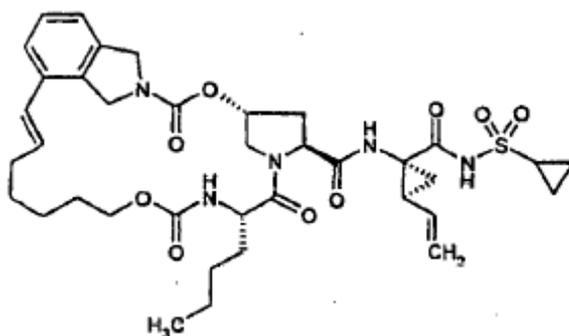


III-133

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 3, a excepción del uso de 3-metil-*N*-[(hex-5-eniloxi)carbonil]-*L*-norleucina (preparada de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante) en lugar de *N*-[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil]-3-metil-*L*-valina de la Etapa 7. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,24 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,37 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,29 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,66 (m, 3H), 4,57 (m, 1H), 4,47 (c, 1H), 4,39 (c, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,77 (quin, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,49 (c, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,88 (dd, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,39 (m, 5H), 1,27 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  726 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ]; calc. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 726].

## EJEMPLO 6

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5*H*-2,24:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclodocosin-7-carboxamida (III-198)



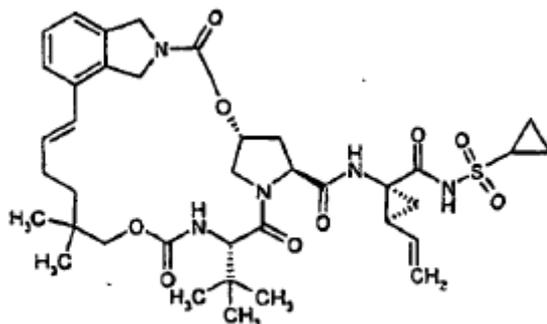
III-198

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 3, a excepción del uso de *N*-[(hept-6-en-1-iloxi)carbonil]-*L*-norleucina (preparada de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante) en lugar de *N*-[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil]-3-metil-*L*-valina de la Etapa 7. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,26 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,30 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,70 (m, 4H), 4,43 (dd, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,27 (c, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,79 (quin, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,89 (dd, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,38 (m, 8H), 1,19 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  740 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ]; calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ :

740].

## EJEMPLO 7

- 5 (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-199)

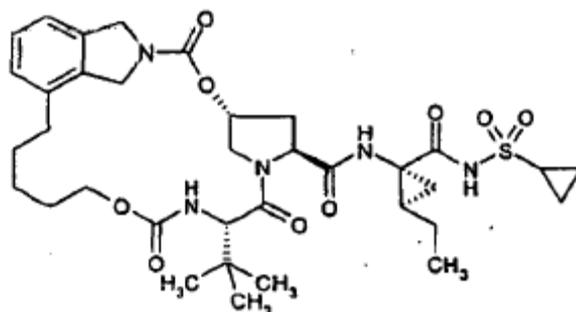


III-199

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 3, a excepción del uso de *N*-[[2,2-dimetilhex-5-enil]oxi]carbonil)-3-metil-L-valina (preparada de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante) en lugar de *N*-[[2,2-dimetilpent-4-enil]oxi]carbonil)-3-metil-L-valina de la Etapa 7. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,17 (s, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,73-4,61 (m, 4H), 4,48 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,19 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,35-2,12 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,49-1,23 (m, 6H), 1,51-0,98 (m, 14H), 0,95-0,85 (m, 4H). EMBR (IEN) *m/z* 754 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 754].

## 20 EJEMPLO 8

- 25 5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-200)



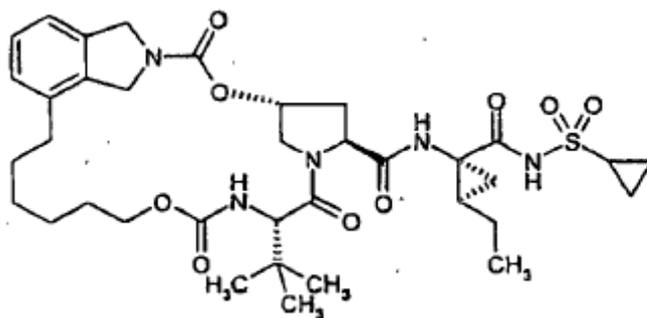
III-200

- 30 Se agitó vigorosamente una solución del Ejemplo 2 (0,32 mg, 0,45 mmol) y paladio sobre carbono (10 % en peso, 0,03 g) en EtOAc (10 ml) bajo un balón de hidrógeno durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18 DeltaPak), funcionando con CH<sub>3</sub>CN al 40-65 % en agua (con NH<sub>4</sub>OAc 1 g/l). Se concentraron las fracciones, se diluyeron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 70 ml). Se lavaron las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas con agua (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, dando (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (0,31 g, rendimiento del 97 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 7,23 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,74-4,60 (m, 4H), 4,48-4,30 (m, 4H), 3,88 (d, 1H), 3,75 (s, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 6H), 1,47-1,19 (m, 5H), 1,07 (s, 9H), 0,99 (t, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 716 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 716].

40

## EJEMPLO 9

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-201)

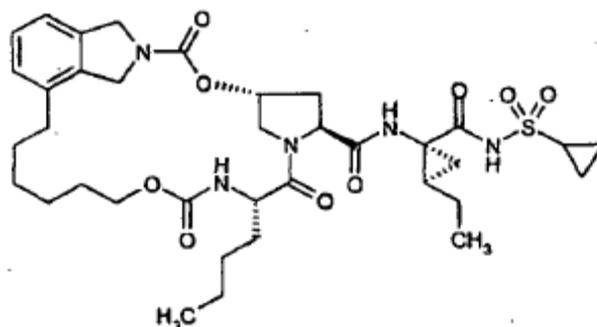


III-201

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 4 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,23 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,71 (m, 3H), 4,64 (t, 4,5 1H), 4,56 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,24 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,72 (quin, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,15 (t, 1H), 1,69-1,19 (m, 15H), 1,09 (m, 1H), 1,06 (s, 9H), 0,98 (t, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  730 [(M+H) $^+$ ]; calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 730].

## EJEMPLO 10

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-Butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-202)



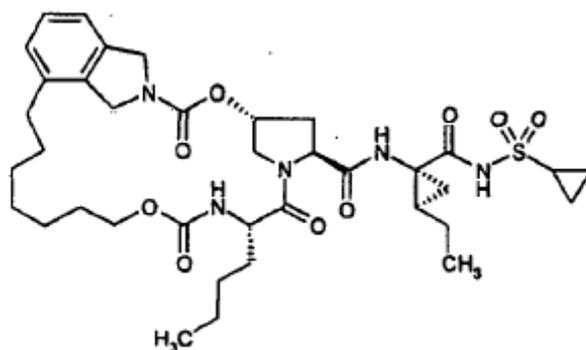
III-202

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 5 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,23 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,76-4,61 (m, 4H), 4,43 (m, 3H), 4,29 (d, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,69 (quin, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,19 (tt, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 20H), 1,17 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 0,95 (t, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  730 [(M+H) $^+$ ]; calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 730].

## EJEMPLO 11

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-Butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-((ciclopropilsulfonyl)amino)carbonil)-2-etilciclopropil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20-tetradecahidro-5*H*-2,24:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclodocosin-7-carboxamida (III-203)

5



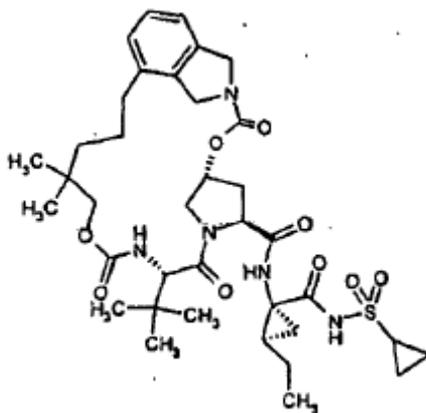
III-203

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 6 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,25 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,70 (m, 4H), 4,49 (m, 1H), 4,38 (t, 40 1H), 4,29 (m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 3,73 (quin, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,63 (quin, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,20 (tt, 1H), 1,76 (quin, 1H), 1,68-1,07 (m, 24H), 1,00 (t, 3H), 0,95 (t, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  744  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 744].

## 15 EJEMPLO 12

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-((ciclopropilsulfonyl)amino)carbonil)-2-etilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-204)

20



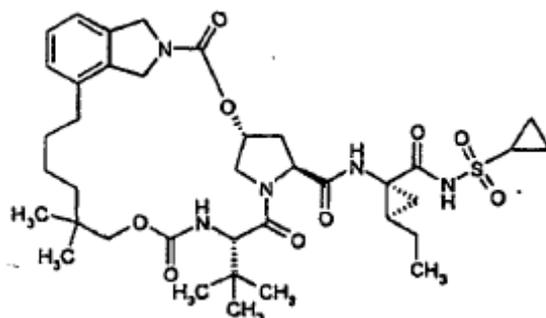
III-204

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 3 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,06 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,72 (d, 2H), 4,68 (d, 2H), 4,44 (d, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,87 (dd, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,85 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,15-1,17 (m, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,21 (m, 4H), 1,08 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,98 (t, 3H), 0,81 (s, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  744  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 744].

25

## EJEMPLO 13

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-((ciclopropilsulfonyl)amino)carbonil)-2-etilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-205)

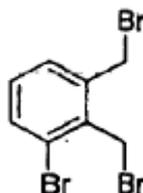


III-205

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 7 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,09 (s, 1H), 7,24 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,75-4,59 (m, 4H), 4,44-4,37 (m, 3H), 4,20 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,62-2,46 (m, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 6H), 1,37-1,18 (m, 7H), 1,15-0,96 (m, 16H), 0,80 (s, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  758  $[(M+H)^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 758].

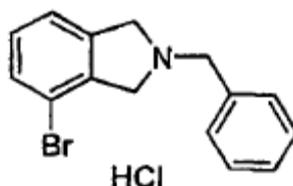
15 Preparación alternativa:

Etapa 1: 1-Bromo-2,3-bis(bromometil)benceno



A una suspensión de 3-bromo-*o*-xileno (999 g, 5,40 mol) en clorobenceno (9 l) a TA, se añadió *N*-bromosuccinimida (1.620 g, 9,1 mol) y peróxido de benzoilo (2,6 g, 10,8 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 70 °C y se añadió una porción más de NBS (302 g, 1,7 mol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 22 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con heptano (6 l) y se filtró. Se lavó la torta del filtro con heptano (4 l) y se evaporaron los filtrados combinados. Se disolvió el producto bruto en heptano (2 l) y cloroformo (200 ml), y se filtró a través alúmina básica (500 g). Se lavó el lecho corto de alúmina con heptano (4 l) y se evaporaron los filtrados combinados, dando 1-bromo-2,3-bis(bromometil)benceno (1760 g, peso bruto) que se usó sin mayor purificación. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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).

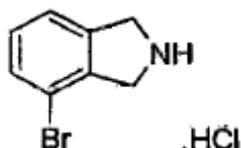
Etapa 2: Clorhidrato de 2-bencil-4-bromoisoindolina



Se suspendió bicarbonato de potasio (657 g, 6,56 moles) en MeCN (17 l), y se calentó la mezcla hasta 80 °C. Se añadieron soluciones de 1-bromo-2,3-bis(bromometil)benceno bruto (900 g, 2,63 mol en 1 l de MeCN) y bencilamina (281 g, 2,63 mol en 1 l de MeCN) simultáneamente a través de embudos de adición durante 2 horas. Se agitó la

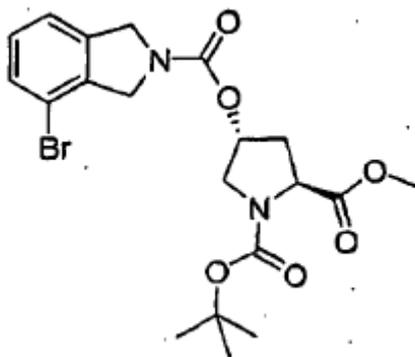
mezcla de reacción a 77 °C durante 2 horas, y luego se enfrió hasta la TA y se agitó durante 16 h. Se enfrió el contenido del matraz de reacción, se filtró y se eliminó el disolvente por evaporación. Se repartió la reacción entre agua (6 l) y EtOAc (2 l). Se ajustó el pH a > 9 mediante la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con una porción adicional de EtOAc (2 l). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se diluyó el aceite bruto con EtCH (300 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió HCl metanólico hasta que se acidificó la mezcla, seguido de MTBE (700 ml), y se sometió la mezcla a ultrasonidos y luego se agitó durante 15 h. Se añadió MTBE (1 l), y se filtró la mezcla y se lavó con EtOH al 20 % en MTBE seguido de MTBE. Se secó al aire el sólido, dando clorhidrato de 2-bencil-4-bromoisindolina (211 g). Se aisló una porción más del producto (86 g) mediante la concentración de los licores madre. EMBR (IEN) *m/z* 289 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrN: 289].

### Etapa 3: 4-Bromoisindolina



A una solución de clorhidrato de 2-bencil-4-bromoisindolina (11 g, 30,96 mmol) en 200 ml EtOAc, se añadió NaOH 1 M (100 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el disolvente hasta obtener un aceite que se sometió a destilación azeotrópica una vez con tolueno (50 ml). Se disolvió el aceite en clorobenceno (50 ml) y se añadieron tamices moleculares 4 A (5 g) a la solución agitada. Tras 10 min, se añadió 1-cloroetilcloroformiato (5,6 ml, 51 mmol) gota a gota durante 5 min. A continuación, se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 2 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. Se lavaron los sólidos con clorobenceno (5 ml) y metanol (40 ml). Se calentó el filtrado hasta 70 °C durante 1 h., se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtraron los sólidos, se lavaron con clorobenceno (2 ml) y hexano, y se secaron, dando 6,84 g del compuesto del título. EMBR (IEN) *m/z* 198,1 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN: 198,0].

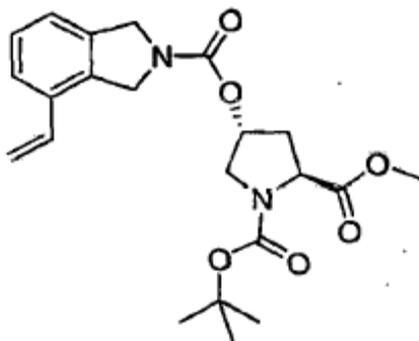
### Etapa 4: (2*S*,4*R*)-4-[[[4-Bromo-1,3-dihidro-2*H*-isindol-2-il)carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil 2-metilo



A una solución de metiléster de (2*S*,4*R*)-BOC-4-hidroxirolina (126,3 g, 515 mmol) en DMF (960 ml) a 0 °C, se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (83,51 g, 515 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron clorhidrato de 4-bromoisindolina (120 g, 515 mmol) y diisopropiletamina (96,3 ml, 540 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C durante 6 h, luego se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se dividió la mezcla de reacción entre EtOAc (3 l) y KHSO<sub>4</sub> acuoso al 10 % (6 l), se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc (2 l) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10 %, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente hasta obtener una espuma (239 g). EMBR (IEN) *m/z* 471,0 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 471,1].

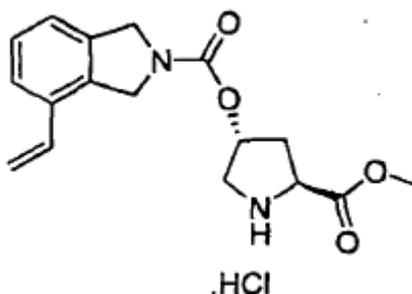
40

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



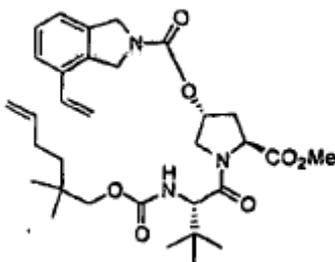
- 5 A una solución de (2S,4R)-4-[[[4-bromo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo (10,0 g, 21,3 mmol) en etanol (200 ml), se añadió viniltrifluoroborato de potasio (4,28 g, 32 mmol) y trietilamina (4,5 ml, 32 mmol) seguido de aducto de diclorometano y cloruro de dicloro[1,1-bis(difenilfosfin)ferrocen]paladio (II) (175 mg, 0,21 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 6 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con KHSO<sub>4</sub> acuoso al 10 % y se retiró el etanol por evaporación al
- 10 vacío. Se extrajo el residuo acuoso con EtOAc y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 40-60 %/hexano, dando, tras la evaporación, el compuesto del título (8,18 g). EMBR (IEN) *m/z* 417,2 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 417,2].

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



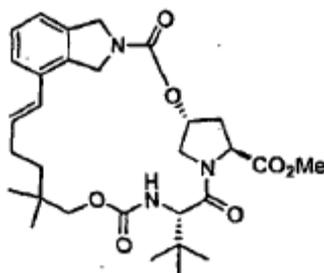
- 20 Se agitó una mezcla de (2S,4R)-4-[[[4-vinil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butil-2-metilo (18,0 g, 43,2 mmol) y HCl/dioxano (4 M) (43,2 ml, 173 mmol) a TA durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción para eliminar el dioxano seguido de la concentración en Et<sub>2</sub>O, dando clorhidrato de (3R,5S)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il-4-vinil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato en forma de un sólido de color blanquecino (15 g) que se usó sin mayor purificación. EMBR (IEN) *m/z* 317 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 317].

- 25 Etapa 7: N-[[[2,2-Dimetilhex-5-en-1-il)oxi]carbonil]-3-metil-L-valil-(4R)-4-{[4-vinil-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)carbonil]oxi}-L-prolinato de metilo



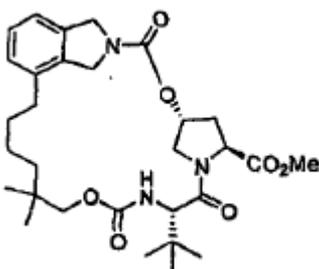
A una solución de clorhidrato de (3*R*,5*S*)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il-4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato (5,0 g, 14,2 mmol) y *N*-[[2,2-dimetilhex-5-enil]oxi]carbonil]-3-metil-L-valina (4,0 g, 14,2 mmol) en DMF (20 ml) a TA, se añadió DIPEA (2,5 ml, 14,2 mmol), EDC (5,5 g, 28,4 mmol) y HOAt (1,9 g, 14,2 mmol). Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en Et<sub>2</sub>O, y se extrajo con HCl 1 N. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc, y se lavaron las capas orgánicas combinadas con HCl 1 N, agua, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto bruto sobre sílice (30 % EtOAc en hexanos), produciendo 4,2 g del compuesto del título en forma de un aceite espeso. EMBR (IEN) *m/z* 584,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 584,3].

- 10 Etapa 8: (5*R*,1*S*,10*S*,18*E*)-10-*terc*-Butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriaazaciclohenicosin-7-carboxilato de metilo



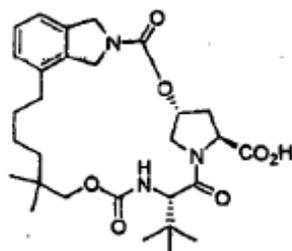
- 15 A una solución de *N*-[[2,2-dimetilhex-5-en-1-il]oxi]carbonil]-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-[[4-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]carbonil]oxi]-L-prolinato de metilo (4,7 g, 8,05 mmol) en DCM desgasificado (burbujeando con nitrógeno durante 30 min) (1410 ml), se añadió catalizador 1B de Zhan (catalizador 1B de Zhan, RC-303, Zannan Pharma Ltd.) (0,591 g, 0,805 mmol). A continuación, se agitó la mezcla a TA en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras 19 h, la reacción se había completado y se añadió DMSO (57 ml, 0,805 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h y se concentró la mezcla al vacío hasta ~70 ml. A continuación, se purificó directamente el producto bruto sobre sílice (elución en gradiente, EtOAc al 0-50 % en hexanos), produciendo 4,4 g del compuesto del título en forma de un aceite. EMBR (IEN) *m/z* 556,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 556,3].

- 25 Etapa 9: (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriaazaciclohenicosin-7-carboxilato de metilo



- 30 A una solución de (5*R*,7*S*,10*S*,18*E*)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriaazaciclohenicosin-7-carboxilato de metilo (4,4 g, 7,92 mmol) en EtOAc (79 ml), se añadió Pd/C (0,421 g, 0,396 mmol). Luego se colocó un balón de H<sub>2</sub> en el matraz de reacción. Se vació el matraz rápidamente y se llenó con N<sub>2</sub>. Tras 17 h, la reacción se había completado según lo determinado por CL-EM. Se filtró el Pd/C a través de lana de vidrio, y el producto bruto se purificó a través de sílice (elución en gradiente, EtOAc al 0-60 % en hexanos), produciendo 4,01 g del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. EMBR (IEN) *m/z* 558,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 558,3].

Etapa 10: Ácido (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxílico



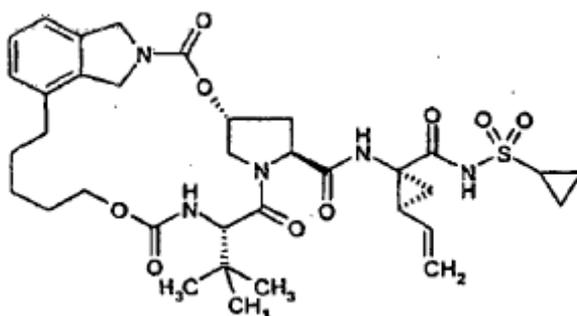
5 A una solución de (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxilato de metilo (5,76 g, 10,33 mmol) en THF (41,3 ml), MeOH (41,3 ml) y agua (20,7 ml) a TA, se añadió LiON (4,33 g, 103 mmol). Tras una conversión completa (45 min), según lo determinado por EMCL, se trató la reacción dividiéndola entre Et<sub>2</sub>O y HCl 1 N. A continuación, se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente al vacío, produciendo 5,53 g del compuesto del título, que se usó sin mayor purificación. EMBR (IEN) *m/z* 544,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 544,3].

15 Etapa 11: (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-((ciclopropilsulfonyl)amino)carbonil)-2-etilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-205)

20 A una solución ácido (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxílico (5,53 g, 10,17 mmol) y clorhidrato de (1*R*,2*R*)-1-amino-*N*-(ciclopropilsulfonyl)-2-etilciclopropanecarboxamida (3,28 g, 12,21 mmol) en DMF (50,9 ml), se añadieron DIPEA (7,11 ml, 40,7 mmol) y HATU (5,03 g, 13,22 mmol). Una vez completada la conversión (1 h), se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y HCl 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera tres veces, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se eliminó el disolvente al vacío. A continuación, se purificó el material bruto sobre sílice (elución en gradiente, EtOAc al 20-80 % en hexanos), produciendo 5,8 g del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

EJEMPLO 14

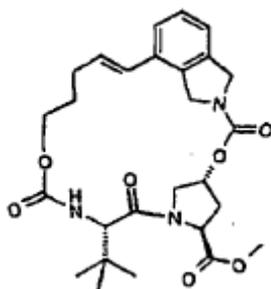
30 (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-((ciclopropilsulfonyl)amino)carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-5)



III-5

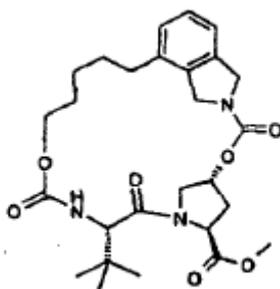
35

Etapa 1: (5R,7S,10S)-10-*terc*-Butil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo



5 El (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 3, Etapa 8), a excepción del uso de 3-metil-10 N-[(pent-4-eniloxi) carbonil]-L-valina (preparada de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante) en lugar de N-[[[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil]-3-metil-L-valina de la Etapa 7, EMBR (IEN)  $m/z$  514 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 514].

15 Etapa 2: (5R,7S,10S)-10-*terc*-Butil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo



20 A una solución de (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,20 mmol) en acetato de etilo (7 ml), se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,01 g). Se agitó la mezcla de reacción bajo un balón de hidrógeno durante 5 h a temperatura ambiente. Se filtró el contenido del matraz de reacción a través celite y se evaporó el filtrado. El producto bruto se usó sin mayor purificación (0,09g, rendimiento del 90 %). EMBR (IEN)  $m/z$  516 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 516].

25 Etapa 3: (5R,7S,10S)-10-*terc*-Butil-N-((1R,2S)-1-[[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida

30 A una solución de (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo (90 mg, 0,18 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,5 ml), se añadió LiOH (1 N 1,75 ml, 1,75 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C y se agitó durante 1 h, momento en el que se observó el consumo completo del material de partida de metiléster mediante CL-EM. Entonces, se trató la mezcla con HCl 0,5 N y EtOAc. Luego se secó la capa orgánica sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se recogió en DMF (1 ml).

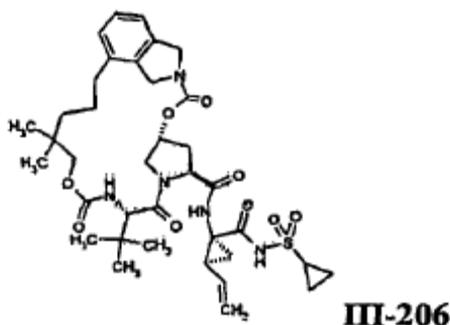
40 A la solución anterior, se añadió cloruro de (1R,2S)-1-[[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-2-vinilciclopropanamino (51 mg, 0,19 mmol), TBTU (77 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,07 ml, 0,40 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa, dando (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-N-((1R,2S)-1-[[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (34 mg, rendimiento del 28 %). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, ppm, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,14 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,75 (quin, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,29 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,75-4,59 (m, 5H), 4,42 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,60 (c, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,26-2,12 (m,

2H), 1,88 (dd, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,56 (m, 3H), 1,41 (m, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,17 (t, 2H), 1,06 (s, 9H). EMBR (IEN)  $m/z$  714 20 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 714].

