

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 479**

51 Int. Cl.:

C07K 5/08 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

C07D 231/54 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

C07K 5/083 (2006.01)

C07K 5/078 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2013 E 13700966 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2802595**

54 Título: **Procedimientos para elaborar inhibidores de proteasa de VHC**

30 Prioridad:

11.01.2012 US 201261585280 P

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

15.03.2016

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

LUKIN, KIRILL A.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 563 479 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

Procedimientos para elaborar inhibidores de proteasa de VHC.

5 Campo

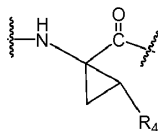
La presente invención se refiere a procedimientos para la elaboración de inhibidores de proteasa del virus de la hepatitis C ("VHC").

10 Antecedentes

El VHC es la principal causa de la hepatitis no A, no B y es un problema cada vez más grave de salud pública en el mundo tanto desarrollado como en desarrollo. Se estima que el virus infecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo, sobrepasando el número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en cerca de cinco veces. Los pacientes infectados por el VHC, debido al alto porcentaje de individuos aquejados de infecciones crónicas, tienen un riesgo elevado de desarrollar cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular subsecuente y enfermedad hepática terminal. El VHC es la causa más frecuente de cáncer hepatocelular y la causa de que los pacientes requieran trasplantes de hígado en el mundo occidental.

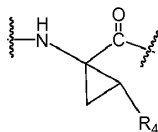
20 Descripción detallada

La presente invención se refiere a procedimientos para preparar los inhibidores de la proteasa del VHC. La proteasa del VHC media la escisión de la poliproteína del VHC para liberar las proteínas funcionales que son esenciales para la propagación viral. Se espera que la inhibición de la actividad proteasa del VHC bloquee la replicación del VHC en las células anfitrionas infectadas. Se han identificado numerosos inhibidores de la proteasa del VHC. Los ejemplos no limitantes de los inhibidores de la proteasa del VHC se describen en las Pub. de las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Núms. 20040106559, 20040180815, 20040266668, 2004038872, 20050090432, 20050267018, 20070054842, 20070281885, 2007299078, 20080032936, 20080125444, 20080279821, 20090111757, 20090148407, 20090202480, 20090269305, 20090285773, 20090285774, 20100081700, 20100144608, 2010018355, 20100183551, 20100221217, 20100260710, 20100286185 y 20110135604 y las Patentes de los Estados Unidos Núms. 6608027, 6767991, 7091184, 7119072, 7544798, 7642235 y 7829665, tanto como WO2007014919, WO2007014926, WO2008046860, WO2008095058, WO2009139792, WO2010122087 y WO2011034518. La mayoría de estos inhibidores de proteasa contienen

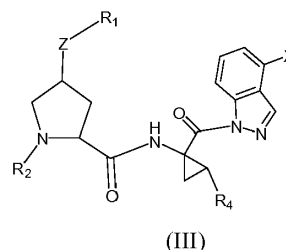
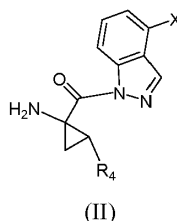
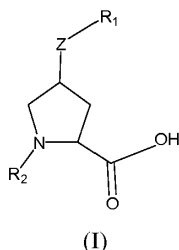


o un radical equivalente, donde R_4 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_2 - C_6 opcionalmente sustituido o alquino C_2 - C_6 opcionalmente sustituido, y preferiblemente R_4 es vinilo.

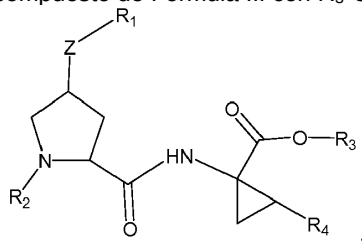
La presente invención se refiere a nuevos y eficaces procedimientos para la incorporación de



o un radical equivalente a inhibidores de la proteasa del VHC. Estos procedimientos son a menudo de alto rendimiento y fácilmente aplicables a escala. En un aspecto, los procedimientos comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I con un compuesto de Fórmula II para formar un compuesto de Fórmula III,



en donde Z es O, S, SO, SO₂, N (R_N), OC(O), C(O)O, N(R_N)C(O), o C(O)N(R_N), en donde R_N es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R₁ es carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; R₂ es H o un grupo protector de amino; R₄ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido; y X es H o halógeno. En una realización, el procedimiento comprende además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con R₃-OH para formar



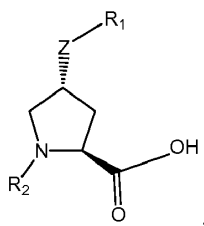
en donde R₃ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de carboxilo.

Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, un grupo carbobenciloxi (Cbz), un grupo p-metoxibencilcarbonilo (Moz o Meoz), un grupo terc-butiloxicarbonilo (BOC), un grupo 9 fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), un grupo acetilo (Ac), un grupo benzoilo (Bz), un grupo bencilo (Bn), un grupo carbamato, p-Metoxibencilo (PMB), 3,4-Dimetoxibencilo (DMPM), un grupo p-metoxifenilo (PMP), un grupo tosilo (Ts), o grupos sulfonamida (p. ej., Nosilo y NPS). Preferiblemente, R₂ es terc-butiloxicarbonilo.

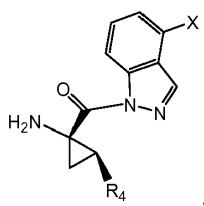
Los grupos protectores de carboxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, ésteres metílicos, ésteres bencílicos, ésteres terc-butílicos, ésteres silílicos, ortoésteres, u oxazolona. Preferiblemente, R₃ es un grupo -CH₂CH₃.

En una realización, Z es O; R₁ es fenantridina; R₂ es un grupo protector de amino; R₄ es -vinilo; X es H o Cl.

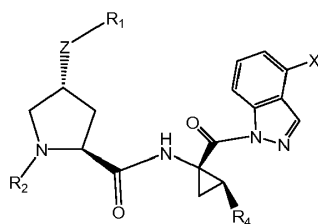
En otra realización, el compuesto de fórmula I es



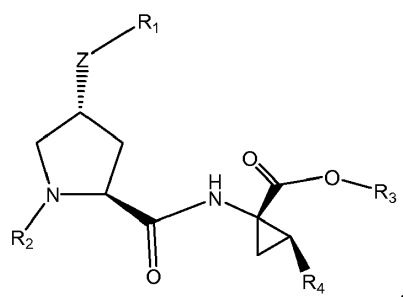
el compuesto de Fórmula II es



y el compuesto de Fórmula III es

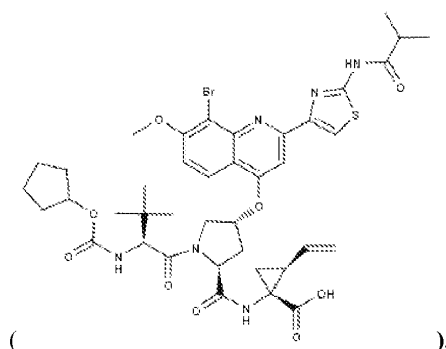


Preferiblemente, Z es O; R₁ es fenantridina; R₂ es un grupo protector de amino; R₄ es vinilo; X es H o Cl. También preferiblemente, R₂ es terc-butiloxicarbonilo. El procedimiento puede comprender adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con R₃-OH para formar

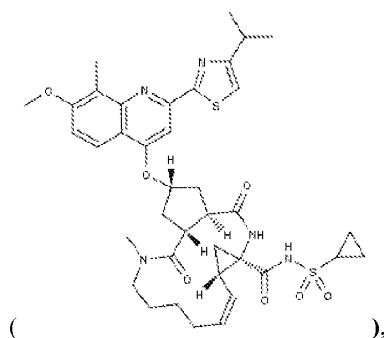


en donde R₃ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de carboxilo. Preferiblemente, R₃ es un grupo -CH₂CH₃.

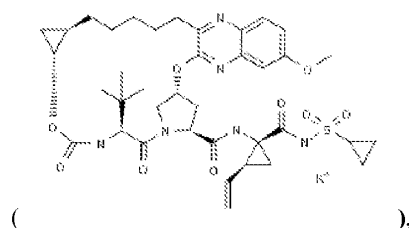
Los inhibidores de la proteasa del VHC que se pueden preparar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, BI-201 335