## EJEMPLO 15

5

(5R,7S,10S)-10-*terc*-Butil-*N*-((1R,2S)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-206)



10

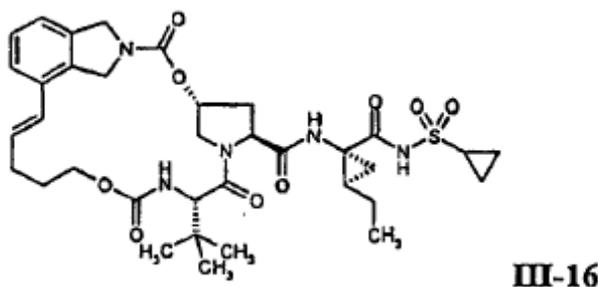
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 14 (usando las etapas 2 y 3), a excepción del uso de (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 3, Etapa 1) en lugar de (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo de la Etapa 2. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,72 (c, 2H), 4,40-4,55 (m, 4H), 4,30 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,26 (d, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 2,39 (m, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,18 (m, 1H), 1,04 (s, 9H), 1,01 (t, 3H), 0,79 (s, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  742 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>52</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 742].

20

## EJEMPLO 16

(5R,7S,10S)-10-*terc*-Butil-*N*-((1R,2R)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-16)

25



30 A una solución de (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 14, Etapa 1) (60 mg, 0,12 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml), se añadió LiOH (1 N 1,17 ml, 1,17 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C y se agitó durante 1 h, momento en el que se observó el consumo completo del material de partida de metiléster mediante CL-EM. Entonces, se trató la mezcla con HCl 0,5 N y EtOAc. A continuación, se secó la capa orgánica sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y se retiró el disolvente al vacío. El producto bruto se recogió en DMF (1 ml).

35

A la solución anterior, se añadió cloruro de (1R,2R)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-etilciclopropanaminio (32 mg, 0,12 mmol), TBTU (48 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,044 ml, 0,25 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa, dando (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-*N*-((1R,2R)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (55 mg, rendimiento del 67 %). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, ppm, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,33 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,39

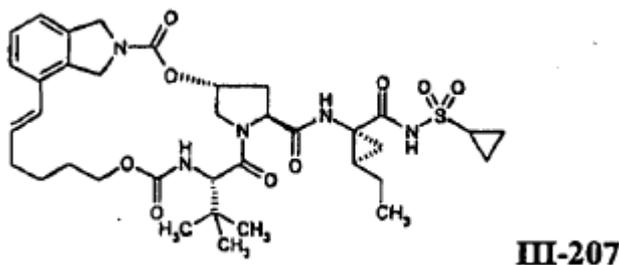
40

(d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,69 (m, 4H), 4,47-4,28 (m, 4H), 3,89 (m, 1H), 3,83 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,11 (t, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,29-1,15 (m, 3H), 1,08 (s, 9H), 0,98 (t, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  714 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 714].

5 EJEMPLO 17

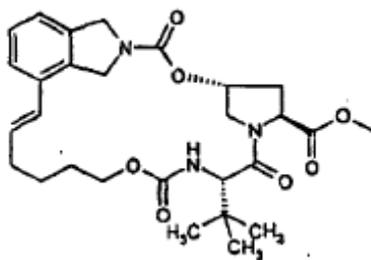
(5R,7S,10S)-10-terc-Butil-N-((1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1H,5H-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-207)

10



Etapa 1: (5R,7S,10S)-10-terc-butyl-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1H,5H-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxilato de metilo

15



El (5R,7S,10S)-10-terc-butyl-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1H,5H-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxilato de metilo se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el (5R,7S,10S)-10-terc-butyl-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloheptacosin-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 3, Etapa 8), a excepción del uso de 3-metil-N-[(hex-5-eniloxi)carbonil]-L-valina (preparada de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante) en lugar de N-[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil]-3-metil-L-valina de la Etapa 7, EMBR (IEN)  $m/z$  528 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 528].

25

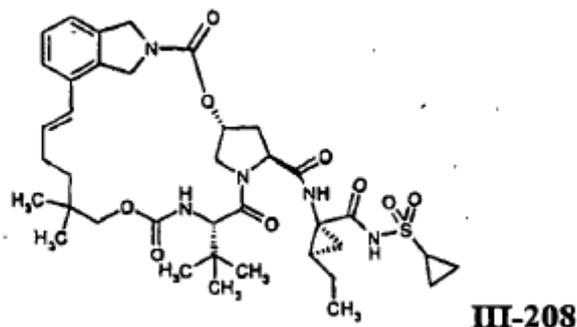
Etapa 2: (5R,7S,10S)-10-terc-Butil-N-((1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1H,5H-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida

30 EJEMPLO 17 Se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 16, a excepción del uso de (5R,7S,10S)-10-terc-butyl-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1H,5H-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxilato de metilo en lugar de (5R,7S,10S)-10-terc-butyl-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloheptacosin-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 14, Etapa 1). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, ppm, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,06 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,40 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,39 (t, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,69 (m, 4H), 4,42 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,79 (quin, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,50 (c, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,77-1,54 (m, 8H), 1,32-1,19 (m, 4H), 1,11 (m, 1H), 1,07 (s, 9H), 0,98 (t, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  728 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 728].

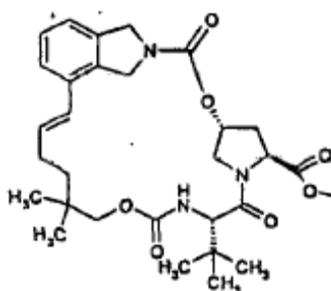
35

## EJEMPLO 18

(5R,7S,10S)-10-*terc*-Butil-*N*-((1R,2R)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-208)



Etapa 1: (5R,7S,10S)-10-*terc*-Butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxilato de metilo



El (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxilato de metilo se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 3, Etapa 8), a excepción del uso de *N*-[[[(2,2-dimetilhex-5-enil)oxi]carbonil]-3-metil-L-valina (preparada de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante) en lugar de la *N*-[[[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil]-3-metil-L-valina de la Etapa 7, EMBR (IEN)  $m/z$  556 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 556].

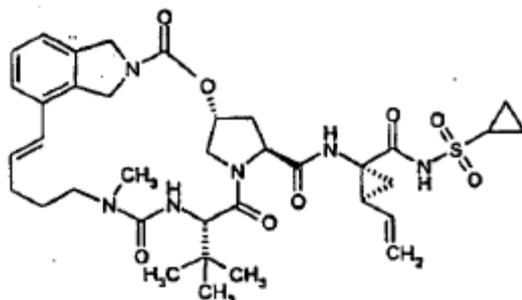
Etapa 2: (5R,7S,10S)-10-*terc*-Butil-*N*-((1R,2R)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida

EJEMPLO 18 Se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 16, a excepción del uso de (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxilato de metilo en lugar de (5R,7S,10S)-10-*terc*-butil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 14, Etapa 1). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, ppm, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,05 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,46 (d, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,21-2,30 (m, 2H), 2,08 15 (m, 1H), 1,60-1,78 (m, 6H), 1,22-1,31 (m, 5H), 1,06 (s, 9H), 1,04 (t, 3H), 0,093 (t, 3H), 0,87 (s, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  756 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 756].

## EJEMPLO 19

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-13-metil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-1*H*,5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,2,8,11,13-benzoxatetraazacicloicosin-7-carboxamida (III-4)

5



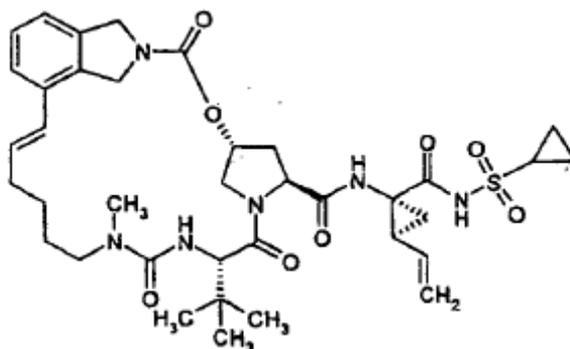
III-4

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 3, a excepción del uso de 3-metil-*N*-[[metil(pent-4-enil)amino]carbonil]-*L*-valina (preparada de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante) en lugar de *N*-[[2,2-dimetilpent-4-enil]oxi]carbonil)-3-metil-*L*-valina de la Etapa 7, EMBR (IEN)  $m/z$  725 [( $M+H$ )<sup>+</sup>; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S: 725].

## EJEMPLO 20

15

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-13-metil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,2,8,11,13-benzoxatetraazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-145)



III-145

20

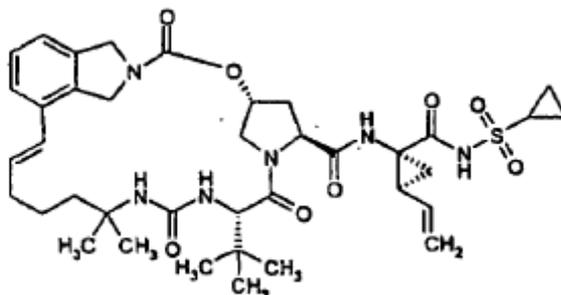
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 3, a excepción del uso de 3-metil-*N*-[[metil(hex-5-enil)amino]carbonil]-*L*-valina (preparada de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante) en lugar de *N*-[[2,2-dimetilpent-4-enil]oxi]carbonil)-3-metil-*L*-valina de la Etapa 7. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, ppm, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,21 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,37 (d, J = 15 Hz, 1H), 6,13-6,09 (m, 1H), 5,83-5,77 (m, 1H), 5,35,-5,26 (m, 3H), 5,12-5,09 (m, 2H), 4,72-4,58 (m, 4H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,23 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 5H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 3H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,15-0,98 (m, 11H). EMBR (IEN)  $m/z$  739 [( $M+H$ )<sup>+</sup>; calculado para C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 739].

30

## EJEMPLO 21

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-14,14-dimetil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,2,8,11,13-benzoxatetraazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-209)

5



III-209

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 3, a excepción del uso de *N*-{[(1,1-dimetilhex-5-enil)amino]carbonil}-3-metil-L-valina (preparada de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante) en lugar de *N*-{[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil}-3-metil-L-valina de la Etapa 7. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, ppm, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,01-5,98 (m, 2H), 5,93-5,87 (m, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 5,54-5,53 (m, 1H), 5,26 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 11 Hz, 1H), 4,76-4,65 (m, 3H), 4,43 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 4H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,42-1,39 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 4H), 1,26-1,15 (m, 6H), 1,06 (s, 9H). EMBR (IEN) *m/z* 753 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 753].

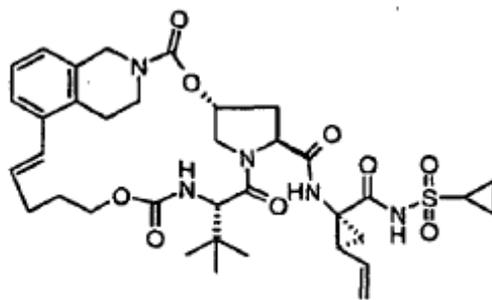
10

15

## EJEMPLO 22

(6*R*,8*S*,11*S*)-11-*tert*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carboxi)-2-vinilciclopropil)-4,10,13-trioxo-1,7,8,10,11,12,13,15,16,17-decahidro-2*H*,6*H*-3,23:6,9-dimetano-5,14,3,9,12-benzodioxatriazaciclohenicosin-8-carboxamida (III-13)

20

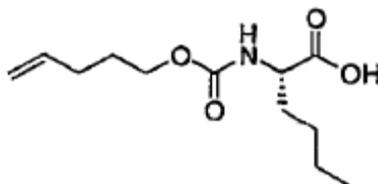


III-13

Se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 1, usando clorhidrato de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en lugar de la 4-cloroisoindolina de la Etapa 1. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, ppm, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d ancho, J = 9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,54 (s ancho, 1H), 5,34 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 12 Hz, 6,5 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,38-2,1 (m, 5H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). EMBR (IEN) *m/z* 726 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 726].

25

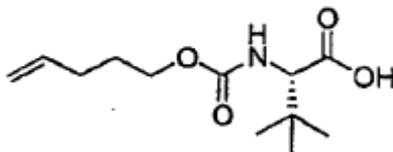
30

Preparación de *N*-[Pent-4-en-1-ilo]carbonil]-L-norleucina:

- 5 A una solución de 1-penten-4-ol (0,95 g, 11,0 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C, se añadió carbonildiimidazol (1,79 g, 11,0 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió clorhidrato de metiléster de L-norleucina (2,0 g, 11,0 mmol), se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C y se agitó durante 15 min. Tras enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con etiléter y se lavó dos veces con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (elución en gradiente de acetato de etilo del 10 al 90 % en hexanos), produciendo 2,1 g (rendimiento del 74 %) de *N*-[(pent-4-en-1-ilo]carbonil]-L-norleucinato de metilo en forma de un aceite transparente.

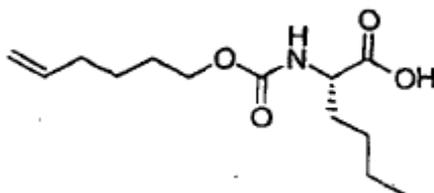
- 15 A una solución agitada de *N*-[(pent-4-en-1-ilo]carbonil]-L-norleucinato de metilo (8,50 g, 33,03 mmol) en THF (20 ml), se añadió NaOH 1 N (20 ml). Se agitó esta solución de reacción a temperatura ambiente durante 3 h, luego se acidificó hasta pH 3 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Se lavó la capa de EtOAc combinada con 50 ml de agua, 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, dando 7,09 g (rendimiento del 88 %) del producto del título en forma de un aceite transparente. EMBR (IEN)  $m/z$  244 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>: 244].

20

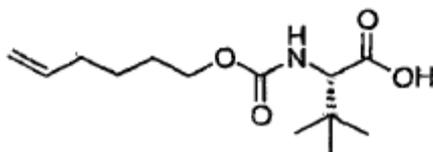
Preparación de 3-Metil-*N*-[(pent-4-en-1-ilo]carbonil]-L-valina:

- 25 Se enfrió una solución de 4-pentenol (7,22 g, 83,8 mmol) y trifosgeno (11,3 g, 38,1 mmol) en dioxano (160 ml) hasta 0 °C seguida de una adición gota a gota de DIPEA (9,85 g, 76,2 ml). Se agitó vigorosamente la suspensión blanca durante 1 h a 25 °C, luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron una solución 1 N de NaOH (76,2 ml) y t-butilglicina (10,0 g, 76,2 mmol). Se calentó la suspensión resultante hasta 25 °C y se agitó durante 18 h. Se retiró aproximadamente la mitad del dioxano al vacío, se vertió la solución en NaOH 1 N NaOH (100 ml) y se lavó con diclorometano (3 x 150 ml). Se acidificó la capa acuosa con HCl 6 N y se extrajo el producto deseado con diclorometano (3 x 150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron, dando 13,7 g (rendimiento del 73,9 %) de 3-metil-*N*-[(pent-4-en-1-ilo]carbonil]-L-valina en forma de un aceite incoloro. EMBR (IEN)  $m/z$  244 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>: 244].

- 35 Preparación de *N*-(Hex-5-en-1-ilo]carbonil]-L-norleucina:



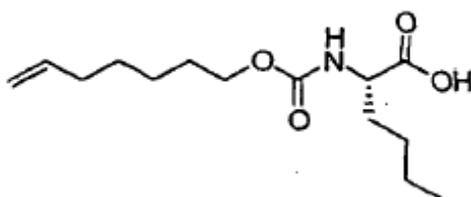
- 40 La *N*-[(hex-5-en-1-ilo]carbonil]-L-norleucina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la *N*-(pent-4-en-1-ilo]carbonil]-L-norleucina, usando 5-hexenol en lugar de 4-pentenol. EMBR (IEN)  $m/z$  258 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>: 258].

Preparación de 3-Metil-N-[(hex-5-eniloxi)carbonil]-L-valina:

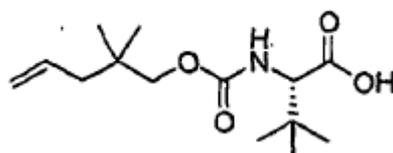
- 5 La 3-metil-*N*-[(hex-5-eniloxi)carbonil]-L-valina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la 3-metil-*N*-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-L-valina, usando 5-hexenol en lugar de 4-pentenol. EMBR (IEN)  $m/z$  258 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>: 258].

Preparación de N-[(Hept-6-en-1-iloxi)carbonil]-L-norleucina:

10



- 15 La *N*-[(hept-6-en-1-iloxi)carbonil]-L-norleucina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la *N*-[(pent-4-en-1-iloxi)carbonil]-L-norleucina, usando 6-heptenol en lugar de 4-pentenol. EMBR (IEN)  $m/z$  272 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>: 272].

Preparación de N-[(2,2-Dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil]-3-metil-L-valina:

20

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



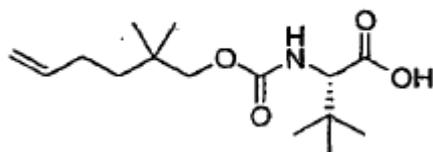
- 25 Se enfrió una solución de ácido 2,2-dimetil-4-pentenoico (6,0 g, 46,8 mmol) en THF anhidro en un baño de hielo hasta 0 °C. Se añadió una corriente lenta de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (56,2 ml, 56,2 mmol), y se dejó calentar la reacción hasta 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, antes de verterla en HCl 1 N y dietiléter. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando 2,2-dimetilpent-4-en-1-ol en forma de un aceite transparente (4,7 g, rendimiento del 87,9 %).

30

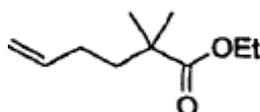
Etapa 2: *N*-[(2,2-Dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil]-3-metil-L-valina

- 35 Se añadió DIPEA (2,48 g, 19,2 mmol) gota a gota a una solución a 0 °C de 2,2-dimetilpent-4-en-1-ol (2,24 g, 19,6 mmol) y trifosgeno (2,56 g, 8,64 mmol) en 60 ml de dioxano. Se agitó la suspensión blanca resultante durante 5 min a 0 °C, luego se dejó calentar hasta 25 °C durante 1 h. Se enfrió la suspensión hasta 0 °C con un baño de hielo, seguido de la adición de NaOH 1 N (19,2 ml) y *L-terc*-butilglicina (2,52 g, 19,2 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 25 °C y se agitó durante 72 h. Se retiró el dioxano al vacío y se basificó la mezcla de reacción hasta pH 12 con NaOH 1 N. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (3x 150 ml), luego se acidificó hasta pH~1 con HCl 6 N. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (3 x 150 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron, dando *N*-[(2,2-dimetilpent-4-enil)oxi]carbonil]-3-metil-L-valina en forma de un polvo de color blanco (4,26 g, rendimiento del 827 %). EMBR (IEN)  $m/z$  272 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>: 272].

40

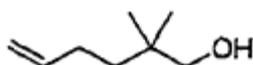
Preparación de *N*-{[(2,2-Dimetilhex-5-enil)oxi]carbonil}-3-metil-L-valina:

## 5 Etapa 1: 2,2-Dimetilhex-5-enoato de etilo



10 A una solución agitada de diisopropilamina (13,38 ml, 94,70 mmol) en TH anhidro (50 ml), a -70 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente *n*-BuLi 2,5 M en éter (36,50 ml, 91,25 mmol). Se agitó durante 15 minutos y, a continuación, a esta solución de reacción, se añadió gota a gota isobutirato de etilo (11,51 ml, 86,09 mmol) en THF (50 ml), se agitó durante 20 minutos antes de añadir 4-bromo-1-buteno gota a gota (9,79 ml, 96,42 mmol) en HMPA (20 ml). Luego se agitó la solución de reacción a -50 °C en 5 horas, se inactivó con HCl 1 M (10 ml) y agua (100 ml), luego se extrajo con éter (3 x 125 ml). Se lavó la capa de éter combinada con agua (4 x 70 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 70 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se cromatografió el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre 120 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 1-20 %/Hexano, dando el producto del título en forma de un aceite transparente (11,01g, rendimiento del 75 %). EMBR (IEN) *m/z* 171 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>: 171].

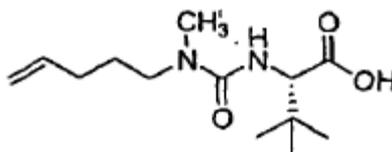
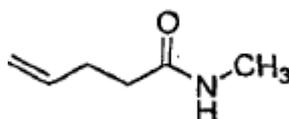
## 20 Etapa 2: 2,2-Dimetilhex-5-en-1-ol



25 A una solución agitada de LAH 1 M en éter (142,14 ml, 142,14 mmol), a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota 2,2-dimetilhex-5-enoato de etilo (11,00 g, 64,61 mmol) disuelto en 100 ml de éter anhidro durante 1 hora. Se agitó esta solución de reacción a 22 °C durante 20 horas, luego se inactivó con agua (3 ml), NaOH 1 M (11 ml) y agua (9 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando el producto del título (7,22 g, 87,09 %). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,85-5,77 (m, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,93 (d, 1H); 3,33 (d, 2H); 2,03 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,89 (m, 6H) ppm.

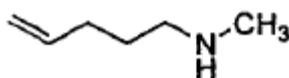
30 Etapa 3: *N*-{[(2,2-Dimetilhex-5-enil)oxi]carbonil}-3-metil-L-valina

35 A una solución agitada de 2,2-dimetilhex-5-en-1-ol (10,75 g, 83,85 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (100 ml), a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió trifosgeno (13,69 g, 46,12 mmol) y luego DIPEA (14,61 ml, 83,85 mmol) con cuidado. Se agitó esta solución de reacción a 22 °C durante 1 hora, se enfrió hasta 0 °C, y se añadió lentamente NaOH 1 N (83,85 ml, 83,85 mmol) y *L*-*terc*-leucina (11,00 g, 83,85 mmol), a continuación, se agitó a 22 °C durante 20 horas. Se basificó la solución de reacción hasta pH 10 con NaOH 1 N, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 ml), se acidificó hasta pH 5 con HCl 1 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 ml). Se lavó la capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinada con agua (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando el producto del título (20,26 g, 84,66 %). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,85-5,77 (m, 1H); 5,24 (d, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,93 (d, 1H); 4,20 (d, 1H); 3,86 (d, 1H); 3,79 (d, 1H); 2,01 (m, 2H); 1,36 (m, 2H); 1,04 (s, 9H); 0,92 20 (m, 6H) ppm. EMBR (IEN) *m/z* 286 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: 286].

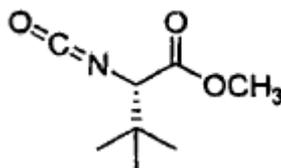
Preparación de 3-Metil-N-[[metil(pent-4-enil)amino]carbonil]-L-valina:5 Etapa 1: *N*-Metilpent-4-enamida

10 Se enfrió una solución de DIPEA (14,7 ml, 84,7 mmol) en cloruro de metileno (400 ml) usando un baño de hielo, y luego se saturó con gas de metilamina. Se añadió una solución de cloruro de 4-pentenoilo (10,0 g, 84,7 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) al matraz de reacción gota a gota a través de un embudo de adición. Se agitó el contenido del matraz de reacción con enfriamiento durante 2 h, y luego se lavó con bisulfato de potasio al 5 %.

15 Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio (anh.), se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano 60/40 dio, tras la evaporación, *N*-metilpent-4-enamida en forma de un aceite incoloro, 8,65g (rendimiento del 90 %).

Etapa 2: *N*-Metilpent-4-en-1-amina

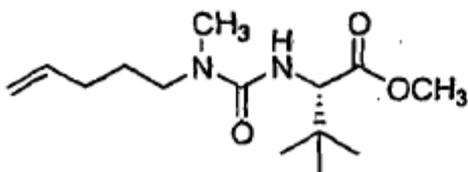
20 Se enfrió una solución de *N*-metilpent-4-enamida (8,20 g, 72,3 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) hasta -70 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en éter, 200 ml, 200 mmol) en una corriente. Primero, se calentó el contenido del matraz de reacción hasta 0 °C y se introdujo en un congelador durante 25 18 h, y luego se calentó hasta 50 °C durante 5 h. Se enfrió la reacción hasta -70 °C y se inactivó mediante la adición de agua (8 ml), hidróxido de sodio 2 N (8 ml), y después agua (10 ml). Se calentó el contenido del matraz de reacción hasta la temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se secó con sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración proporcionaron *N*-metilpent-4-en-1-amina en forma de un aceite incoloro, 3,16 g (rendimiento del 44 %).

30 Etapa 3: 3-Metil-*N*-(oxometileno)-L-valinato de metilo

35 Se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno una solución de clorhidrato de 3-metil-L-valinato de metilo (10,0 g, 54,9 mmol) y piridina (22,3 ml, 276 mmol) en cloruro de metileno (300 ml). Se añadió fosgeno (20 % en tolueno, 41,1 ml, 83,0 mmol) gota a gota durante 0,5 h usando un embudo de adición. Se agitó la mezcla resultante durante 1 h, luego se vertió en ácido clorhídrico 1 M frío y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con hexano/acetato de etilo 90/10 dio 3-metil-*N*-(oxometileno)-L-valinato de metilo en forma de un aceite de color naranja, 6,99 g (rendimiento del 74 %).

40

Etapa 4: 3-Metil-*N*-{[metil(pent-4-enil)amino]carbonil}-L-valinato de metilo



- 5 Se agitó una solución de *N*-metilpent-4-en-1-amina (2,0 g, 20,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A esta, se añadió 3-metil-*N*-(oxometil)-L-valinato de metilo (3,5 g, 20,2 mmol) y se agitó la solución resultante durante 2 h. Se evaporó el contenido del matraz de reacción y se sometió a cromatografía ultrarrápida de columna eluyendo con hexano/acetato de etilo 60/40, dando 3-metil-*N*-{[metil(pent-4-enil)amino]carbonil}-L-valinato de metilo en forma de un aceite de color naranja, 3,02 g (rendimiento del 55 %).

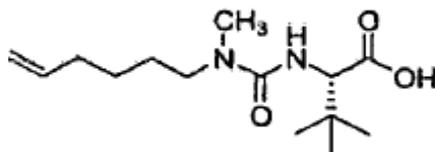
10

Etapa 5: 3-Metil-*N*-{[metil(pent-4-enil)amino]carbonil}-L-valina

Se calentó hasta 50 °C durante 1 h una solución de 3-metil-*N*-{[metil(pent-4-enil)amino]carbonil}-L-valinato de metilo (3,00 g, 11,2 mmol), hidróxido de litio (1 M, 56,0 ml, 56,0 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). Se enfrió el contenido del matraz de reacción y se evaporó para eliminar el tetrahidrofurano. Se vertió la mezcla resultante en bisulfato de potasio al 5 % y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 2,87 g (rendimiento del 100 %). EMBR (IEN)  $m/z$  257 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 257].

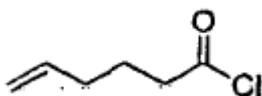
15

20 Preparación de 3-Metil-*N*-{[metil(hex-5-enil)amino]carbonil}-L-valina:



25 Etapa 1: Cloruro de 5-hexenoilo

25



Se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno una solución de ácido hex-5-enoico (10,0 g, 87,7 mmol) en cloruro de metileno (250 ml). A esta, se añadió cloruro de oxalilo (9,40 ml, 105 mmol) seguido de DMF (0,5 ml). Se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se retiró el disolvente por evaporación, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

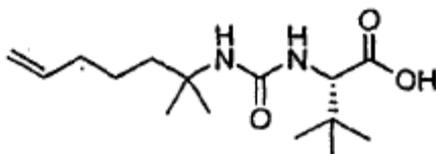
30

3-Metil-*N*-{[metil(hex-5-enil)amino]carbonil}-L-valina

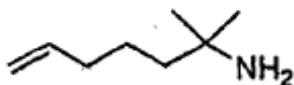
- 35 La 3-metil-*N*-{[metil(hex-5-enil)amino]carbonil}-L-valina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la 3-metil-*N*-{[metil(pent-4-enil)amino]carbonil}-L-valina (Etapas 1-5), usando cloruro de 5-hexenoilo en lugar de cloruro de 4-pentenoilo de la Etapa 1. EMBR (IEN)  $m/z$  271 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:271].

Preparación de *N*-{[(1,1-Dimetilhex-5-enil)amino]carbonil}-3-metil-L-valina:

40



Etapas 1: 2-Metilhept-6-en-2-amina

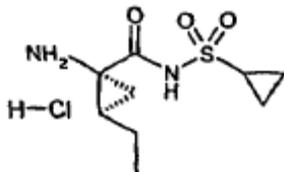


- 5 Se secó cloruro de cerio (25,0 g, 102 mmol) en un matraz de fondo redondo de 1 l al vacío durante 24 h a 125 °C. Se enfrió el matraz hasta la temperatura ambiente y se añadió tetrahidrofurano (200 ml), y se agitó la mezcla resultante durante 24 h. Se enfrió el matraz de reacción hasta -70 °C y se añadió metil-litio (1,6 M, 100 ml, 160 mmol) a través de una cánula. Se agitó la reacción durante 0,5 h con enfriamiento y luego se calentó hasta 25 °C durante 20 min. Se enfrió la reacción hasta -70 °C y se añadió hex-5-enitrilo (5,0 ml, 44,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), dando una suspensión de color rojo anaranjado. Tras agitar durante 20 min, se inactivó la reacción mediante la adición lenta de hidróxido de amonio (10 ml) y se calentó hasta la temperatura ambiente. Se filtró la reacción a través de celite y se concentró el filtrado. La cromatografía ultrarrápida en columna con cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio (90/10/1) dio, tras la evaporación de las fracciones, el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 1,15 g (rendimiento del 21 %). EMBR (IEN)  $m/z$  285 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 285].

15 N-[(1,1-Dimetilhex-5-enil)amino]carbonil]-3-metil-L-valina

- La N-[(1,1-dimetilhex-5-enil)amino]carbonil]-3-metil-L-valina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la 3-metil-N-[[metil(pent-4-enil)amino]carbonil]-L-valina (Etapas 4-5), usando 2-metilhept-6-en-2-amina en lugar de la N-metilpent-4-en-1-amina de la Etapa 4.

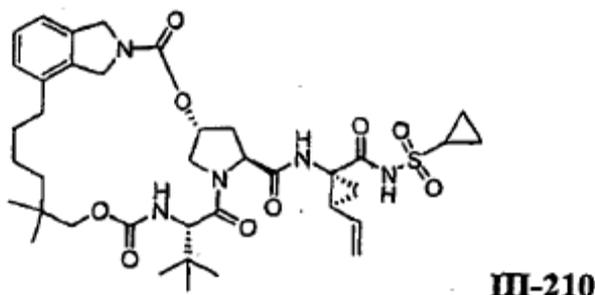
Preparación de cloruro de (1*R*,2*R*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil]-2-etilciclopropanaminio:



- 25 Se agitó vigorosamente una mezcla de cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil]-2-vinilciclopropanaminio (Llinas-Brunet *et al* US03/15755 y Wang *et al.*, WO 03/099274) (0,05 g, 0,187 mmol) y paladio sobre carbono (10 % en peso., 0,01 g) en EtOAc (5 ml) en una atmósfera de hidrógeno proporcionada por un balón de hidrógeno durante 1 hora. Se filtró y se concentró la mezcla de reacción, dando cloruro de (1*R*,2*R*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil]-2-etilciclopropanaminio (0,045 g, rendimiento del 89 %).

EJEMPLO 23

- 35 (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-N-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-210)

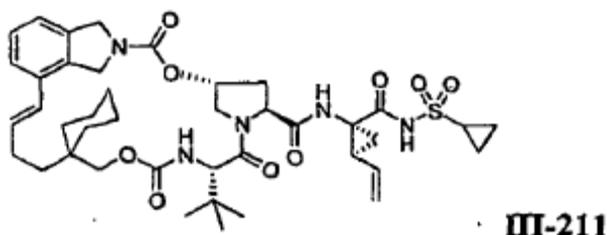


- 40 El Ejemplo 23 se preparó a partir de ácido (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-

7-carboxílico (Preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapa 10) usando el procedimiento usado para el Ejemplo 3, Etapa 10. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)  $\delta$  7,25-7,09 (m, 3H), 5,82-5,74 (m, 1H), 5,35-5,29 (m, 2H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,75-4,59 (m, 3H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,90-1,88 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,40-1,18 (m, 6H), 1,15-1,00 (m, 14H) y 0,81 (m, 4H). EMBR (IEN)  $m/z$  756,4 [(M+H) $^+$ ]; calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 755,9].

## EJEMPLO 24

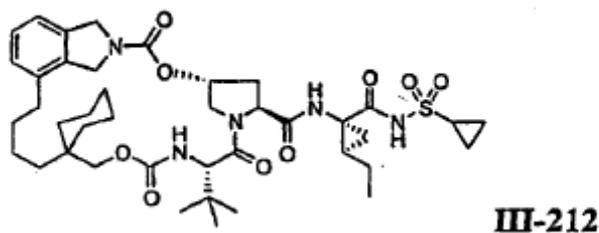
10 (5'R,7'S,10'S,18'E)-10'-terc-Butil-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)amino)carbonil)-2-vinilciclopropil)-3',9',12'-trioxo-6',7',9',10',11',12',16',17'-octahidro-1'H,5'H-spiro[ciclohexano-1,15'-[4,13]dioxo[2,8,11]triazol[2,2,3:5,8]dimetano[4,13,2,8,11]benzodioxatriazaciclohenicosin]-7'-carboxamida (III-211)



15 Ejemplo 24 se preparó usando los procedimientos usados para la Preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 y 11 usando *N*-((1-but-3-en-1-ilciclohexil)metoxi)carbonil)-3-metil-L-valina de la Etapa 7 y cloruro de (1*R*,2*S*)-1-  
 20 {[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil}-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)  $\delta$  7,27 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,08 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 6,42 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 5,95-5,89 (m, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 5,13 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 4,83 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1H), 4,73-4,65 (m, 3H), 4,61 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 4,49 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,23 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 3,94 (dd,  $J = 12,0$  y 3,4 Hz, 1H), 3,62 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,62 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 2,31-2,02 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 10H); 1,31-1,19 (m, 4H), y 1,12-1,06 (m, 10H). EMBR (IEN)  $m/z$  794,6 [(M+H) $^+$ ]; calculado para  $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 794,4].

## EJEMPLO 25

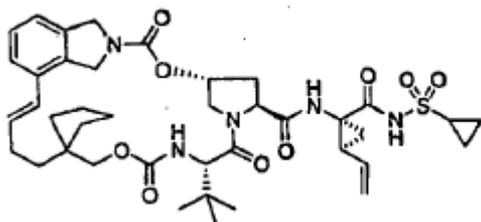
30 (5'R,7'S,10'S)-10'-terc-Butil-N-((1R,2R)-1-((ciclopropilsulfonil)amino)carbonil)-2-etilciclopropil)-3',9',12'-trioxo-6',7',9',10',11',12',16',17',18',19'-decahidro-1'H,5'H-spiro[ciclohexano-1,15'-[4,13]dioxo[2,8,11]triazol[2,2,3:5,8]dimetano[4,13,2,8,11]benzodioxatriazaciclohenicosin]-7'-carboxamida (III-212)



El Ejemplo 25 se preparó a partir del Ejemplo 24 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)  $\delta$  7,22 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,74-4,57 (m, 4H), 4,43 (m, 2H), 4,26-4,18 (m, 2H), 3,90 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,53 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,62-2,46 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), y 1,68-0,92 (m, 39H). EMBR (IEN)  $m/z$  798,6 [(M+H) $^+$ ]; calculado para  $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 798,4].

## EJEMPLO 26

(5'R,7'S,10'S,18'E)-10'-terc-Butil-N-((1R,2S)-1-(((ciclopropilsulfonil)amino)carbonil)-2-vinilciclopropil)-3',9',12'-trioxo-6',7',9',10',11',12',16',17'-octahidro-1'H,5'H-espiro[ciclopentan-1,15'-[4,13]dioxo[2,8,11]triazol[2,2,3:5,8]dimetano[4,13,2,8,11]benzodioxatriazaciclohenicosin]-7'-carboxamida (III-213)

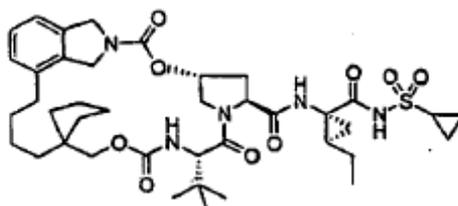


III-213

El Ejemplo 26 se preparó usando los procedimientos usados para la Preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 y 11 usando la *N*-[[1-but-3-en-1-ilciclopentil]metoxi]carbonil]-3-metil-L-valina de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,02-5,96 (m, 1H), 5,82-5,75 (m, 1H), 5,31 (m, 2H), 5,13 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,73-4,65 (m, 4H), 4,48 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,22 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 12,0 y 3,4 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,60 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 2,33 (m, 4H), 2,25 (c, J = 9,0 Hz, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,60-1,41 (m, 4H), 1,28 (m, 3H), y 1,13-1,06 (m, 10H). EMBR (IEN) *m/z* 780,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 780,4].

## EJEMPLO 27

(5'R,7'S,10'S)-10'-terc-Butil-N-((1R,2R)-1-(((ciclopropilsulfonil)amino)carbonil)-2-etil)ciclopropil)-3',9',12'-trioxo-6',7',9',10',11',12',16',17',18',19'-decahidro-1'H,5'H-espiro[ciclopentan-1,15'-[4,13]dioxo[2,8,11]triazol[2,2,3:5,8]dimetano[4,13,2,8,11]benzodioxatriazaciclohenicosin]-7'-carboxamida (III-214)

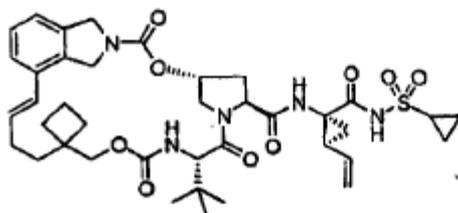


III-214

El Ejemplo 27 se preparó a partir del Ejemplo 26 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 9,08 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,75-4,58 (m, 4H), 4,43 (m, 2H), 4,34 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,98 (s ancho, 1H), 2,59-2,49 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), y 1,62-0,94 (m, 34H). EMBR (IEN) *m/z* 784,5 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>40</sub>H<sub>58</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 784,4].

## EJEMPLO 28

(5'R,7'S,10'S,18'E)-10'-terc-Butil-N-((1R,2S)-1-(((ciclopropilsulfonil)amino)carbonil)-2-vinilciclopropil)-3',9',12'-trioxo-6',7',9',10',11',12',16',17'-octahidro-1'H,5'H-espiro[ciclobutan-1,15'-[4,13]dioxo[2,8,11]triazol[2,2,3:5,8]dimetano[4,13,2,8,11]benzodioxatriazaciclohenicosin]-7'-carboxamida (III-215)

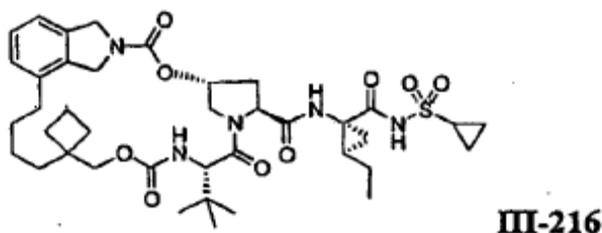


III-215

El Ejemplo 28 se preparó usando los procedimientos usados para la Preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 y 11 usando la *N*-[[1-but-3-en-1-ilciclobutil]metoxi]carbonil]-3-metil-L-valina de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,04-5,98 (m, 1H), 5,81-5,73 (m, 1H), 5,31 (m, 2H), 5,11 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 4H), 4,43 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,22 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 12,0 y 3,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,93 (sep, J = 4,2 Hz, 1H), 2,58 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 5H), 1,73 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,24 (m, 2H) y 1,06 (s, 9H). EMBR (IEN) *m/z* 766,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>39</sub>H<sub>52</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 766,3].

## EJEMPLO 29

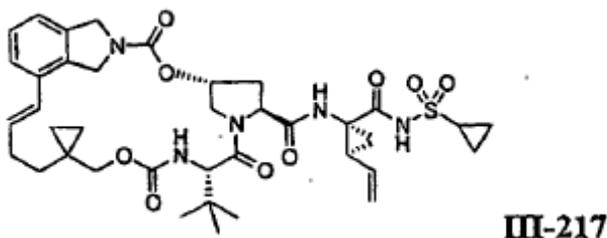
(5*R*,7*S*,10*S*,10'*S*)-10'-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-3',9',12'-trioxo-6',7',9',10',11',12',16',17',18',19'-decahidro-1'*H*,5'*H*-spiro[ciclobutan-1,15'-[4,13]dioxo[2,8,11]triazol[2,2,3:5,8]dimetanof[4,13,8,11]benzodioxatriazaciclohenicosin]-7'-carboxamida (III-216)



El Ejemplo 29 se preparó a partir del Ejemplo 28 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,66-4,57 (m, 3H), 4,44-4,33 (m, 3H), 4,21 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 11,7 y 3,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,96 (sep, J = 4,3 Hz, 1H), 2,54 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,76 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 1,65-1,39 (m, 9H), 1,32-1,16 (m, 5H), y 1,12-0,87 (m, 14H). EMBR (IEN) *m/z* 770,6 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 770,4].

## EJEMPLO 30

(5*R*,7*S*,10*S*,18'*E*)-10'-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-3',9',12'-trioxo-6',7',9',10',11',12',16',17'-octahidro-1'*H*,5'*H*-espiro[ciclopropan-1,15'-[4,13]dioxo[2,8,11]triazol[2,2,3:5,8]dimetanof[4,13,2,8,11]benzodioxatriazaciclohenicosin]-7-carboxamida (III-217)

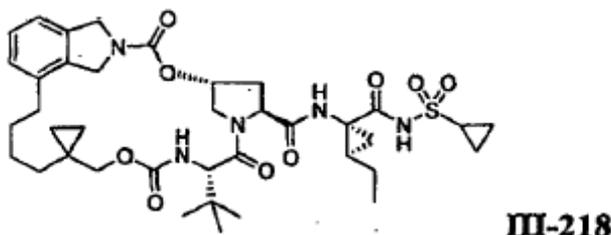


El Ejemplo 30 se preparó usando los procedimientos usados para la Preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 y 11 usando la *N*-[[1-but-3-en-1-ilciclopropil]metoxi]carbonil]-3-metil-L-valina de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,29 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,67-4,57 (m, 3H), 4,42 (m, 2H), 4,24 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,7 y 3,7 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,94 (sep, J = 4,2 Hz, 1H), 2,58 (c, J = 5,3 Hz, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,18 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 1,05 (m, 11H), 0,58 (m, 1H) y 0,44 (m, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 752,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 752,3].

## EJEMPLO 31

(5*R*,7*S*,10*S*)-10'-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[*(ciclopropilsulfonil)amino*]carbonil]-2-etilciclopropil)-3',9',12'-trioxo-6',7',9',10',11',12',16',17',18',19'-decahidro-1'*H*,5'*H*-espiro[ciclopropan-1,15'-

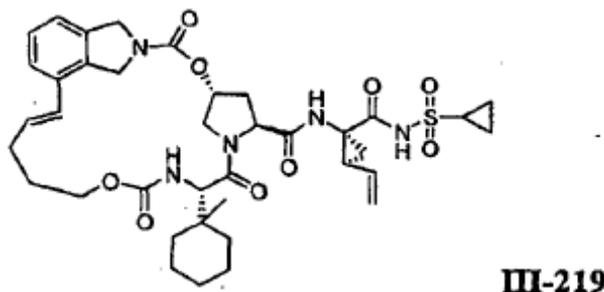
5 [4,13]dioxo[2,8,11]triazas[2,23:5,8]dimetano[4,13,2,8,11]benzodioxatriazaciclohenicosin]-7'-carboxamida (III-218)



El Ejemplo 31 se preparó a partir del Ejemplo 30 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,75-4,59 (m, 4H), 4,45 (m, 1H), 4,36 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 12,0 y 3,4 Hz, 1H), 2,97 (sep, J = 4,0 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,54 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 6H), 1,45-1,19 (m, 6H), 1,11-0,89 (m, 14H), 0,55 (m, 1H), 0,36 (m, 1H) y 0,30 (m, 2H). EMBR (IEN) *m/z* 756,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 756,4].

## EJEMPLO 32

(5*R*,7*S*,10*S*,17*E*)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[*(ciclopropilsulfonil)amino*]carbonil]-2-vinilciclopropil)-10-(1-metilciclohexil)-3,9,12'-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7'-carboxamida (III-219)

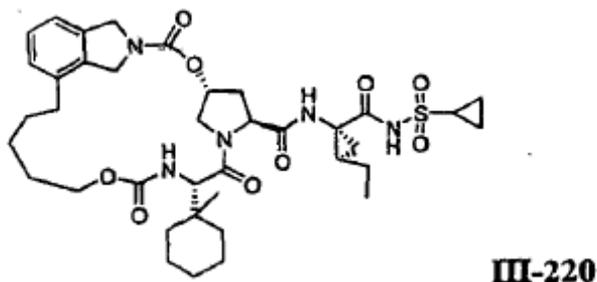


El Ejemplo 32 se preparó usando los procedimientos usados para la Preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 y 11 usando el ácido (2*S*)-(1-metilciclohexil)[(pent-4-en-1-iloxi)carbonil]amino]acético de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[*(ciclopropilsulfonil)amino*]carbonil]-2-vinilciclopropanaminio de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,28 (dd, J = 17,0 y 1,5 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,0 y 1,5 Hz, 1H), 4,67 (m, 4H), 4,42 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 8,25 y 5,5 Hz, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,63-1,36 (m, 10H), 1,30-1,19 (m, 4H), 1,09 (s, 3H), y 1,08 (m, 2H). EMBR (IEN) *m/z* 752,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 752,3].

## EJEMPLO 33

(5*R*,7*S*,10*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[Ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-10-(1-metilciclohexil)-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-220)

5



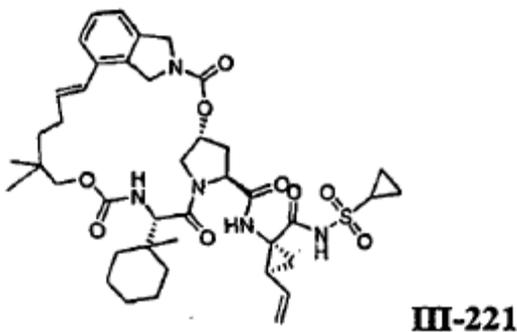
El Ejemplo 33 se preparó a partir del Ejemplo 32 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,52 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,67 (m, 4H), 4,45-4,29 (m, 4H), 3,90 (dd, J = 12,0 y 3,0 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,64-1,15 (m, 24H), 1,07 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), y 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H). EMBR (IEN) *m/z* 756,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 756,4].

10

## 15 EJEMPLO 34

(5*R*,7*S*,10*S*,18*E*)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[Ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-15,15-dimetil-10-(1-metilciclohexil)-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-221)

20



El Ejemplo 34 se preparó usando los procedimientos usados para la Preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 y 11 usando el ácido (2*S*)-{[(2,2-dimetilhex-5-en-1-il)oxil]carbonil}amino(1-metilciclohexil)acético de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 10,11 (s, 1H), 7,23 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,28 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,86-5,77 (m, 1H), 5,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,23 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,77-4,62 (m, 3H), 4,69-4,52 (m, 2H), 4,42 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 10,6; 6,7 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 11,6; 3,8 Hz, 1H), 3,48 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,31 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 2H), 2,17-1,97 (m, 3H), 1,63-1,52 (m, 4H), 1,52-1,26 (m, 9H), 1,22-1,11 (m, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) y 0,86 (s, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 794,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 795,0].

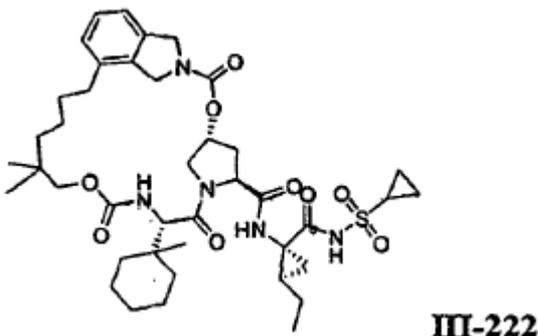
25

30

## EJEMPLO 35

(5*R*,7*S*,10*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[Ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-15,15-dimetil-10-(1-metilciclohexil)-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-

5 benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-222)



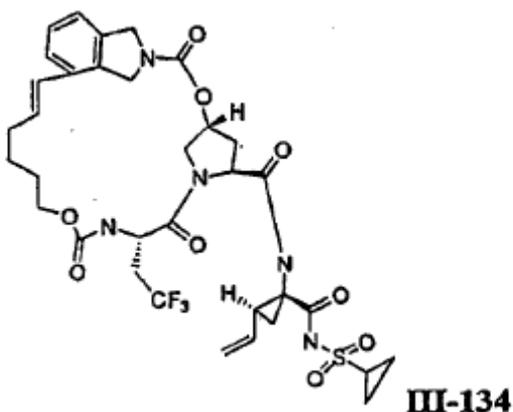
El Ejemplo 35 se preparó a partir del Ejemplo 34 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 9,97 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,52 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,51-4,38 (m, 3H), 4,31 (m, 1H), 4,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 11,8; 3,4 Hz, 1H), 3,48 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,63-2,50 (m, 2H), 2,47-2,28 (m, 2H), 1,64-1,33 (m, 13H), 1,32-1,14 (m, 3H), 1,11-1,08 (m, 11H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), y 0,79 (s, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 798,6 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>41</sub>H<sub>60</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 799,0].

15

## EJEMPLO 36

(5*R*,7*S*,10*S*,18*E*)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[Ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-10-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-

20 benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-134)



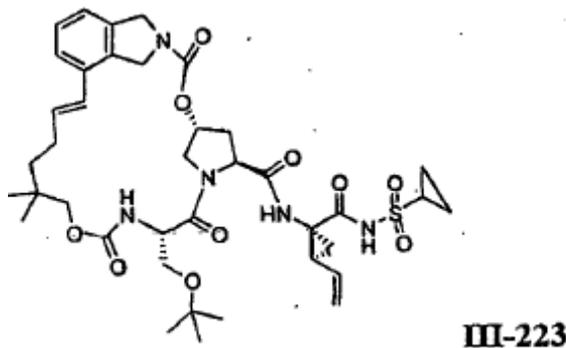
El Ejemplo 36 se preparó usando los procedimientos usados para la Preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 15 y 11 usando el ácido (2*S*)-4,4,4-trifluoro-2-[[hex-5-en-1-iloxi]carbonil]amino}butanoico de la Etapa 7 y el cloruro (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclo-propanamino de la Etapa 11, EMBR (IEN) *m/z* 752,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 752,3].

25

## EJEMPLO 37

(5*R*,7*S*,10*S*,18*E*)-10-(*tert*-Butoximetil)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloheicosin-7-carboxamida (III-223)

5



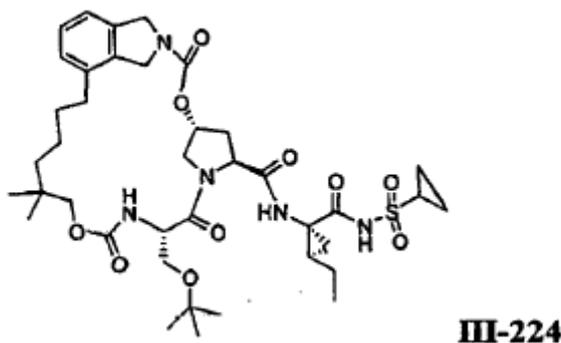
El Ejemplo 37 se preparó usando los procedimientos usados para la Preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 y 11 usando la *O*-(*tert*-butil)-*N*-{[(2,2-dimetilhex-5-en-1-il)oxi]carbonil}-*L*-serina de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropanaminio de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 10,00 (s, 1H), 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,25 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,31 (m, 2H), 5,17 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,81-4,85 (m, 1H), 4,65-4,75 (m, 3H), 4,60 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,47-4,54 (m, 2H), 4,15 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,57 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,91-2,95 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 3H), 1,95-1,97 (m, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,42-1,46 (m, 1H), 1,38-1,40 (m, 1H), 1,26-1,34 (m, 3H), 1,21 (s, 9H), 0,99 (s, 3H) y 0,87 (s ancho, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 784,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>39</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>S: 784,4].

15

## EJEMPLO 38

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-(*tert*-Butoximetil)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloheicosin-7-carboxamida (III-224)

20



25

El Ejemplo 38 se preparó a partir del Ejemplo 37 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 10,00 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,68-7,76 (m, 2H), 4,45-4,56 (m, 4H), 4,17 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,68-3,70 (m, 1H), 3,58 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,95-2,98 (m, 1H), 2,71-2,75 (m, 1H), 2,49-2,51 (m, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,45-1,33 (m, 3H), 1,26-1,33 (m, 5H), 1,20 (s, 6H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,96 (s, 2H), y 0,80 (s ancho, 2H). EMBR (IEN) *m/z* 788,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>S: 788,4].

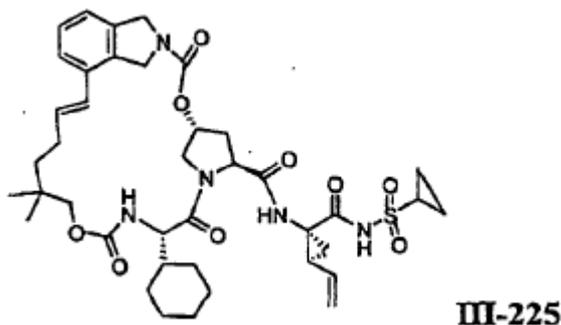
30

35

## EJEMPLO 39

(5*R*,7*S*,10*S*,18*E*)-10-Ciclohexil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-((ciclopropilsulfonyl)amino)carbonil)-2-vinilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaclclohenicosin-7-carboxamida (III-225)

5



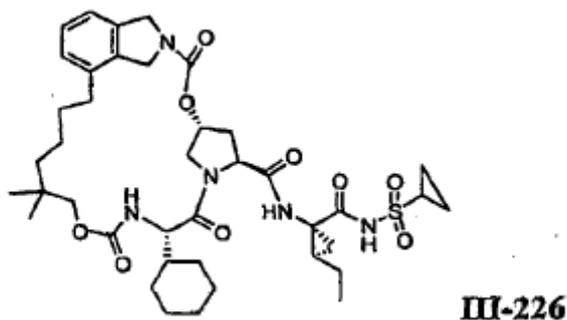
El Ejemplo 39 se preparó usando los procedimientos usados para la Preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 40 y 11 usando el ácido (2*S*)-ciclohexil(((2,2-dimetilhex-5-en-1-il)oxi)carbonil)amino)acético de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl)amino]carbonil]-2-vinilciclopropanaminio de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 7,26 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,99-6,02 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 5,29-5,34 (m, 2H), 5,11-5,14 (m, 1H), 4,79-4,81 (m, 2H), 4,64-4,72 (m, 3H), 4,56 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,36-4,40 (m, 2H); 4,18 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 5,5 Hz, 0,5H), 3,91-3,94 (dd, J = 11,5; 3,5 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,95-2,97 (m, 1H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,16-2,35 (m, 5H), 1,65-1,82 (m, 8H) y 0,85-1,43 (m, 17H). EMBR (IEN) *m/z* 780,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; calculado para C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 780,9].

15

## EJEMPLO 40

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-Ciclohexil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[ciclopropilsulfonyl)amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaclohenicosin-7-carboxamida (III-226)

20



25

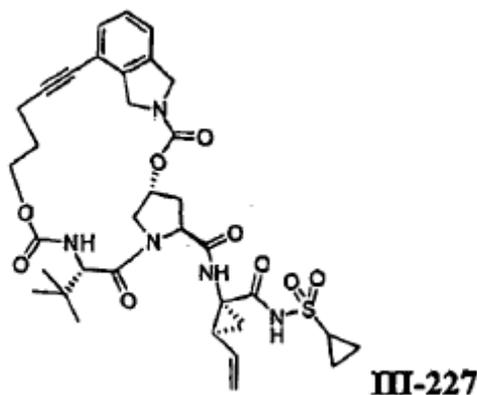
El Ejemplo 40 se preparó a partir del Ejemplo 39 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 10,13 (s, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,40 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,67-4,76 (m, 2H), 4,55 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,29-4,39 (m, 2H), 4,16 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,82-3,85 (dd, J = 11,5; 3,5 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 2H), 1,73-1,76 (m, 5H) y 0,79 (s ancho, 2H). EMBR (IEN) *m/z* 784,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; calculado para C<sub>40</sub>H<sub>57</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 784,4].

30

## EJEMPLO 41

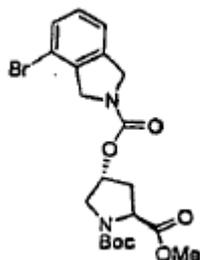
(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-((ciclopropilsulfonyl)amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-17,18-dihidro-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-227)

5



Etapas 1: 2-metil-(2*S*,4*R*)-4-(((4-Bromo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo

10

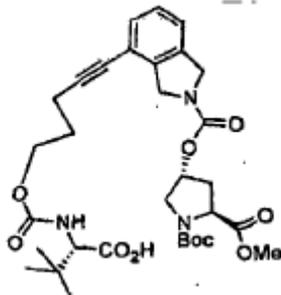


El 2-metil-(2*S*,4*R*)-4-(((4-bromo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 5 usando 4-bromoisoindolina en lugar de 4-vinilisoindolina. EMBR (IEN)  $m/z$  370,2 [(M-Boc+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 370,3].

15

Etapas 2: *N*-(((5-[2-(((3*R*,5*S*)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il]oxi)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]pent-4-in-1-il]oxi)carbonil]-3-metil-L-valina

20

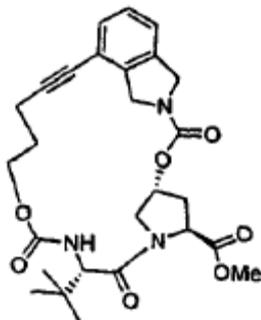


Se purgó con nitrógeno una solución de 2-metil-(2*S*,4*R*)-4-(((4-bromo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonil]oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (100 mg, 0,21 mmol) y 3-metil-*N*-(((pent-4-in-1-iloxi)carbonil]-L-valina (103 mg, 0,43 mmol) en THF (1 ml) y pirrolidina (1 ml). Se añadieron yoduro de cobre (4 mg, 0,02 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25 mg, 0,02 mmol) y se calentó la mezcla de reacción durante 30 min a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. Se vertió la mezcla resultante en solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc, se separó la capa orgánica y se lavó dos veces con solución de ácido cítrico al 10 %, luego con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:1) y se

25

concentró, dando *N*-[({5-[2-({(3*R*,5*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il]oxi)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]pent-4-in-1-il]oxi)carbonil]-3-metil-L-valina (131 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite incoloro. EMBR (IEN) *m/z* 530,5 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: 530,6].

- 5 Etapa 3: (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-3,9,12-trioxo-17,18-didehidro-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de metilo



- 10 Se saturó con gas de HCl una solución de *N*-[({5-[2-({(3*R*,5*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il]oxi)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]pent-4-in-1-il]oxi)carbonil]-3-metil-L-valina (131 mg, 0,21 mmol) en DCM, y se agitó durante 30 min. El aminoácido resultante, *N*-[({5-[2-({(3*R*,5*S*)-5-(metoxicarbonil)pirrolidinio-3-il]oxi)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]pent-4-in-1-il]oxi)carbonil]-3-metil-L-valina, se obtuvo mediante la eliminación del disolvente.

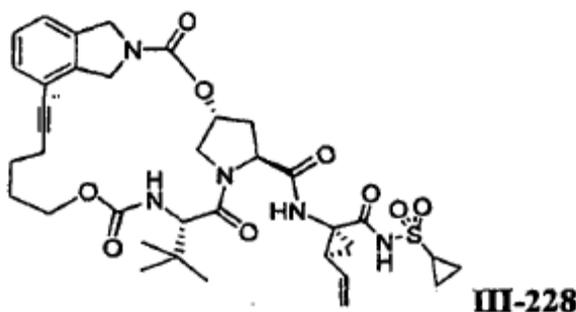
- 15 A una solución de esta amina en bruto (120 mg, 0,21 mmol) y Et<sub>3</sub>N (86 mg, 0,85 mmol) en 5 ml de DCM, se añadieron HATU (81 mg, 0,21 mmol) y DMAP (1 mg, 0,008 mmol). Se agitó la solución resultante durante 2 h a 25 °C, y luego se evaporó el disolvente. Se repartió el producto en bruto entre ácido cítrico acuoso al 10 % y EtOAc, se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta obtener un aceite. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc del 10 al 70 % en hexanos) y se concentró, dando metil-(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-butil-3,9,12-trioxo-17,18-didehidro-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriaza-cicloicosin-7-carboxilato (47 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un aceite incoloro. EMBR (IEN) *m/z* 512,5 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 512,6].

- 25 Etapa 4: (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-17,18-didehidro-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-227)

- 30 El Ejemplo 41 se preparó a partir de metil-(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-butil-3,9,12-trioxo-17,18-didehidro-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxilato de acuerdo con los procedimientos dados en la preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 10 y 11, usando cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil)-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,25-7,17 (m, 3H), 7,09 (s ancho, 1H), 5,80-5,71 (m, 1H), 5,45 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,23 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,82 (m, 3H), 4,69-4,44 (m, 3H), 4,38 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,81 (dd, *J* = 11,2; 2,8 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H) 1,94 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H) 1,83-1,75 (m, 1H), 1,46 (td, *J* = 5,9; 3,3 Hz, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,06 (s, 9H) y 1,02 (m, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 710,4 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 710,8].

## EJEMPLO 42

5 (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-18,19-dihidro-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-decahidro-1*H*,5*H*-2,23:15,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-228)

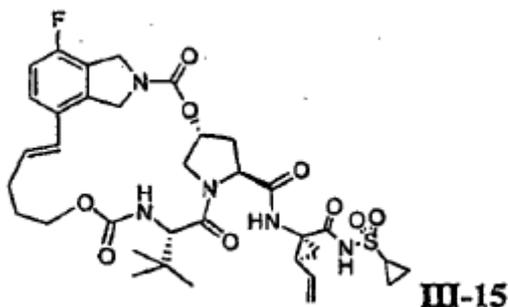


10 El Ejemplo 42 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 41, a excepción del uso de *N*-[(hex-5-in-1-iloxi)carbonil]-3-metil-L-valina en lugar de 3-metil-*N*-[(pent-4-in-1-iloxi)carbonil]-L-valina de la Etapa 1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm) δ 7,95 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,10-4,92 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,57-4,40 (m, 4H), 4,26 (m, 1H), 4,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,59-1,42 (m, 4H), 1,21 (m, 2H), 0,97 (s, 9H) y 0,79-0,58 (m, 4H). EMBR (IEN) *m/z* 724,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 724,8].

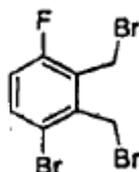
15

## EJEMPLO 43

20 (5*R*,7*S*,10*S*,17*E*)-10-*tert*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclo-propil)-21-fluoro-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-15)



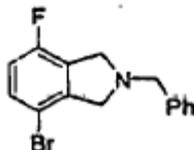
25 Etapa 1: 1-Bromo-2,3-bis(bromometil)-4-fluorobenceno



30 Se disolvió 6-bromo-3-fluoro-*o*-xileno (5,00 g, 24,6 mmol) en 75 ml de tetracloruro de carbono. Se añadieron *N*-bromosuccinimida (8,76 g, 49,2 mmol) y peróxido de benzoilo (0,089 g, 0,37 mmol), y se sometió la suspensión blanca resultante a reflujo durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción, y se concentró el filtrado hasta obtener una suspensión oleosa. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con hexanos) y se concentró, dando 1-bromo-2,3-bis(bromometil)-4-fluorobenceno (8,40 g, rendimiento del 94 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,55 (dd, J = 8,9; 5,2 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,9 Hz,

1H), 4,78 (s, 3H) y 4,67 (s, 3H).

Etapa 2: 2-Bencil-4-bromo-7-fluoroisindolina



5

A una mezcla de 1-bromo-2,3-bis(bromometil)-4-fluorobenceno (7,59 g, 21,0 mmol) y bicarbonato de potasio (5,26 g, 52,6 mmol) en 800 ml de CH<sub>3</sub>CN, se añadió bencilamina (2,25 g, 21,0 mmol). Se sometió la suspensión resultante a reflujo durante 8 h, y luego se agitó a 25 °C durante 18 h. Se filtró la mezcla, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, DCM del 10 al 60 % en hexanos) y se concentró, dando 2-bencil-4-bromo-7-fluoroisindolina (3,00 g, rendimiento del 46 %) en forma de aceite incoloro. EMBR (IEN)  $m/z$  306,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NBrF: 306,2].

10

Etapa 3: (5R,7S,10S,17E)-10-terc-Butil-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)amino)carbonil)-2-vinilciclopropil)-21-fluoro-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-decahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-15)

15

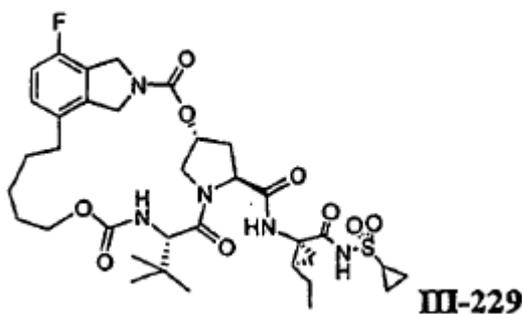
El Ejemplo 43 se preparó a partir de 2-bencil-4-bromo-7-fluoroisindolina usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapas 3-6, y la preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 y 11, usando la 3-metil-N-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-L-valina de la Etapa 7 y el cloruro de (1R,2S)-1-((ciclopropil-sulfonil)amino)carbonil)-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 9,86 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,91 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,99-5,90 (m, 1H), 5,78-5,64 (m, 1H), 5,43 (m, 2H), 5,25 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,67 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,39-4,31 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 2H) 2,30-2,21 (m, 2H), 2,15 (m, 1 45H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,44 (dd, J = 9,7; 5,8 Hz, 1H), 1,31 (m, 2H), y 1,08 (m, 11H). EMBR (IEN)  $m/z$  730,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 730,8].

25

EJEMPLO 44

(5R,7S,10S)-10-terc-Butil-N-((1R,2R)-1-((cicloprosulfonyl)amino)carbonil)-2-etilciclopropil)-21-fluoro-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5H-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-229)

30



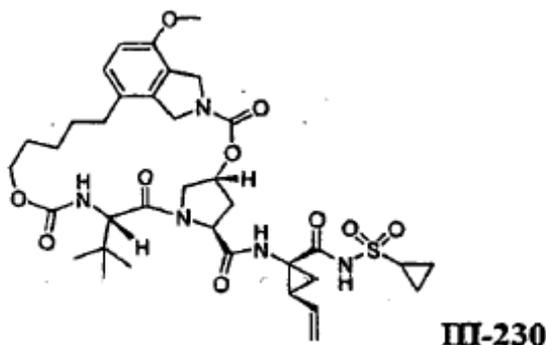
35

El Ejemplo 44 se preparó a partir del Ejemplo 43 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 9,88 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,37 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,47-4,23 (m, 4H), 3,80-3,73 (m, 2H), 2,99-2,81 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 3H), 1,82-1,62 (m, 9H), 1,59-1,52 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 5H), 1,04 (s, 9H), y 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  734,4 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 734,8].

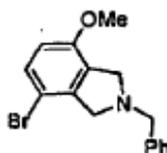
40

## EJEMPLO 45

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-21-metoxi-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahidro-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-230)

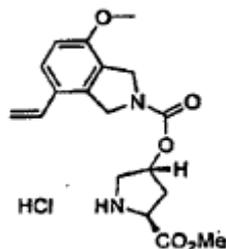


Etapa 1: 2-Bencil-4-bromo-7-metoxi-isoindolina



A una solución de 1-bromo-2,3-bis(bromometil)-4-metoxibenceno de metilo (preparada como se describe en *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6374, a partir de 1-bromo-4-metoxi-2,3-dimetilbenceno disponible en el mercado) en CH<sub>3</sub>CN (0,1 M), se añadieron 2,5 eq. de KHCO<sub>3</sub> y se calentó la mezcla hasta 60 °C. A continuación, se añadió 1 eq. de bencilamina en CH<sub>3</sub>CN (0,9 M) en minutos, y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, se filtró sobre celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 5 % en éter de petróleo, a continuación, al 10 %), produciendo el compuesto del título (55 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 3,77 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 6,60 (d, J = 8,6, 1H), y 7,22-7,46 (m, 6H). EM (EN<sup>+</sup>) *m/z* 318, 320 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Cloruro de (3*R*,5*S*)-5-(metoxicarbonyl)pirrolidin-3-il-4-metoxi-7-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato



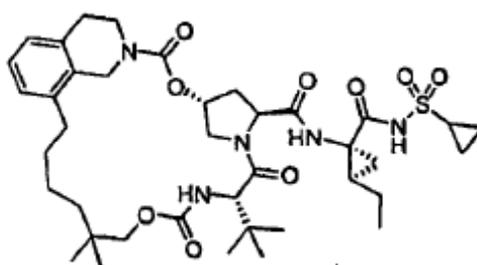
Se preparó (2*S*,4*R*)-4-[[4-metoxi-7-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonyl]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil-2-metilo a partir de 2-bencil-4-bromo-7-metoxi-isoindolina usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapas 3-5, y se convirtió en clorhidrato de (3*R*,5*S*)-5-(metoxicarbonyl)pirrolidin-3-il-4-metoxi-7-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato usando el siguiente procedimiento. A una solución de (2*S*,4*R*)-4-[[4-metoxi-7-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)carbonyl]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil-2-metilo en CH<sub>3</sub>OH (0,06 M) enfriada hasta 0 °C, se añadió cloruro de acetilo (70 eq.). Se agitó la mezcla resultante a 5 °C durante 4 h y luego se concentró al vacío a 0 °C, produciendo el producto en bruto, que se usó directamente sin mayor purificación. EM (EN<sup>+</sup>) *m/z* 347 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-21-metoxi-3,9,12-trioxi-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-dodecahido-5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloicosin-7-carboxamida (III-230)

- 5 El Ejemplo 45 se preparó a partir de clorhidrato de (3*R*,5*S*)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il-4-metoxi-7-vinil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato usando los procedimientos descritos en la preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7 a 11, usando la 3-metil-*N*-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-*L*-valina de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclo-propilaminio de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)
- 10 δ 10,46 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,63-5,54 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,22 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 10,7 Hz, 6,8 Hz, 1H), 4,23-4,18 (m, 2H), 4,12-4,10 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75-3,71 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,50 (oscurecido por DMSO residual, 1H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,71-1,69 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 3H), 1,37-1,22 (m, 3H), 1,10-1,07 (m, 2H), 1,05-1,02 (m, 2H), y 1,00-0,86 (m, 9H). EMBR (IEN) *m/z* 744 [(M+H)<sup>+</sup>]; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>S: 744,3].
- 15

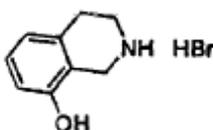
#### EJEMPLO 46

20 (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-etilciclopropil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxi-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahido-1*H*,5*H*-2,23-etano-5,8-metano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-231)



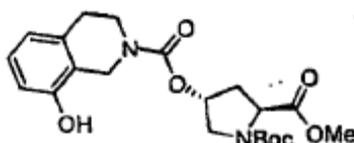
III-231

25 Etapa 1: Bromhidrato de 8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:



- 30 Se calentó una mezcla de clorhidrato de 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina [*Tetrahedron Letters*, 1991, 32(17), 1965] (3,0 g 15,0 mmol) y 45 ml de HBr acuoso al 48 % durante 18 h a 120 °C. Se filtró y secó la suspensión marrón resultante, proporcionando bromhidrato de 8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,8 g, rendimiento del 81 %). EMBR (IEN) *m/z* 150,1 [(M+H)<sup>+</sup>]; calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO: 150,2].

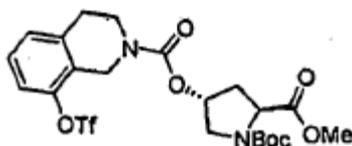
35 Etapa 2: (2*S*,4*R*)-4-[(8-Hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo:



- 40 Se añadió carbonildiimidazol (0,176 g, 1,086 mmol) a una solución agitada a temperatura ambiente de DMF (5 ml) y metiléster de *N*-Boc-*trans*-4-hidroxi-*L*-prolina (0,21 g, 0,87 mmol) y se agitó la mezcla durante 45 min. Se añadieron 8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,20 g, 0,87 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,18 g, 1,74 mmol), y se calentó la solución resultante hasta 50 °C durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, obteniéndose un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc del 10 al 80 % en hexanos), dando

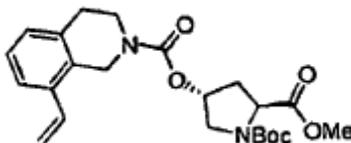
(2*S*,4*R*)-4-[[[8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (0,25 g, 0,60 mmol, rendimiento del 69 %) en forma de una espuma incolora, tras la evaporación del disolvente. EMBR (IEN)  $m/z$  321,3 [(M-Boc)<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 321,4].

- 5 Etapas 3: (2*S*,4*R*)-4-[[[8-[[[Trifluorometil]sulfonil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo:



- 10 Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,76 g, 6,24 mmol) a una mezcla agitada a 0 °C de (2*S*,4*R*)-4-[[[8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (1,81 g, 4,30 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,31 g, 12,90 mmol) en DCM (20 ml), y se agitó durante 18 h. Se vertió la mezcla resultante en solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo en diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución de ácido cítrico al 10 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, obteniéndose un aceite de color rojo. Se purificó el aceite mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc del 10 al 70 % en hexanos), dando un aceite de color amarillo, (2*S*,4*R*)-4-[[[8-[[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (1,65 g, rendimiento del 69,4 %). EMBR (IEN)  $m/z$  453,2 [(M-Boc)<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S: 453,4].
- 15

- 20 Etapas 4: (2*S*,4*R*)-4-[[[8-Vinil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo:



- 25 Se purgó con nitrógeno durante 10 min una solución de (2*S*,4*R*)-4-[[[8-[[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (1,54 g, 3,15 mmol), tri-*n*-butilvinilestaño (1,10 g, 1,46 mmol) y cloruro de litio (0,40 g, 9,45 mmol) en 25 ml de DMF. A continuación, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,22 g, 0,32 mmol), y se agitó la mezcla a 25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se repartió la mezcla entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se separó la capa orgánica y se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, obteniéndose un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente, EtOAc del 10 al 65 % en hexanos), dando un aceite incoloro, (2*S*,4*R*)-4-[[[8-vinil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (1,00 g, rendimiento del 74 %). EMBR (IEN)  $m/z$  453,2 [(M+Na)<sup>+</sup>]; calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na: 453,5].
- 30
- 35

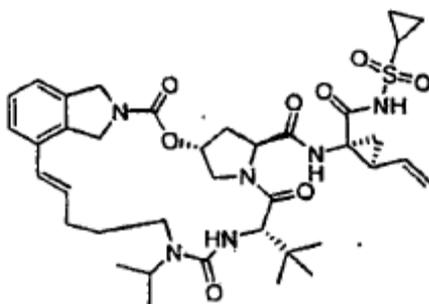
Etapas 5: (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-2-etilciclo-propil)-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23-etano-5,8-metano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-231)

- 40 El Ejemplo 46 se preparó a partir de (2*S*,4*R*)-4-[[[8-vinil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]oxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapas 6, seguidos de la preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7 a 11. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 9,02 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,68 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,60-4,31 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,11-3,94 (m, 2H), 3,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,11 (td, 1H), 1,60-1,52 (m, 3H), 1,51 (m, 4H), 1,32 (m, 3H), 1,24 (m, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,93 (s, 3H) y 0,82 (s, 3H). EMBR (IEN)  $m/z$  772,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; calculado para C<sub>39</sub>H<sub>58</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 773,0].
- 45

## EJEMPLO 47

(5*R*,7*S*,10*S*,17*E*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-13-isopropil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-1*H*,5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,2,8,11,13-benzoxatetraazacicloicosin-7-carboxamida (III-232)

5



III-232

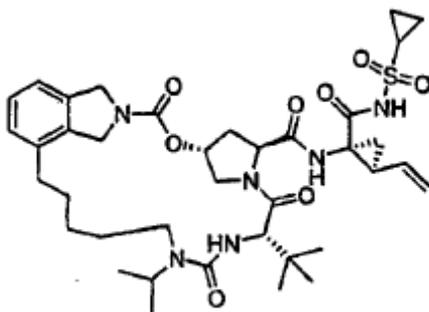
El Ejemplo 47 se preparó usando los procedimientos usados para la preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 y 11 usando la *N*-[[isopropil(pent-4-en-1-il)amino]carbonil]-3-metil-L-valina de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 10,48 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,35-6,27 (m, 1H), 6,68-5,57 (m, 1H), 5,25-5,18 (m, 2H), 5,09 (dd, J = 12,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,68-4,57 (m, 3H), 4,30-4,24 (m, 3H), 4,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,70 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,38-3,27 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,37-1,99 (m, 5H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,70 (dd, J<sub>1</sub> = 9,6 Hz, J<sub>2</sub> = 4,0 Hz, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,47 (dd, J<sub>1</sub> = 9,6 Hz, J<sub>2</sub> = 4,0 Hz, 1H), 1,20-1,13 (m, 6H) y 1,07-0,98 (m, 13H). EMBR (IEN) *m/z* 753 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>25</sub>H<sub>53</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 753,4].

15

## EJEMPLO 48

20

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-13-isopropil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,2,8,11,13-benzoxatetraazacicloicosin-7-carboxamida (III-233)



III-233

25

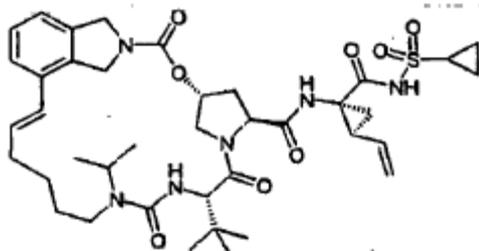
El Ejemplo 48 se preparó usando los procedimientos usados para la preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7 a 11, usando la *N*-[[isopropil(pent-4-en-1-il)amino]carbonil]-3-metil-L-valina de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 10,50 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 5,68-5,59 (m, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,22 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,11-5,08 (m, 2H), 4,73-4,54 (m, 5H), 4,33 (dd, J<sub>1</sub> = 10,9 Hz, J<sub>2</sub> = 6,6 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 9,4 Hz, 2), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,70 (dd, J<sub>1</sub> = 7,9 Hz, J<sub>2</sub> = 5,2 Hz, 1H), 1,58-1,45 (m, 3H), 1,39-1,36 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 1H), 1,16-1,10 (m, 6H), 1,09-1,01 (m, 4H) y 0,98 (s, 9H). EMBR (IEN) *m/z* 755 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 755,4].

30

35

## EJEMPLO 49

5 (5*R*,7*S*,10*S*,18*E*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclo-propil)-13-isopropil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,2,8,11,13-benzoxatetraazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-234)

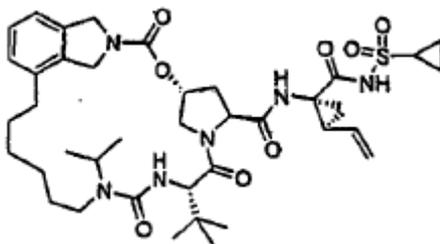


III-234

10 El Ejemplo 49 se preparó usando los procedimientos usados para la preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 y 11, usando la *N*-[[hex-5-en-1-il(isopropil)amino]carbonil]-3-metil-L-valina de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 10,55 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 6,36 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,72-5,63 (m, 1H), 5,30-5,21 (m, 3H), 5,09 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,70-4,57 (m, 4H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,1; 6,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,97-3,84 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,17-2,02 (m, 3H), 1,69 (dd, J = 8,08; 5,2 Hz, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,48-1,39 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,11-1,02 (m, 3H) y 0,99 (s, 9H). EMBR (IEN) *m/z* 767 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 767,4].

## EJEMPLO 50

20 (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-13-isopropil-3,9,12-trioxo-1,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-tetradecahidro-5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,2,8,11,13-benzoxatetraazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-235)

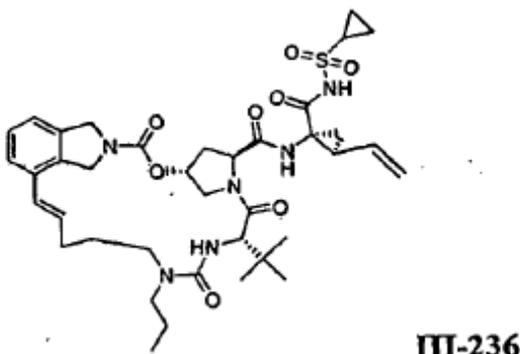


III-235

25 El Ejemplo 50 se preparó usando los procedimientos usados para la preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7 a 11, usando la *N*-[[hex-5-en-1-il(isopropil)amino]carbonil]-3-metil-L-valina de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMNA de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO + TFA, ppm) δ 10,52 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,7-5,59 (m, 1H), 5,26-5,16 (m, 3H), 5,02 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,62-4,48 (m, 4H), 4,28 (m, 2H), 4,08 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,89-3,76 (m, 2H), 3,42-3,31 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,6-2,29 (m, 5H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,52-1,16 (m, 6H) y 1,13-0,95 (m, 19H). EMBR (IEN) *m/z* 769 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 769,4].

## EJEMPLO 51

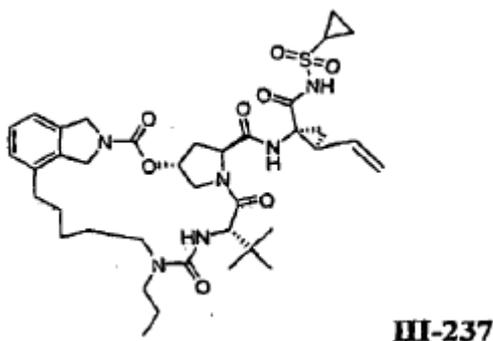
5 (5*R*,7*S*,10*S*,17*E*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-13-propil-6,7,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-1*H*,5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,2,8,11,13-benzoxatetraazacicloicosin-7-carboxamida (III-236)



10 El Ejemplo 51 se preparó usando los procedimientos usados para la preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7, 8, 10 y 11, usando la 3-metil-*N*-[[pent-4-en-1-il(propil)amino]carbonil]-*L*-valina de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 10,50 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 20,0 Hz, 1H), 6,31 (dd, J<sub>1</sub> = 20 Hz, J<sub>2</sub> = 5,6 Hz, 1H), 5,67-5,56 (m, 1H), 5,25-5,20 (m, 2H), 5,09 (dd, J = 15,0 Hz, 1H), 4,97-4,83 (m, 4H), 4,67-4,55 (m, 4H), 4,43-4,37 (m, 2H), 4,14 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,68 (dd, J<sub>1</sub> = 12,0 Hz, J<sub>2</sub> = 4,0 Hz, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,23-3,05 (m, 3H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,34-1,97 (m, 4H), 1,85-1,52 (m, 4H), 1,38-1,33 (m, 1H), 1,09-0,97 (m, 12H) y 0,98 (t, J = 10,0 Hz, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 753 [(M+H)<sup>+</sup>]; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 753,4].

## EJEMPLO 52

20 (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*terc*-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropil)-3,9,12-trioxo-13-propil-6,7,9,10,11,12,13,14,15,16,18-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,22:5,8-dimetano-4,2,8,11,13-benzoxatetraazacicloicosin-7-carboxamida (III-237)



25 El Ejemplo 52 se preparó usando los procedimientos usados para la preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapas 7 a 11, usando la 3-metil-*N*-[[pent-4-en-1-il(propil)amino]carbonil]-*L*-valina de la Etapa 7 y el cloruro de (1*R*,2*S*)-1-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil)-2-vinilciclopropanamino de la Etapa 11. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 10,51 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 5,20-5,10 (m, 1H), 5,38 (s ancho, 1H), 5,25 (d, J = 13 Hz, 1H), 5,05-5,12 (m, 2H), 4,52-4,68 (m, 4H), 4,34 (dd, J<sub>1</sub> = 14 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,74 (dd, J<sub>1</sub> = 12 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,11 (t, J = 12 Hz, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 5H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,24-1,12 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 4H), 0,88 (s, 9H) y 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 755 [(M+H)<sup>+</sup>]; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 755,4].

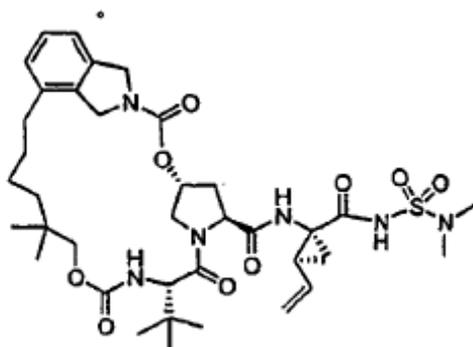
30

35

## EJEMPLO 53

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-(((dimetilamio)sulfonyl)amino)carbonil]-2-vinilciclopropil]-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-238)

5



III-238

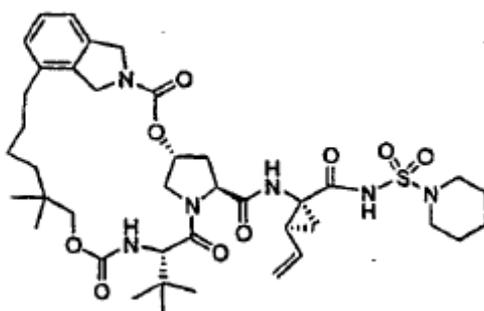
A una solución de ácido (5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxílico (preparación alternativa del Ejemplo 13, Etapa 10) (200 mg, 0,306 mmol), *N,N*-dimetilsulfamida (TCI Industries, 152 mg, 1,226 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,532 mmol) y DMAP (150 mg, 1,226 mmol) en DMF (6 ml), se añadió DBU (0,208 ml, 1,379 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió HATU (128 mg, 0,337 mmol), y se agitó la mezcla durante 18 h. Se añadió más HATU (40 mg, 0,150 mmol) y se agitó la reacción durante 24 h más. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía de fase inversa, dando el Ejemplo 53 (130 mg) en forma de una espuma blanca. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 9,77 (s, 1H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,57 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 0,7 y 17,2 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 1,5 y 10,3 Hz, 1H), 4,72 (c, J = 14,7 Hz, 2H), 4,3-4,6 (m, 6H), 4,18 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 3,4 y 11,7 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,90 (s, 6H), 2,70-1,70 (m, 6H), 1,60-1,20 (m, 5H), 1,30 (m, 1H), 1,05 (m, 9H), 0,96 (s, 3H), y 0,79 (s, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 759,6 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>55</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S: 759,4].

20

## EJEMPLO 54

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-*tert*-Butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-((piperidin-1-ilsulfonyl)amino)carbonil]-2-vinilciclopropil)-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazaciclohenicosin-7-carboxamida (III-239)

25



III-239

El Ejemplo 54 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 53, a excepción del uso de piperidin-1-sulfonamida [*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, (13), 837] en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 9,72 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,50 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,22 (dd, J = 0,7 y 17,2 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 1,5 y 10,3 Hz, 1H), 4,72 (c, J = 14,7 Hz, 2H), 4,6-4,3 (m, 6H), 4,18 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 3,4 y 11,7 Hz, 1H), 3,40-3,20 (m, 5H), 2,60-2,20 (m, 4H), 1,60-1,10 (m, 14H), 1,40 (m, 9H), 0,96 (s, 3H) y 0,79 (s, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 799,6 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S: 799,4].

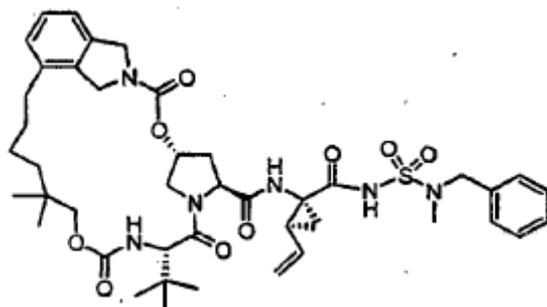
30

35

## EJEMPLO 55

(5*R*,7*S*,10*S*)-*N*-{[(1*R*,2*S*)-1-[[[Bencil(metil)amino]sulfonil]amino]carbonil]-2-vinilciclopropil}-10-*terc*-butil-15,15-dimetil-3,9,12-trioxo-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-dodecahidro-1*H*,5*H*-2,23:5,8-dimetano-4,13,2,8,11-benzodioxatriazacicloheicosin-7-carboxamida (III-240)

5

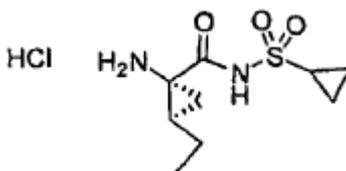


III-240

El Ejemplo 55 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 53, a excepción del uso de *N*-bencil-*N*-metilsulfamida [J. Med. Chem., 1967, 10(4), 636] en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 9,95 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,56 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,26 (dd, J = 0,9 y 17,3 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 1,2 y 10,2 Hz, 1H), 4,71 (c, J = 14,8 Hz, 2H), 4,6-4,1 (m, 6H), 4,18 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 3,4 y 11,7 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,48 (m, 3H), 1,30 (m, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,03 (m, 9H), 0,96 (s, 3H) y 0,79 (s, 3H). EMBR (IEN) *m/z* 835,6 [(M+H)<sup>+</sup>]; calculado para C<sub>43</sub>H<sub>59</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S: 835,4.

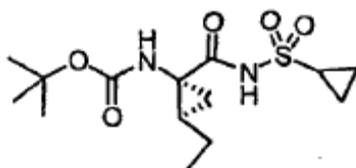
15

Preparación alternativa de clorhidrato de (1*R*,2*R*)-1-amino-*N*-(ciclopropilsulfonil)-2-etilciclopropanocarboxamida:



20

Etapla 1: ((1*R*,2*R*)-1-[[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-2-etilciclopropil)carbamato de *terc*-butilo:



25

Se cargó un recipiente de hidrogenación con una suspensión en metanol (1000 ml) de ((1*R*,2*S*)-1-[[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-2-vinilciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (164 g, 0,50 mol) (Wang *et al.*, US 6.995.174) y Ru/C al 5 % (seco, 7,5 % en peso, 12,4 g) y se hizo sedimentar con agitación. Se colocó el recipiente en atmósfera de nitrógeno (137,89 kPa, 20 psig) y se ventiló a presión atmosférica tres veces, eliminando el oxígeno residual. A continuación, se colocó el recipiente en atmósfera de hidrógeno (344,73 kPa, 50 psig). Tras 20 horas, se ventiló el recipiente a presión atmosférica. Luego, se sacó la suspensión de reacción de la reacción y se filtró a través solka Flok (34 gramos, peso húmedo/100 ml de metanol), produciendo una solución transparente de color marrón claro. Se lavó la celulosa solka Flok con metanol (200 ml x 2). Se concentraron las soluciones de metanol combinadas a presión reducida, proporcionando el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco (153 g). Se suspendió el producto en bruto en acetato de etilo (800 ml), se calentó hasta 40 °C y se maceró durante 30 minutos. A continuación, se sembró la solución, se maceró durante 30 minutos, y se añadió heptano (500 ml) mediante un embudo de adición durante 30 minutos. Se enfrió el sólido parcialmente cristalizado hasta la temperatura ambiente y se maceró durante una noche, tras lo que se añadió más heptano (500 ml). Tras una hora, se añadió más heptano (250 ml) mediante un embudo de adición, y se dejó macerar la suspensión blanca durante una hora. Se filtró la solución y se lavó el sólido con heptano/EtOAc (500 ml, 4:1) y se secó a presión reducida, dando ((1*R*,2*R*)-1-[[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-2-etilciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (125,9 g).

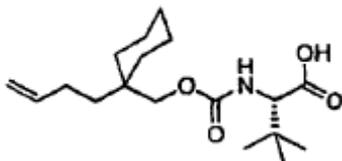
40

Etapa 2: Clorhidrato de (1*R*,2*R*)-1-amino-*N*-(ciclopropilsulfonil)-2-etilciclopropanocarboxamida:

Se enfrió hasta 0 °C una solución del producto de la Etapa 1 anterior (92 g, 0,28 mol) en DCM (1200 ml), y se burbujeó HCl a través de la solución durante 10 min, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 min y se evaporaron las sustancias volátiles. El residuo se destiló azeotrópicamente con DCM (x 3), dando un polvo de color blanquecino (75 g). EMBR (M+H)<sup>+</sup> Calcd. = 233; descubierto 233.

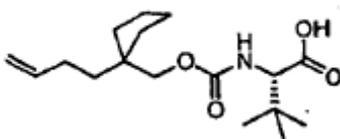
Preparación de *N*-{[(1-but-3-en-1-ilciclohexil)metoxi]carbonil}-3-metil-L-valina:

10



La *N*-{[(1-but-3-en-1-ilciclohexil)metoxi]carbonil}-3-metil-L-valina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la *N*-{[(2,2-dimetilhex-5-enil)oxi]carbonil}-3-metil-L-valina usando ciclohexanocarboxilato de metilo en lugar del isobutirato de etilo de la Etapa 1, EMBR (IEN) *m/z* 326,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>: 326,2].

15

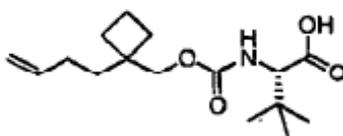
Preparación de *N*-{[(1-but-3-en-1-ilciclopentil)metoxi]carbonil}-3-metil-L-valina:

20

La *N*-{[(1-but-3-en-1-ilciclopentil)metoxi]carbonil}-3-metil-L-valina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la *N*-{[(2,2-dimetilhex-5-enil)oxi]carbonil}-3-metil-L-valina, usando ciclopentanocarboxilato de metilo en lugar del isobutirato de etilo de la Etapa 1, EMBR (IEN) *m/z* 312,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>: 312,2].

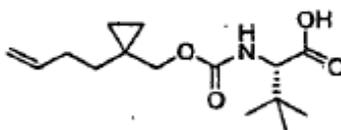
Preparación de *N*-{[(1-but-3-en-1-ilciclobutil)metoxi]carbonil}-3-metil-L-valina:

25

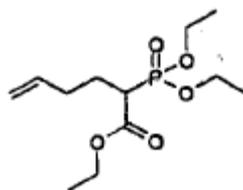


La *N*-{[(1-but-3-en-1-ilciclobutil)metoxi]carbonil}-3-metil-L-valina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la *N*-{[(2,2-dimetilhex-5-enil)oxi]carbonil}-3-metil-L-valina, usando ciclobutanocarboxilato de etilo en lugar del isobutirato de etilo de la Etapa 1, EMBR (IEN) *m/z* 298,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: 298,2].

30

Preparación de *N*-{[(1-but-3-en-1-ilciclopropil)metoxi]carbonil}-3-metil-L-valina:

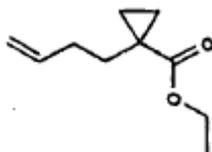
35

Etapa 1: 2-(Dietoxifosforil)hex-5-enoato de etilo:

- 5 A una suspensión agitada de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 9,37 g, 234 mmol) en THF seco (100 ml), a 22 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (26,5 ml, 134 mmol). Se agitó durante 30 minutos, se añadió esta reacción gota a gota a 4-bromo-1-buteno (24,4 ml, 241 mmol), luego se sometió a reflujo a 80 °C durante 5 horas. Se inactivó a 22 °C con NH<sub>4</sub>Cl acuoso 1 N (40 ml), y luego se concentró la reacción. Se diluyó el residuo con agua (200 ml) y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Se lavó la capa de éter
- 10 combinada con agua (70 ml) y salmuera (70 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida sobre 120 g de gel de sílice 60, eluyendo con EtOAc al 20-90 %/ Hexano, dando el compuesto del título (17,5 g, 47,1 %). EMBR (IEN) *m/z* 279,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>P: 279,1].

Etapa 2: 1-But-3-en-1-ilciclopropanocarboxilato de etilo:

15



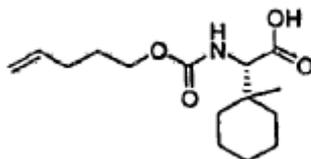
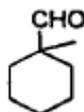
- A una suspensión agitada de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,02 g, 75,5 mmol) en benceno seco (100 ml), a 22 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota 2-(dietoxifosforil)hex-5-enoato de etilo con EtOH anhidro (0,044 ml, 0,76 mmol) durante 30 minutos. Se agitó esta reacción durante 30 minutos, se enfrió hasta 0 °C y se conectó a un condensador de hielo seco/acetona, se añadió óxido de etileno con una cánula (12,7 g, 289,3 mmol), luego se sometió a reflujo a 50 °C durante 5 horas. Se inactivó a 22 °C con NH<sub>4</sub>Cl 1 N acuoso (100 ml), y se extrajo la solución de reacción con Et<sub>2</sub>O (3 x 200 ml). Se lavaron las capas de Et<sub>2</sub>O combinadas con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), agua (70 ml) y salmuera (70 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se
- 20 concentraron. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida sobre 120 g de gel de sílice 60, eluyendo con EtOAc el 20-100 %/Hexano, dando el producto del título (5,07 g, 48 %). EMBR (IEN) *m/z* 169,2 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>: 169,1].

Etapa 3: N-[[1-(1-But-3-en-1-ilciclopropil)metoxi]carbonil]-3-metil-L-valina:

30

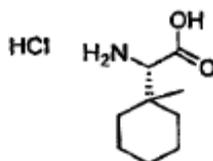
La N-[[1-(1-but-3-en-1-ilciclopropil)metoxi]carbonil]-3-metil-L-valina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la N-[[2,2-dimetilhex-5-enil]oxi]carbonil]-3-metil-L-valina (Etapas 2 y 3), usando 1-but-3-en-1-ilciclopropanocarboxilato de etilo en lugar de 2,2-dimetilhex-5-enoato de etilo de la Etapa 2, EMBR (IEN) *m/z* 284,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>: 284,2].

35

Preparación de ácido (2S)-(1-metilciclohexil)[(pent-4-en-1-iloxi)carbonil]amino}acético:Etapa 1: 1-Metilciclohexanocarboxaldehído:

5 A una solución de ciclohexanocarboxaldehído (10,8 ml, 89,15 mmol) en DCM (500 ml) enfriada hasta 0 °C, se añadió *tert*-butóxido de potasio (13,0 g, 115,9 mmol) y yoduro de metilo (16,65 ml, 267,5 mmol). Tras 30 min a esta temperatura, se calentó la mezcla hasta la TA y se siguió agitando durante 5 h más. A continuación, se vertió la reacción en salmuera y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se eliminó despacio el disolvente al vacío, produciendo 9,4 g (83 %) de 1-metilciclohexanocarboxaldehído en bruto, que tenía una pureza de ~80 % y se usó directamente en la siguiente reacción.

Etapa 2: Clorhidrato de ácido (2*S*)-amino(1-metilciclohexil)acético:



10 Usando el método de Strecker asimétrico de Chakraborty (Chakraborty, T. K., Hussain, K. A., Reddy, G. V.; *Tetrahedron* 51, 33, 1995, 9179-9190), se preparó clorhidrato de ácido (2*S*)-amino(1-metilciclohexil)acético.

15 A una solución de clorhidrato de ácido (2*S*)-amino(1-metilciclohexil)acético (9,3 g, 73,7 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (700 ml), se añadió (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (10,1 g, 73,7 mmol). Tras agitar durante 1 h, se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió trimetilsililcianuro (19,65 ml, 147,4 mmol). A continuación, se calentó la reacción hasta la TA y se agitó durante 2 d. Luego se añadió salmuera y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente al vacío, produciendo 28 g del material sililado en bruto. A continuación, se recogió la mezcla en DCM  
20 (250 ml) y se agitó vigorosamente con HCl 4 N (100 ml) durante 24 h. Después, se lavó la capa orgánica con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se eliminó el disolvente al vacío, produciendo 16 g del material desililado en bruto. A continuación, se basificó la capa acuosa con NaOH concentrado y se extrajo con EtOAc. Después se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente al vacío, produciendo 3,3 g del material en bruto. Se purificó el material en bruto combinado sobre sílice (isco, 120 g, EtOAc al 0-30 %/hex),  
25 produciendo 5,0 g (25 %) de (2*R*)-[[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniletil]amino](1-metilciclohexil)acetonitrilo.

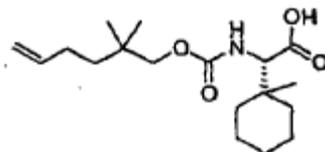
A solución de (2*R*)-[[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniletil]amino](1-metilciclohexil)acetonitrilo (4,8 g, 17,6 mmol) en DCM (100 ml) y MeOH (50 ml) enfriada hasta 0 °C, se añadió tetraacetato de plomo (9,37 g, 21,15 mmol). Tras 30 min, se calentó la reacción hasta la TA y se agitó durante 24 h. Luego se inactivó la mezcla con tampón de fosfato a pH 7 y se agitó  
30 durante 1 h. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración, y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente al vacío. Luego, se recogió el material en bruto en HCl concentrado (100 ml) y se calentó a reflujo durante 48 h. Tras enfriar hasta la TA, se lavó la capa acuosa con Et<sub>2</sub>O 2 veces y DCM 3 veces. A continuación, se eliminó el agua al vacío (1,33 kPa, 10 mmHg a 50 °C), produciendo sal HCl de ácido (2*S*)-amino(1-metilciclohexil)acético (3,35 g, 91 %) en forma de un sólido blanquecino. EMBR (IEN) *m/z* 172,2  
35 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 172,2].

Etapa 3: Ácido (2*S*)-(1-metilciclohexil)[(pent-4-en-1-iloxi)carbonil]amino}acético:

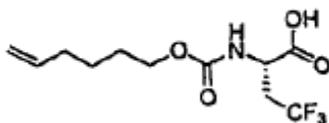
40 El ácido (2*S*)-(1-metilciclohexil)[(pent-4-en-1-iloxi)carbonil]amino}acético se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la 3-metil-*N*-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-L-valina, usando HCL de ácido (2*S*)-amino(1-metilciclohexil)acético en lugar de *t*-butilglicina. EMBR (IEN) *m/z* 347,3 [(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>: 347,2].

Preparación de ácido (2*S*)-[[(2,2-dimetilhex-5-en-1-il)oxi]carbonil]amino}(1-metilciclohexil)acético:

45 El ácido (2*S*)-[[(2,2-dimetilhex-5-en-1-il)oxi]carbonil]amino}(1-metilciclohexil)acético se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la 3-metil-*N*-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-L-valina usando HCl de ácido (2*S*)-amino(1-metilciclohexil)acético y 2,2-dimetilhex-5-en-1-ol. EMBR (IEN) *m/z* 326,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>: 326,2].



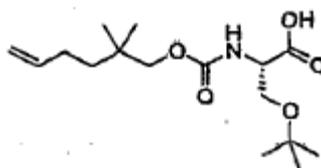
Preparación de ácido (2S)-4,4,4-trifluoro-2-[(hex-5-en-1-iloxi)carbonil]amino}butanoico:



- 5 El ácido (2S)-4,4,4-trifluoro-2-[(hex-5-en-1-iloxi)carbonil]amino}butanoico se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la 3-metil-N-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-L-valina usando ácido (2S)-2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico y 5-hexenol. EMBR (IEN)  $m/z$  284,3 [(M+1)<sup>+</sup>; calculado para C<sup>17</sup>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: 284,1].

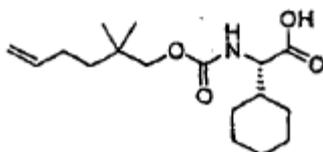
Preparación de O-(terc-butil)-N-[(2,2-dimetilhex-5-en-1-il)oxi]carbonil]-L-serina:

10



- 15 La O-(terc-butil)-N-[(2,2-dimetilhex-5-en-1-il)oxi]carbonil]-L-serina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la 3-metil-N-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-L-valina usando O-(terc-butil)-L-serina y 2,2-dimetilhex-5-en-1-ol. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 5,75-5,86 (m, 1H), 4,90-5,04 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,57-3,90 (m, 4H), 1,98-2,05 (m, 2H), 1,27-1,36 (m, 2H), 1,14 (s, 9H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 1H) y 6,09 (s, 6H).

Preparación de ácido (2S)-ciclohexil([(2,2-dimetilhex-5-en-1-il)oxi]carbonil]amino)acético:

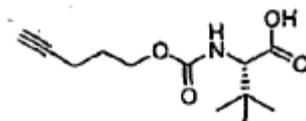


20

25 El ácido (2S)-ciclohexil([(2,2-dimetilhex-5-en-1-il)oxi]carbonil]amino)acético se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la 3-metil-N-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-L-valina usando ácido (2S)-amino(ciclohexil)acético y 2,2-dimetilhex-5-en-1-ol. EMBR (IEN)  $m/z$  312,3 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>: 312,2].

25

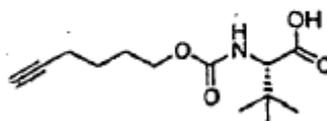
Preparación de 3-metil-N-[(pent-4-in-1-iloxi)carbonil]-L-valina:



- 30 La 3-metil-N-[(pent-4-in-1-iloxi)carbonil]-L-valina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la 3-metil-N-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-L-valina, usando pent-4-in-1-ol en lugar de 4-pentenol. EMBR (IEN)  $m/z$  242,2 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>: 242,1].

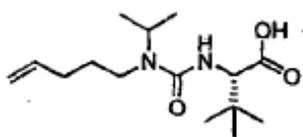
Preparación de N-[(hex-5-in-1-iloxi)carbonil]-3-metil-L-valina:

35

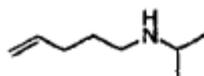


La *N*-[(hex-5-in-1-iloxi)carbonil]-3-metil-L-valina se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la 3-metil-*N*-[(pent-4-eniloxi)carbonil]-L-valina, usando hex-5-in-1-ol en lugar de 4-pentanol. EMBR (IEN)  $m/z$  256,2 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>: 256,1].

5 Preparación de *N*-[isopropil(pent-4-en-1-il)amino]carbonil]-3-metil-L-valina:

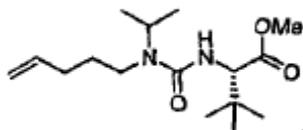


10 Etapa 1: *N*-Isopropilpent-4-en-1-amina:



15 Se añadió 5-bromo-1-penteno (42,3 mmol) a isopropilamina (423 mmol), y se agitó la mezcla a 60 °C durante 48 h a oscuras en un tubo cerrado herméticamente. A continuación, se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida, y se disolvió el residuo en bruto en 50 ml de dietiléter y se lavó dos veces con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente dio *N*-isopropilpent-4-en-1-amina en forma de un aceite de color pardo (40 %) que se usó sin mayor purificación.

20 Etapa 2: *N*-[isopropil(pent-4-en-1-il)amino]carbonil]-3-metil-L-valinato de metilo:

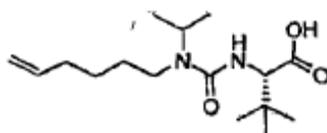


25 A una solución (60 mM) de clorhidrato de metiléster de L-*tert*-leucina y NaHCO<sub>3</sub> (8 eq.) en THF seco, se añadió una solución al 20 % p/p de fosgeno en tolueno (5 eq.) gota a gota a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a esa temperatura durante 30 minutos. A continuación, se separó el sólido por filtración y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se recogió el aceite en bruto de color amarillo resultante en THF seco (0,3 M) y se añadió gota a gota a una solución agitada (0,2 M) de *N*-isopropilpent-4-en-1-amina y TEA (1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Luego, se recogió la mezcla en EtOAc y se lavó dos veces con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo (8) EtOAc (2) usando ninhidrina como colorante. Se obtuvo *N*-[isopropil(pent-4-en-1-il)amino]carbonil]-3-metil-L-valinato de metilo en forma de aceite amarillo claro (43 %).

35 Etapa 3: *N*-[isopropil(pent-4-en-1-il)aminolcarbonil]-3-metil-L-valina

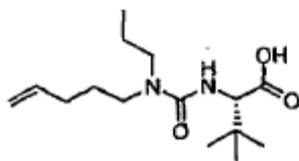
40 A una solución (0,1 M) de *N*-[isopropil(pent-4-en-1-il)amino]carbonil]-3-metil-L-valinato de metilo en una mezcla 1:1 de agua y dioxano, se añadió LiOH (4 eq.) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo en bruto en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua. Se llevó la fase acuosa a pH = 2 y se volvió a extraer con EtOAc. Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporar las sustancias volátiles, se recuperó *N*-[isopropil(pent-4-en-1-il)amino]carbonil]-3-metil-L-valina en forma de un sólido de color pardo (100 %) y se usó sin mayor purificación. EMBR (IEN)  $m/z$  285 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 285,2].

45 Preparación de *N*-[hex-5-en-1-il(isopropil)aminolcarbonil]-3-metil-L-valina:



La *N*-{[hex-5-en-1-il(isopropil)amino]carbonil}-3-metil-L-valina se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la *N*-{[isopropil(pent-4-en-1-il)amino]carbonil}-3-metil-L-valina, usando el 6-bromo-1-hexeno de la Etapa 1, EMBR (IEN)  $m/z$  299 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 299,2].

5 Preparación de 3-metil-*N*-{[pent-4-en-1-il(propil)amino]carbonil}-L-valina:



10 La 3-metil-*N*-{[pent-4-en-1-il(propil)amino]carbonil}-L-valina se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la *N*-{[isopropil(pent-4-en-1-il)amino]carbonil}-3-metil-L-valina, usando la *n*-propilamina de la Etapa 1, EMBR (IEN)  $m/z$  285 [(M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 285,2].

EJEMPLO 56

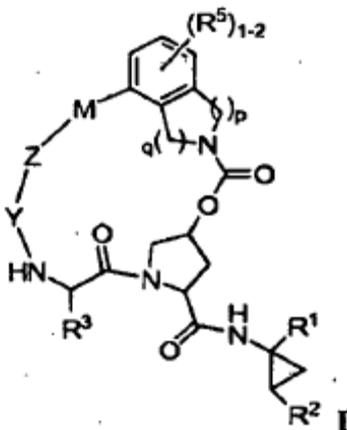
15 Ensayo de fluorescencia con resolución temporal (TRF) de la proteasa NS3 del VHC

El ensayo TRF de la proteasa NS3 se realizó en un volumen final de 100  $\mu$ l en tampón de ensayo que contenía HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol al 15 %, Triton X-100 al 0,15 %, DTT 10 mM y PEG 8000 al 0,1 %. Se preincubó la proteasa NS3 con diversas concentraciones de inhibidores durante 10-30 minutos. El sustrato peptídico para el ensayo fue Ac-C(Eu)-DDMEE-Abu-[COO]-XSAK(QSY7)-NH<sub>2</sub>, donde Eu es un grupo marcado con europio, Abu es ácido 1-aminobutanoico que conecta un enlace éster con ácido 2-hidroxi-propanoico (X). La hidrólisis del péptido por la actividad de la proteasa NS3 provoca la separación del fluoróforo del inhibidor de la fluorescencia, lo que produce un aumento de la fluorescencia. La actividad de la proteasa se inició añadiendo el sustrato peptídico TRF (concentración final de 50-100 nM). La reacción se interrumpió después de 1 hora a temperatura ambiente con 100  $\mu$ l de MES 500 mM, pH 5,5. El producto de fluorescencia se detectó usando un fluorímetro Victor V2 o fluorímetro de fusión (Perkin Elmer Life y Analytical Sciences) con excitación a 340 nm y emisión a 615  $\mu$ m con 50-400  $\mu$ s de retardo. Las concentraciones de prueba de las diferentes formas de la enzima se seleccionaron con una relación señal-fondo de 10 a 30. Las constantes de inhibición se obtuvieron usando un ajuste de cuatro parámetros.

30 Se comprobó que los compuestos de los Ejemplos 1-55 tenían un valor de K<sub>i</sub> inferior a 100 nM en el ensayo de TRF de proteasa NS3 como se ha descrito anteriormente.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 p y c son, de manera independiente, 1 o 2;  
 $R^1$  es  $\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $\text{CONR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{CONR}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  o tetrazolilo;  
 $R^2$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , estando dichos alquilo, alqueno o cicloalquilo  
opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo;  
 $R^3$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , cicloalquil  $\text{C}_3\text{-C}_8$ (alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), aril(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ ) o Het, en el que arilo es  
15 fenilo o naftilo, y dichos alquilo, cicloalquilo o arilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes  
seleccionados del grupo que consiste en halo,  $\text{OR}^{10}$ ,  $\text{SR}^{10}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  
haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , halo(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  
 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NHCOOR}^6$ ,  $\text{NHCOR}^6$ ,  $\text{NHCONHR}^6$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  y  $\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ ;  
Het es un anillo cíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S,  
20 estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre halo,  $\text{OR}^{10}$ ,  $\text{SR}^{10}$ ,  
 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , halo(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  
 $\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NHCOOR}^6$ ,  $\text{NHCOR}^6$ ,  $\text{NHCONHR}^6$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  y  $\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ ;  
 $R^4$  es H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , cicloalquil  $\text{C}_3\text{-C}_8$ (alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ ) o aril(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ ); en el que arilo es fenilo o naftilo, y  
25 dichos alquilo, cicloalquilo o arilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del  
grupo que consiste en halo,  $\text{OR}^{10}$ ,  $\text{SR}^{10}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  
halo(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NHCOOR}^6$ ,  
 $\text{NHCOR}^6$ ,  $\text{NHCONHR}^6$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  y  $\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ ;  
 $R^5$  es H, halo,  $\text{OR}^{10}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SR}^{10}$ ,  $\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , cicloalcoxi  $\text{C}_3\text{-C}_8$ ,  
30 haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $\text{N}(\text{R}^7)_2$ , 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  
35 están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo,  $\text{OR}^{10}$ ,  
 $\text{SR}^{10}$ ,  $\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , halo(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ ,  
cicloalcoxi  $\text{C}_3\text{-C}_6$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{NHCOOR}^6$ ,  
 $\text{NHCOR}^6$ ,  $\text{NHCONHR}^6$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  y  $\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ ; 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  $R^6$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , cicloalquil  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , arilo, aril(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), heteroarilo,  
heteroaril(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), heterociclilo o heterociclil(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), 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  
45 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 es  $\text{C}(=\text{O})$ ,  $\text{SO}_2$  o  $\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$ ;  
Z es  $\text{C}(\text{R}^{10})_2$ , O o  $\text{N}(\text{R}^4)$ ;

M es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alqueniemo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, en el que dichos alquileo o alqueniemo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y los 2 sustituyentes adyacentes de M se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cíclico de 3-6 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

5 cada R<sup>1</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 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;

10 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>6</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 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;

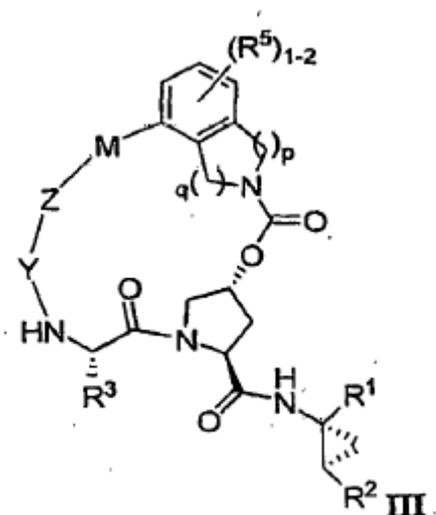
20 R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heterociclilo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 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 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo, heterociclilo, 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 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;

25 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, heterociclilo, heteroaril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heterocicliil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en el que dichos alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo 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, heterociclilo, 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 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;

40 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;

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

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula III:



5 en la que la suma de p y q es  $\leq 3$ .

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es  $CO_2R^{10}$ ,  $CONR^{10}SO_2R^6$  o  $CONHSO_2NR^8R^9$ .

10 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que  $R^1$  es  $CONHSO_2R^6$ .

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que  $R^1$  es  $CONHSO_2R^6$ , en el que  $R^6$  es cicloalquilo  $C_3-C_8$ .

15 6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que  $R^1$  es  $CONHSO_2NR^8R^9$ , en el que  $R^8$  es alquilo  $C_1-C_3$  y  $R^9$  es alquilo  $C_1-C_3$  o  $-(CH_2)_{1-2}$ -fenilo.

7. El compuesto de la reivindicación 3, en el que  $R^2$  es alqueno  $C_2-C_4$ .

20 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que  $R^3$  es cicloalquilo  $C_5-C_6$  opcionalmente sustituido con alquilo  $C_1-C_6$  o alquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre halo y  $OR^{10}$ .

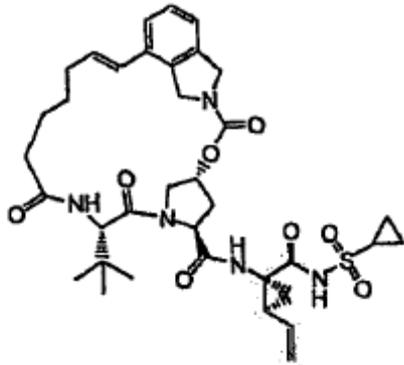
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que  $R^5$  es H, halo o alcoxi  $C_1-C_6$ .

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que Y es  $C=O$ .

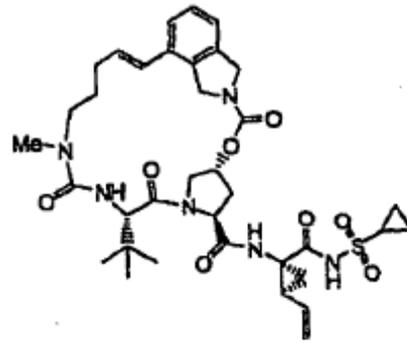
25 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que Z es O,  $C(R^{10})_2$ , NH o N(alquilo  $C_1-C_8$ ).

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que M es alqueno  $C_4-C_8$  no sustituido o alqueno  $C_4-C_8$  no sustituido.

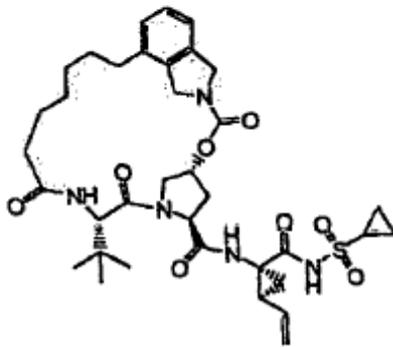
30 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos III-1 a III-240:



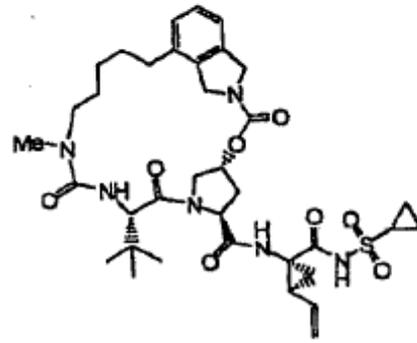
III-3



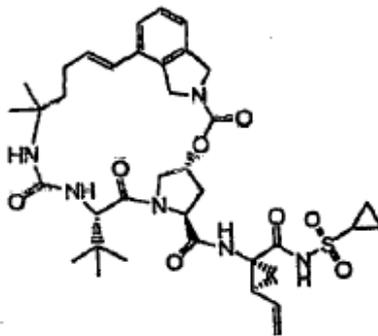
III-4



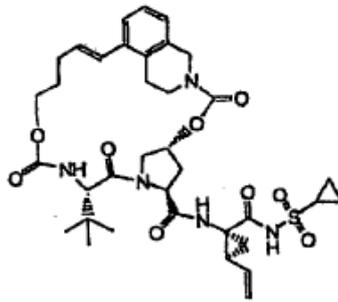
III-6



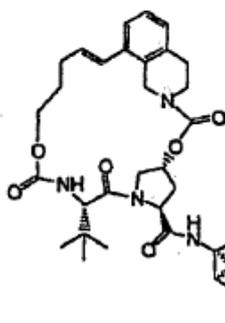
III-7



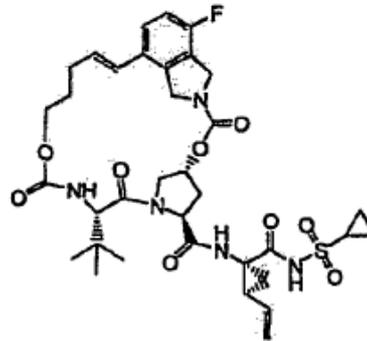
III-10



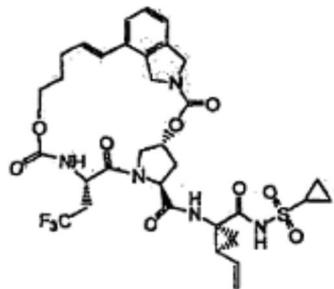
III-13



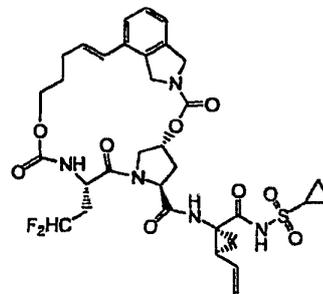
III-14



III-15

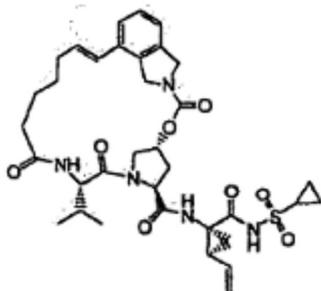


III-19

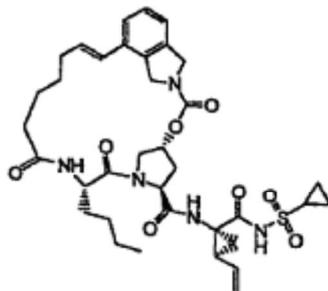


III-20

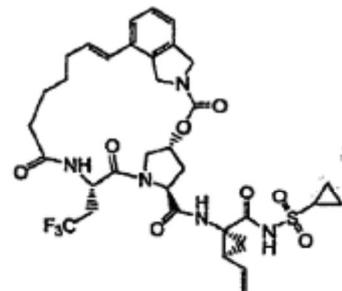
5



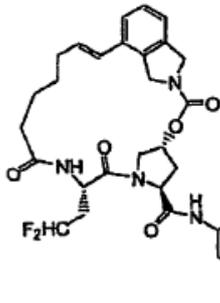
III-23



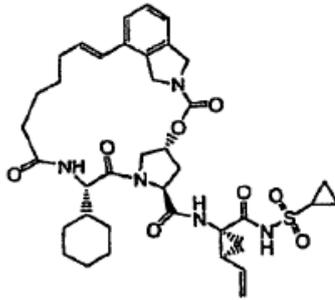
III-24



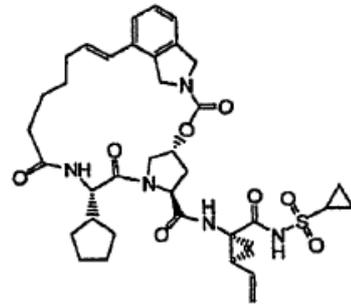
III-25



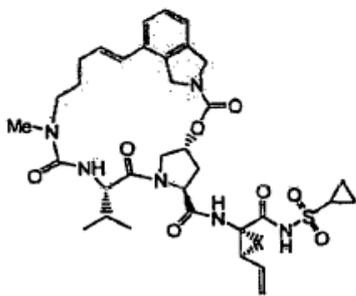
III-26



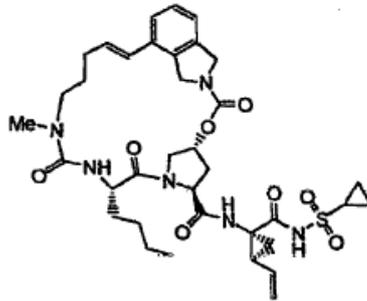
III-27



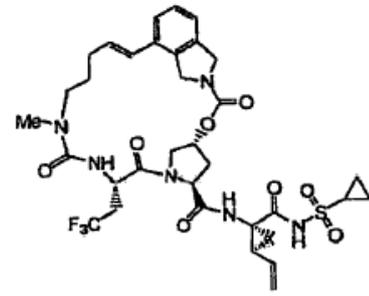
III-28



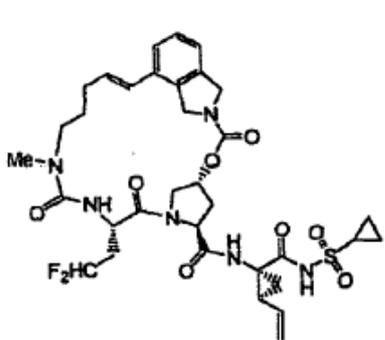
III-29



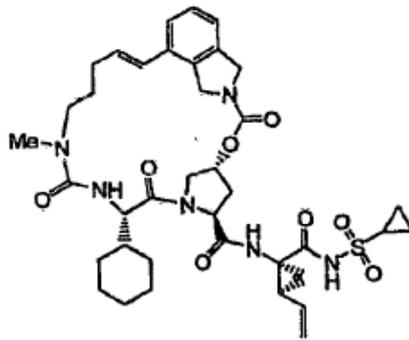
III-30



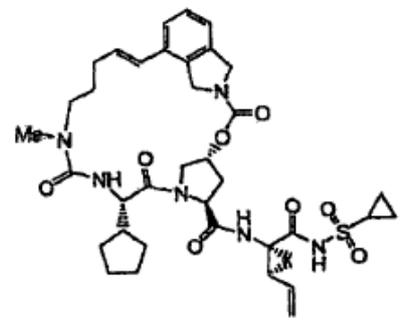
III-31



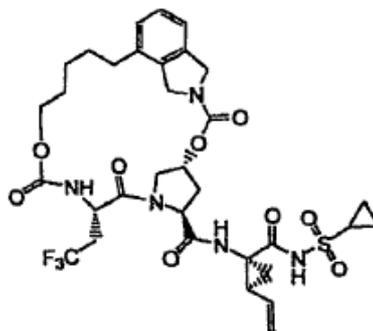
III-32



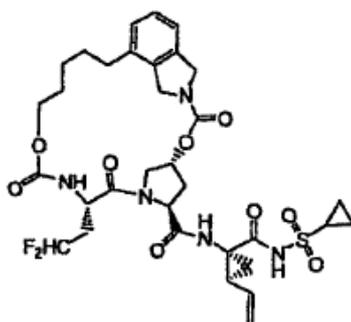
III-33



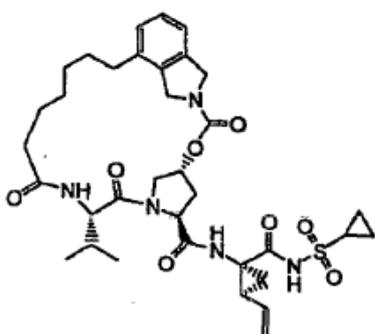
III-34



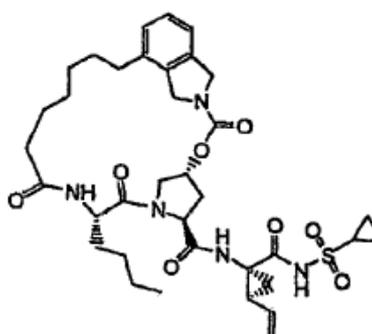
III-37



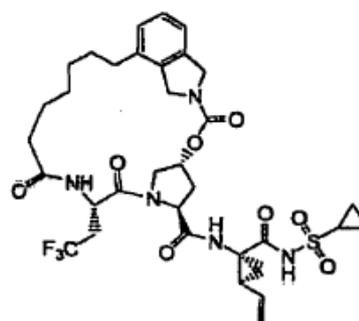
III-38



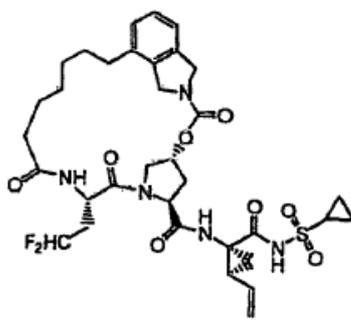
III-41



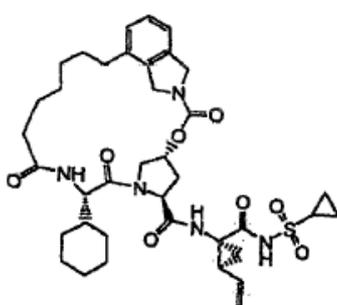
III-42



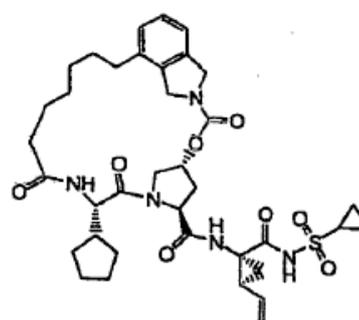
III-43



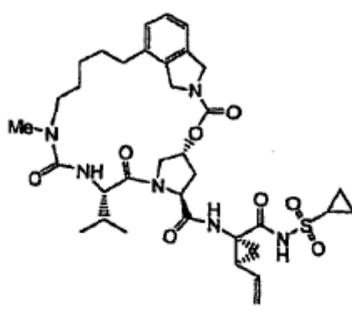
III-44



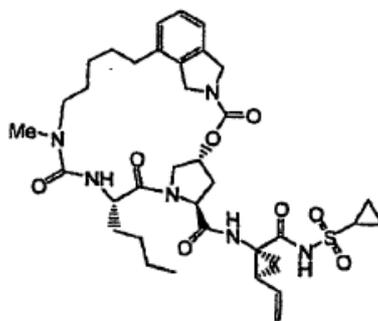
III-45



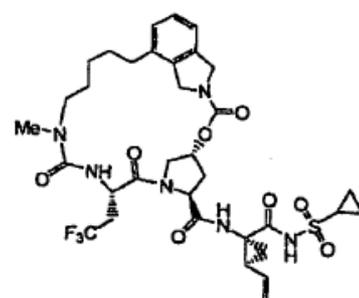
III-46



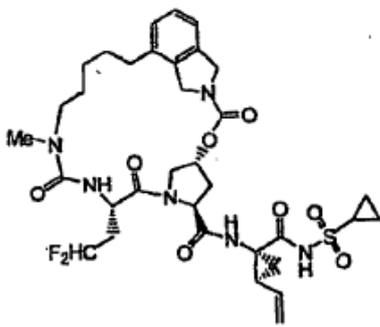
III-47



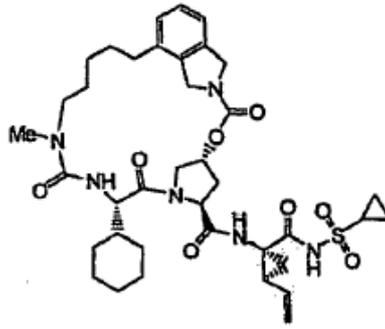
III-48



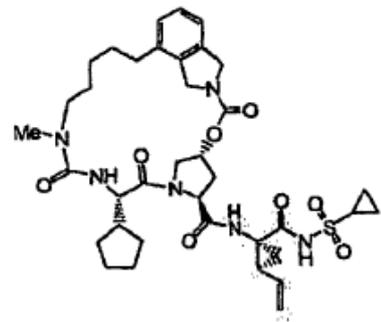
III-49



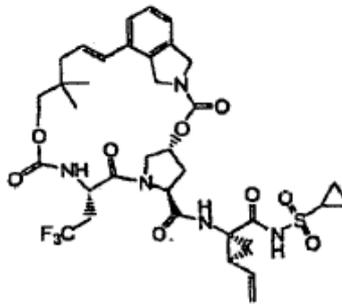
III-50



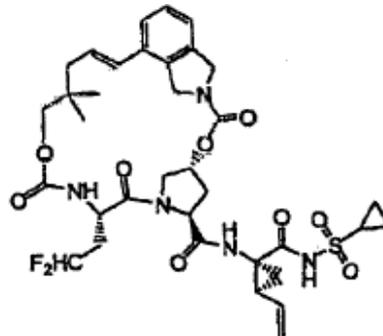
III-51



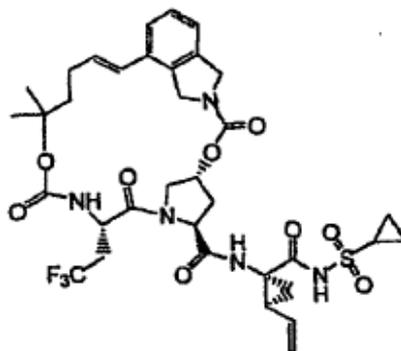
III-52



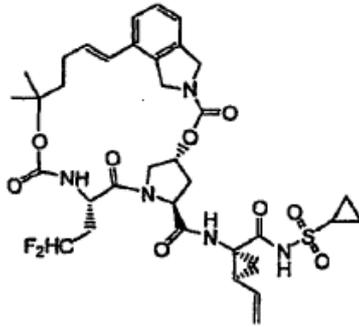
III-55



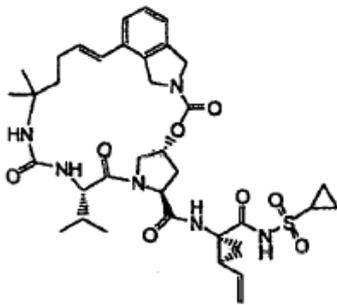
III-56



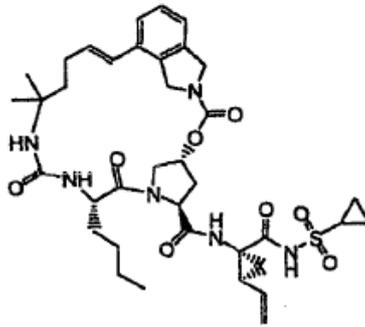
III-61



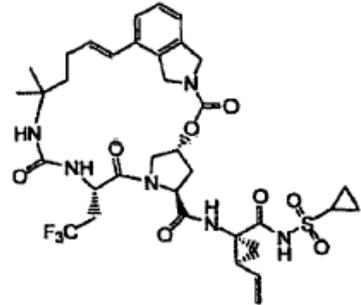
III-62



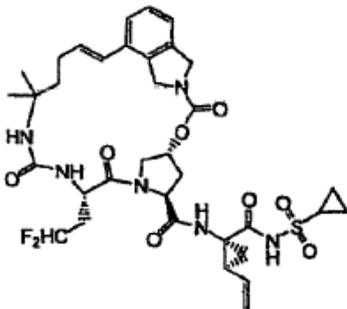
III-65



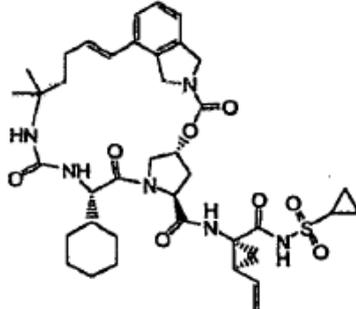
III-66



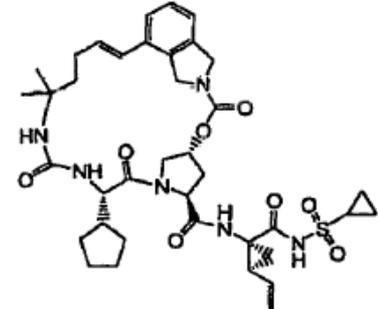
III-67



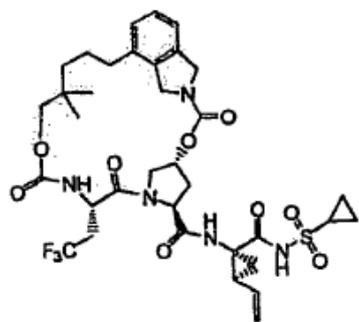
III-68



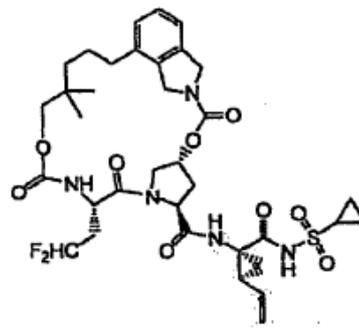
III-69



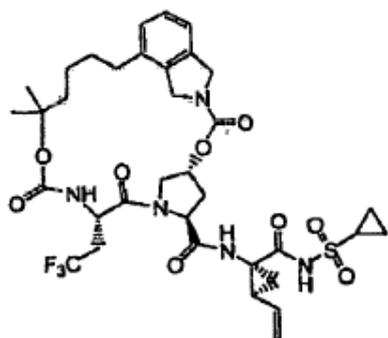
III-70



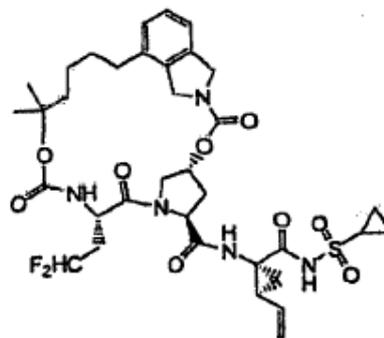
III-74



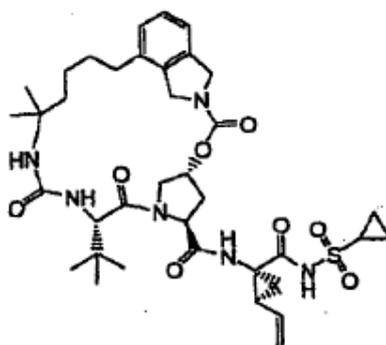
III-75



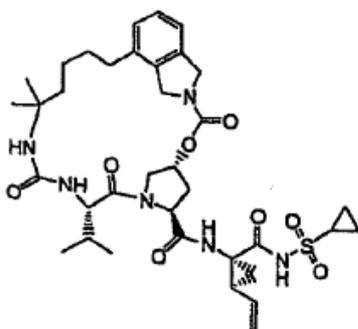
III-81



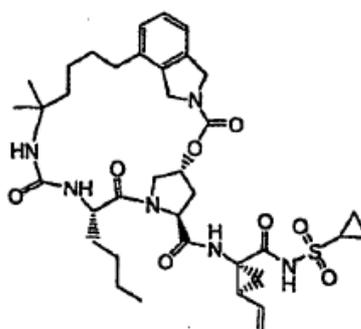
III-82



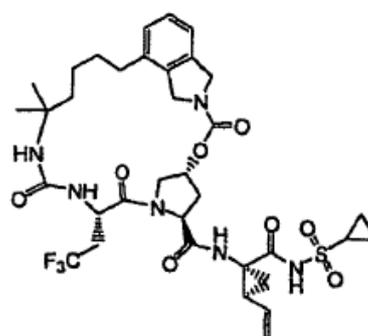
III-85



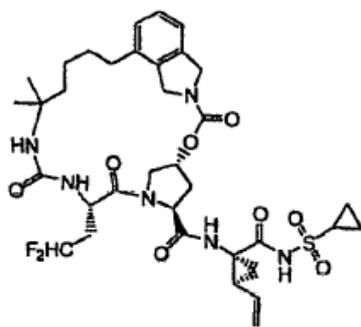
III-86



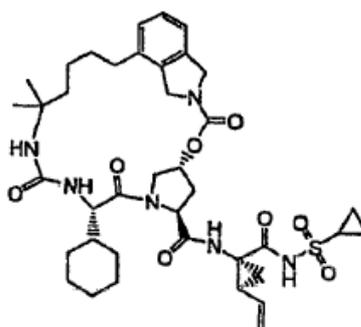
III-87



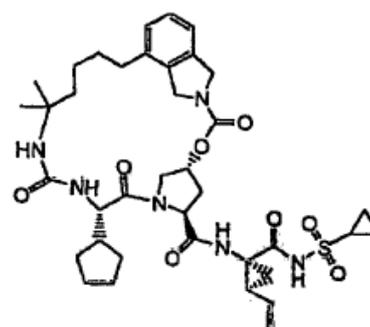
III-88



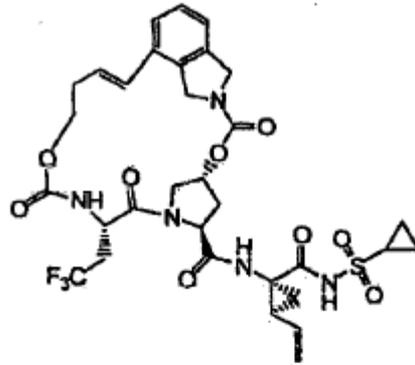
III-89



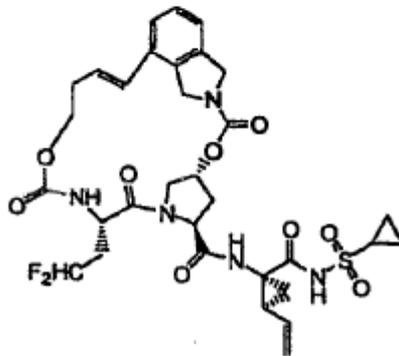
III-90



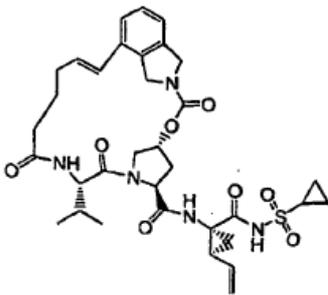
III-91



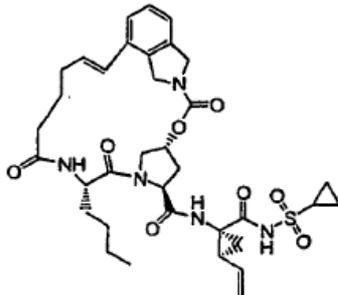
III-94



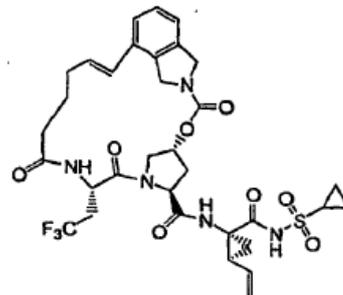
III-95



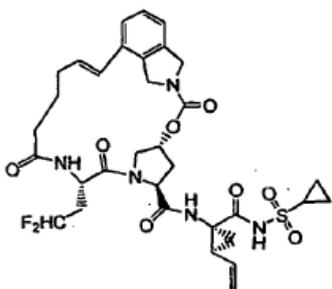
III-98



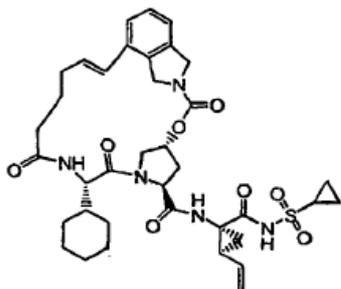
III-99



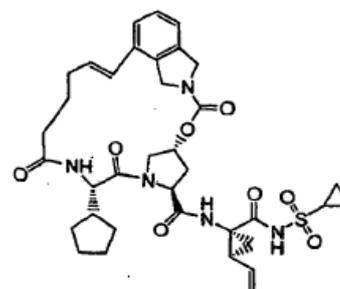
III-100



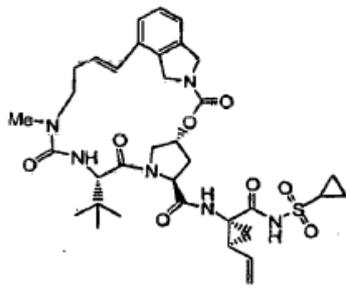
III-101



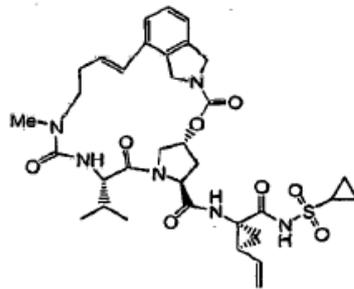
III-102



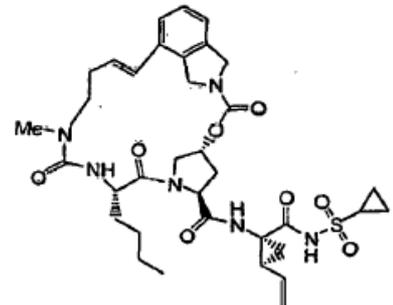
III-103



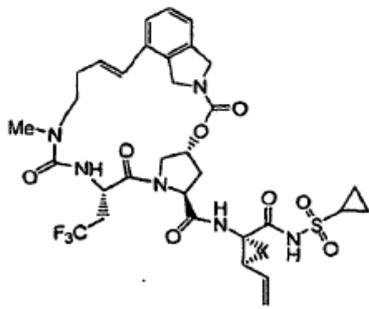
III-104



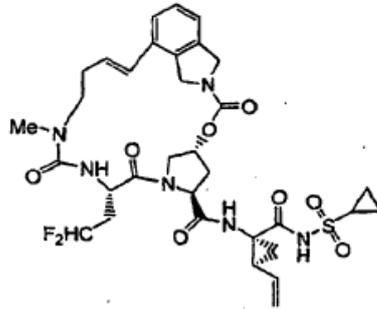
III-105



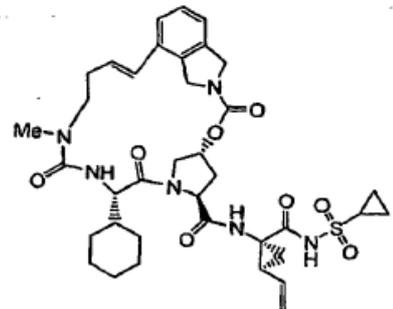
III-106



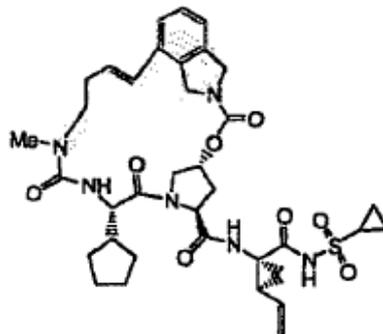
III-107



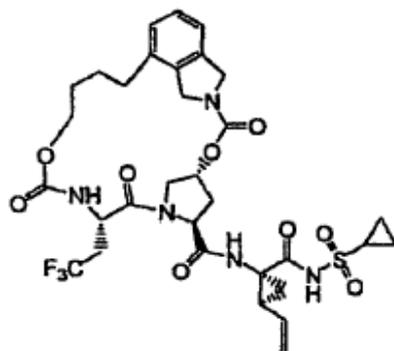
III-108



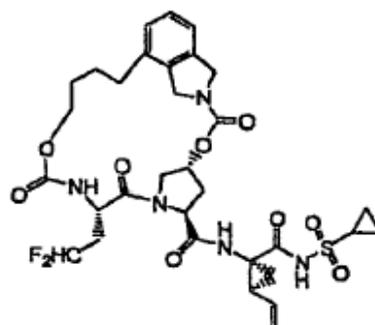
III-109



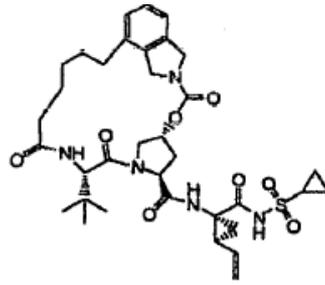
III-110



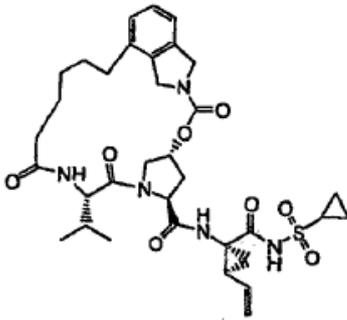
III-114



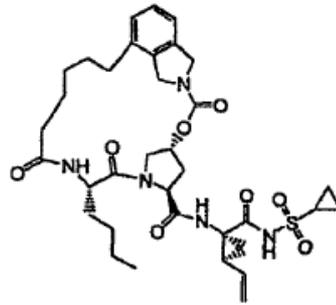
III-115



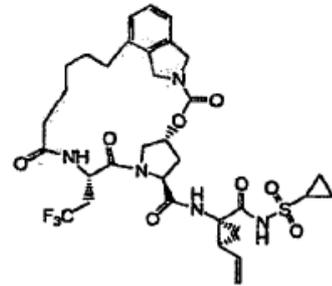
III-118



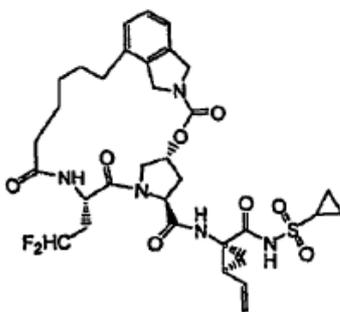
III-119



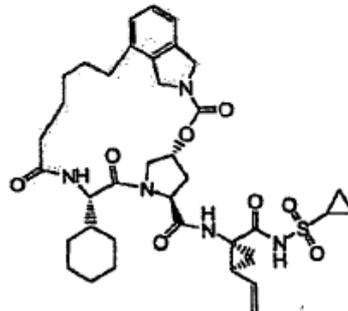
III-120



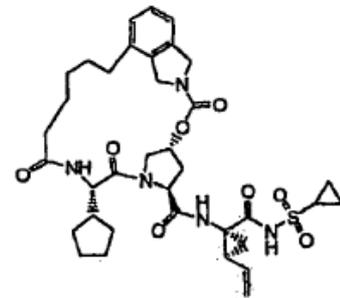
III-121



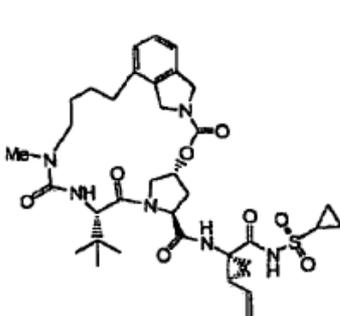
III-122



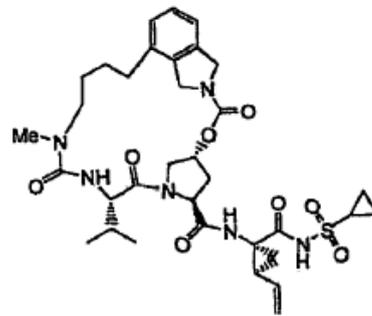
III-123



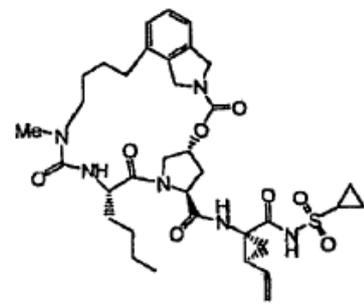
III-124



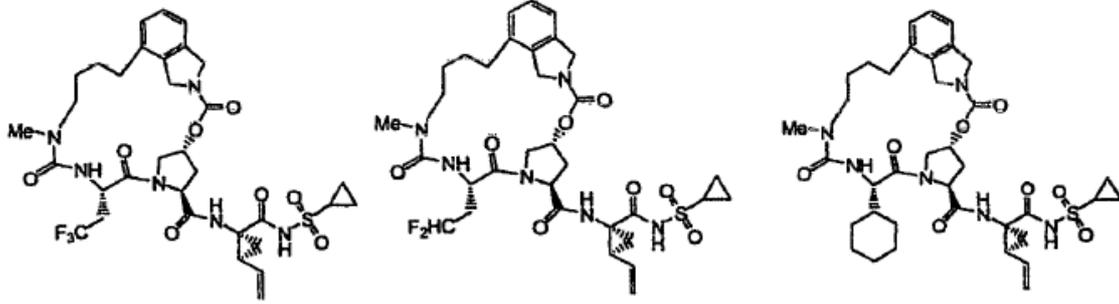
III-125



III-126



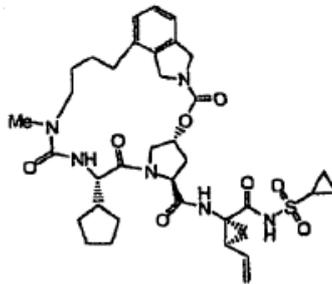
III-127



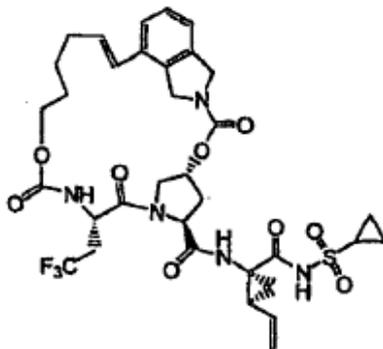
**III-128**

**III-129**

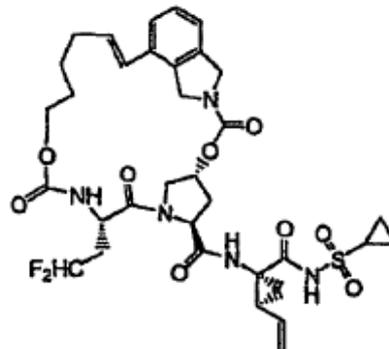
**III-130**



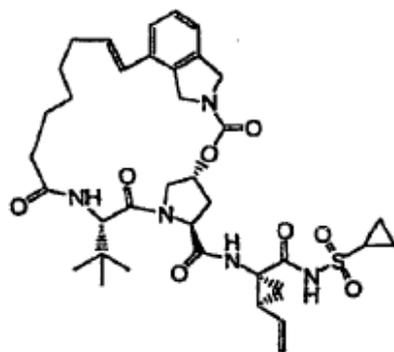
**III-131**



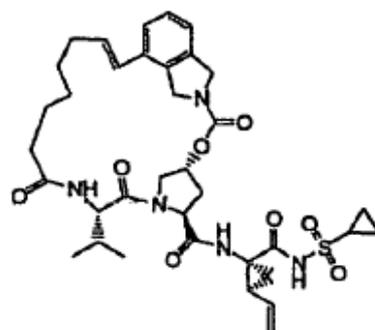
**III-134**



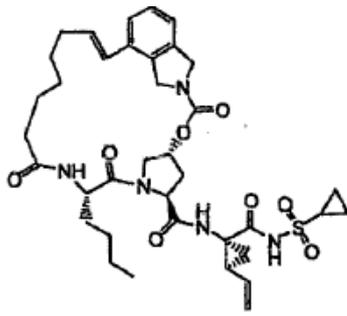
**III-135**



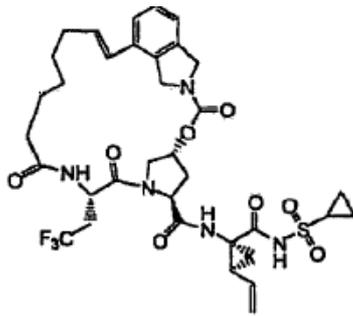
**III-138**



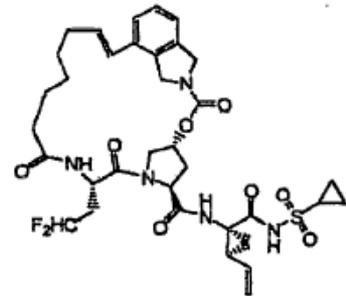
**III-139**



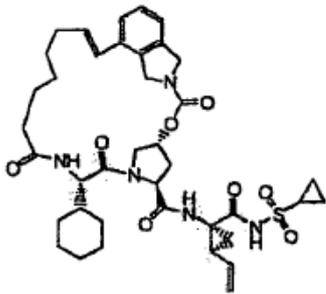
III-140



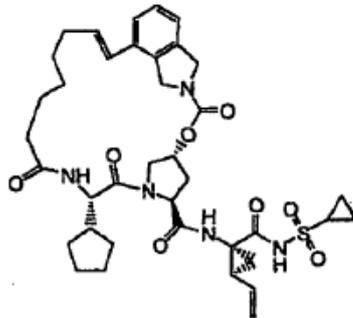
III-141



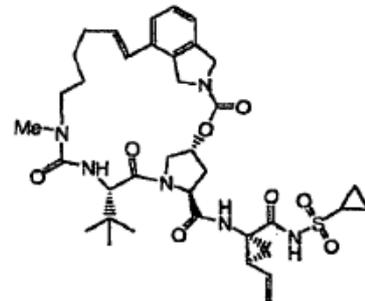
III-142



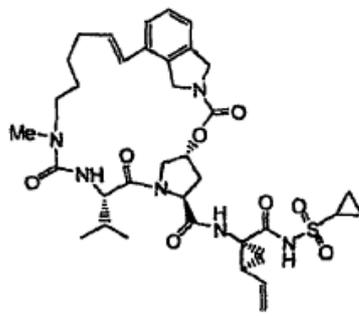
III-143



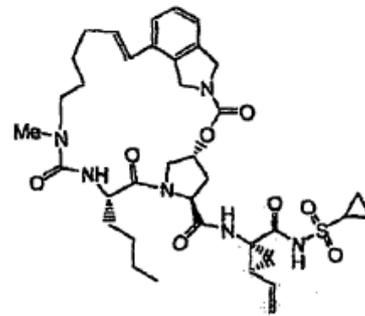
III-144



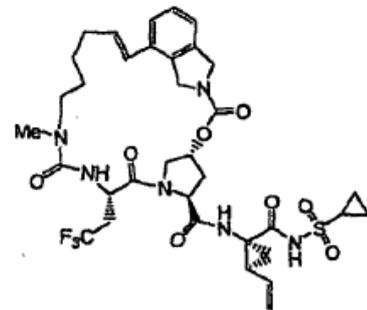
III-145



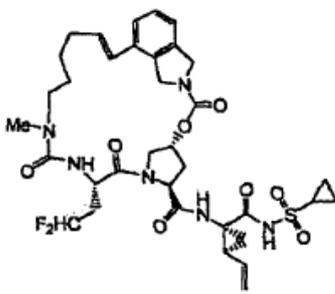
III-146



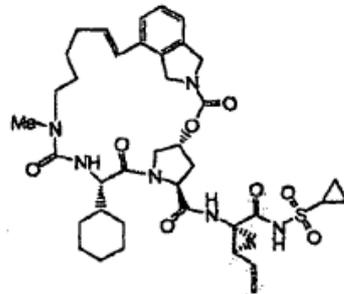
III-147



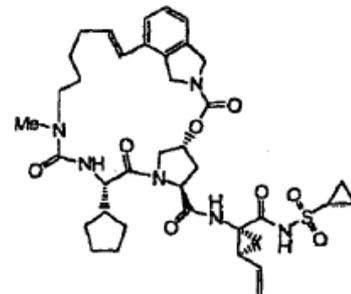
III-148



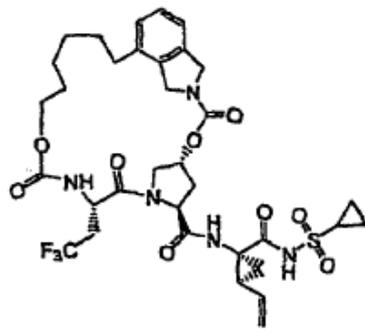
III-149



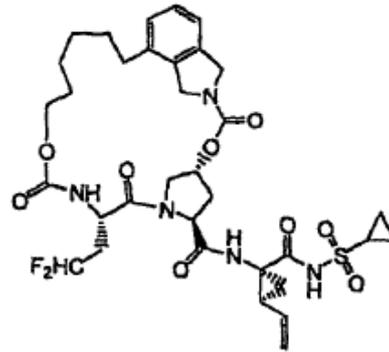
III-150



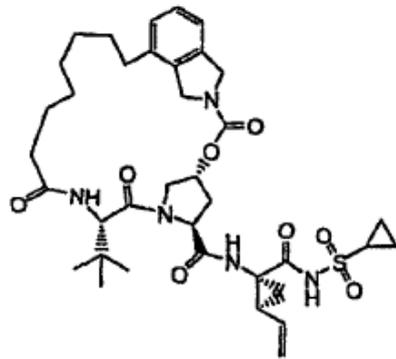
III-151



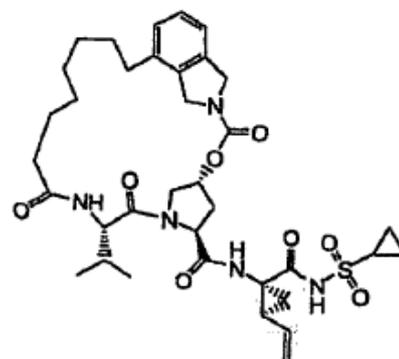
III-155



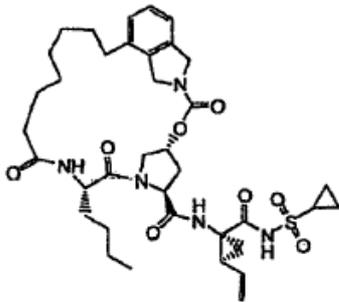
III-156



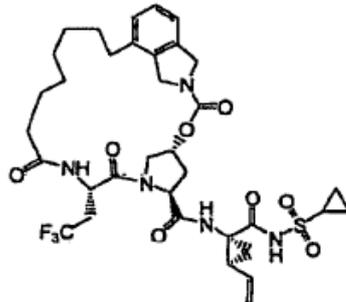
III-159



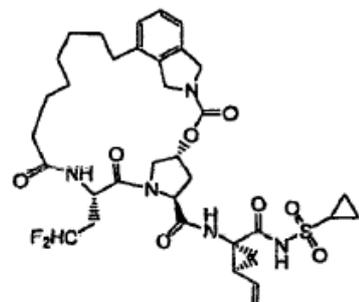
III-160



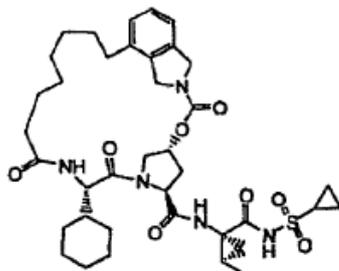
III-161



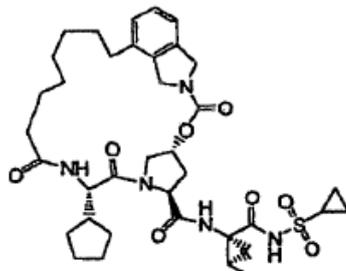
III-162



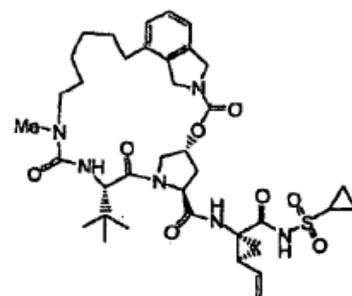
III-163



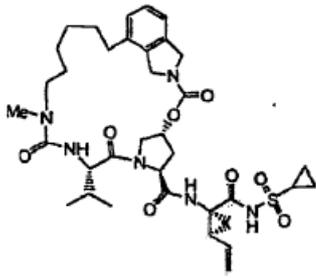
III-164



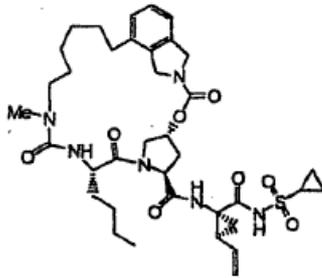
III-165



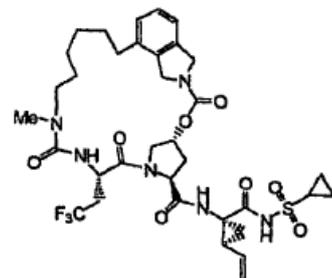
III-166



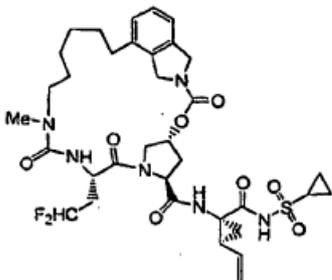
III-167



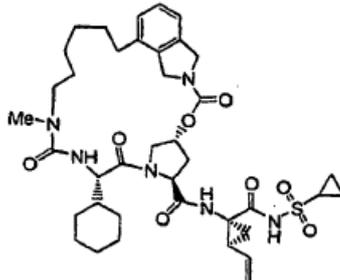
III-168



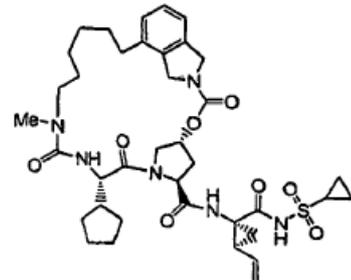
III-169



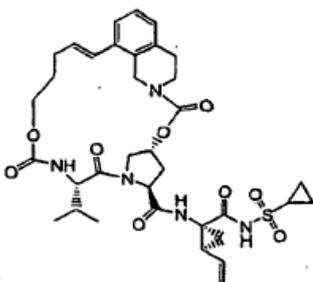
III-170



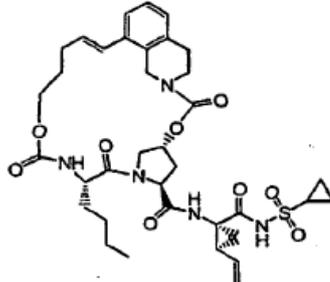
III-171



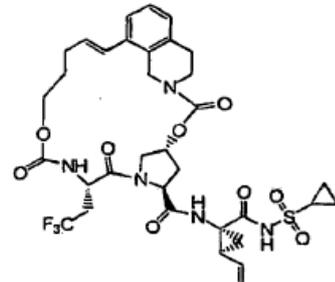
III-172



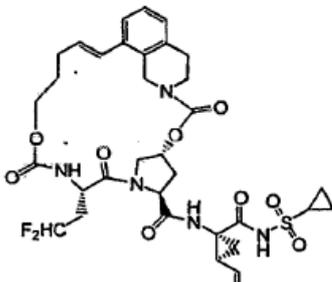
III-173



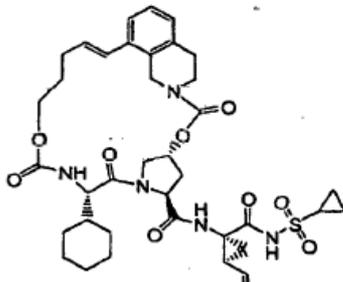
III-174



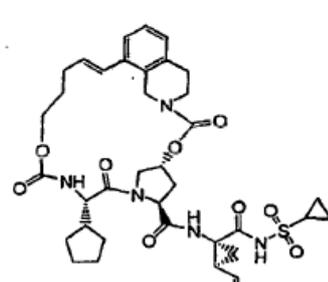
III-175



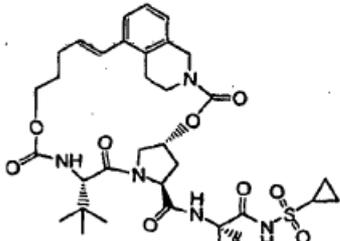
III-176



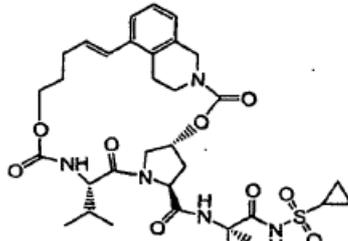
III-177



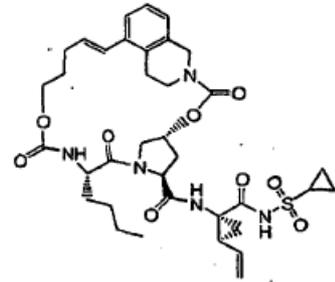
III-178



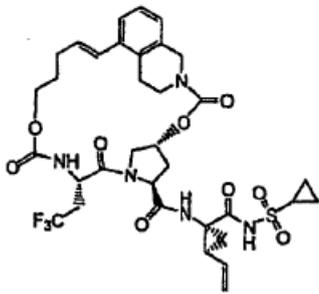
III-179



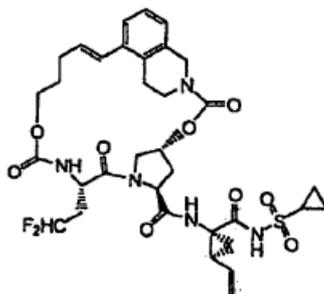
III-180



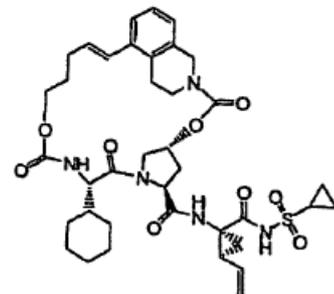
III-181



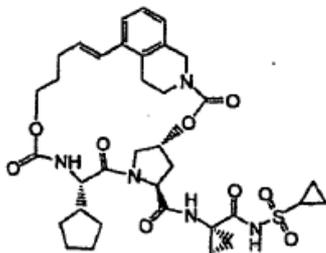
III-182



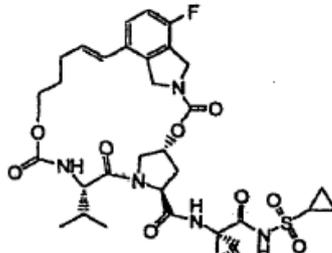
III-183



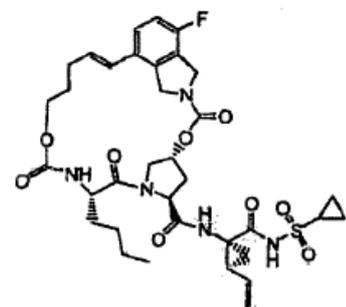
III-184



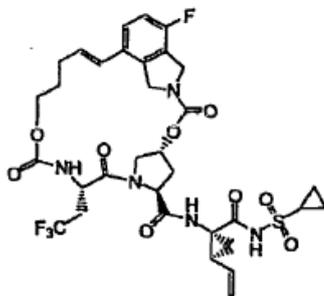
III-185



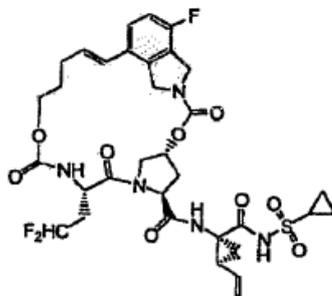
III-186



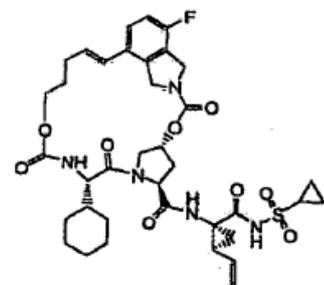
III-187



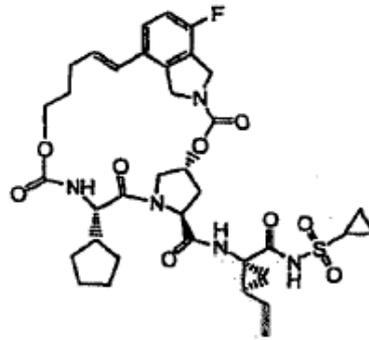
III-188



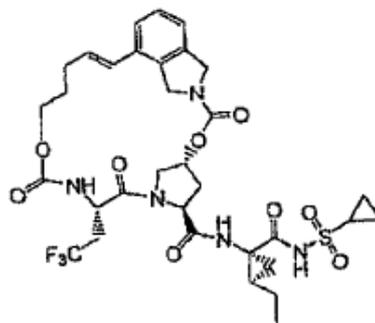
III-189



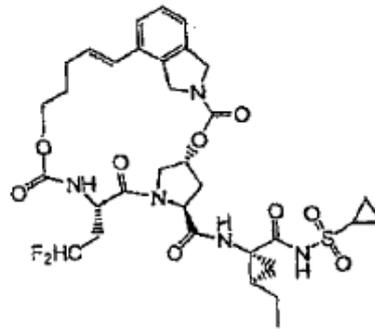
III-190



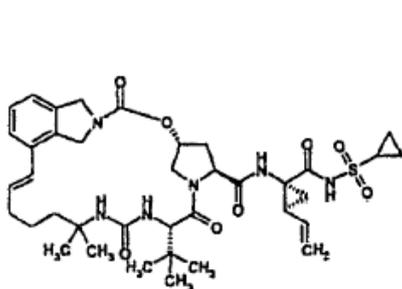
III-191



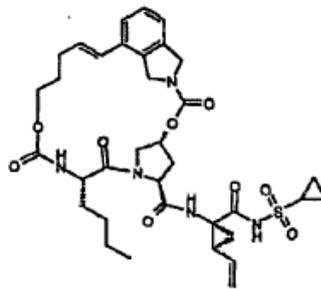
III-194



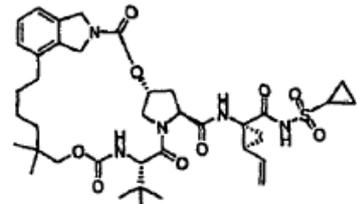
III-195



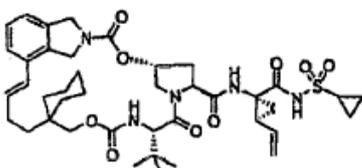
III-209



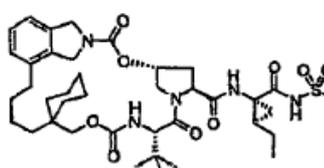
III-1



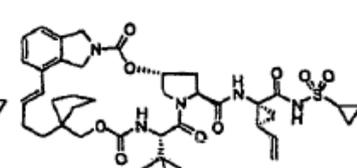
III-210



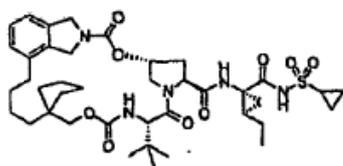
III-211



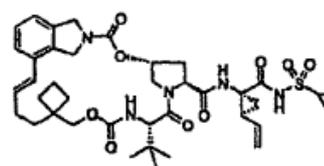
III-212



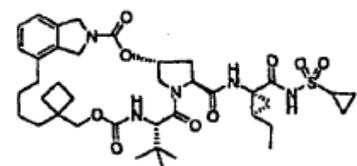
III-213



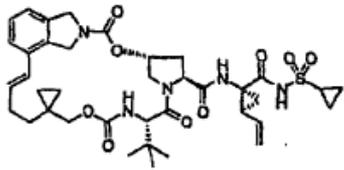
III-214



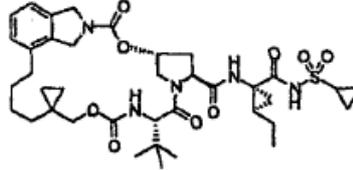
III-215



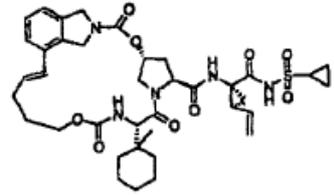
III-216



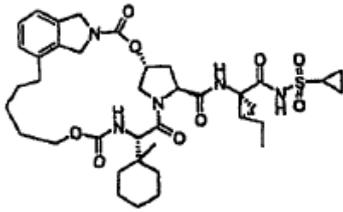
III-217



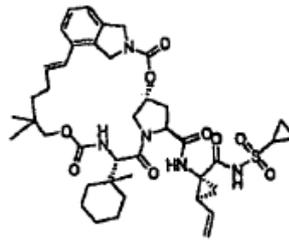
III-218



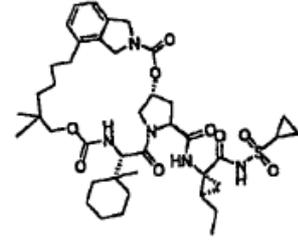
III-219



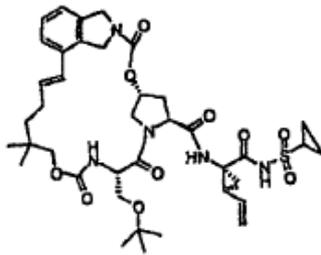
III-220



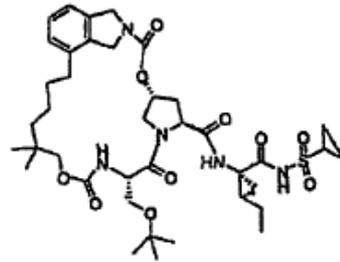
III-221



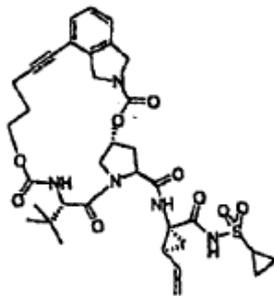
III-222



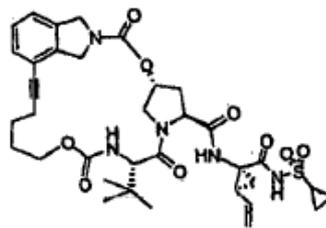
III-223



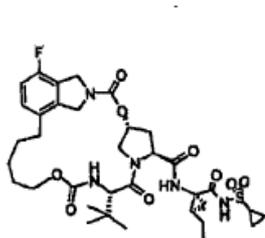
III-224



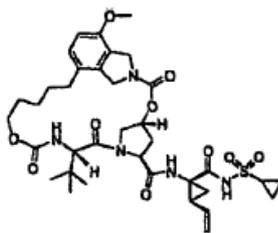
III-227



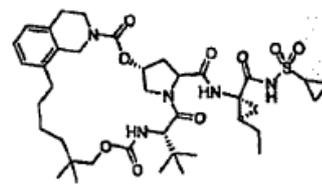
III-228



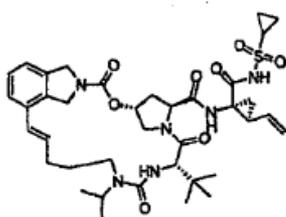
III-229



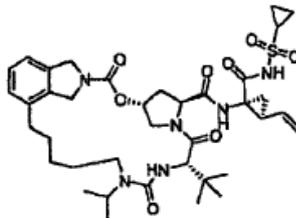
III-230



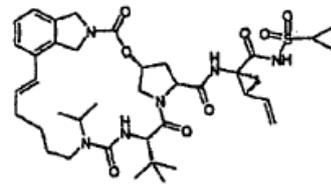
III-231



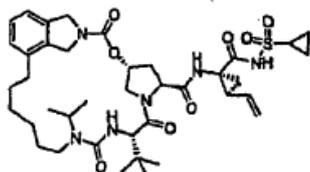
III-232



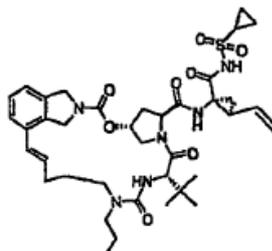
III-233



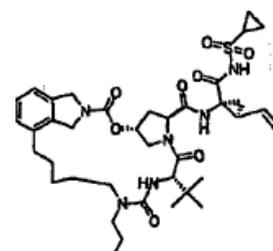
III-234



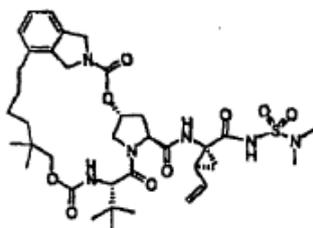
III-235



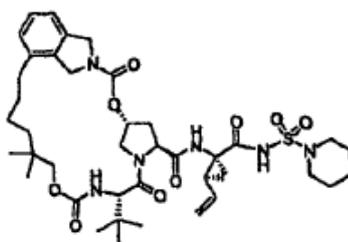
III-236



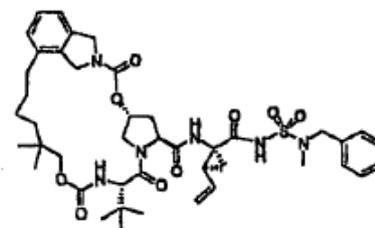
III-237



III-238



III-239



III-240

- 5 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 15. Un uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección por VHC en un sujeto que lo necesita.
- 15 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.
17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección por VHC.
- 20 18. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente terapéutico seleccionado de entre un agente contra el virus VHC, un

inmunomodulador y un agente antiinfeccioso.

19. La combinación de la reivindicación 18, en la que el agente contra el virus VHC es un inhibidor de la proteasa del VHC o un inhibidor de la NS3B polimerasa del VHC.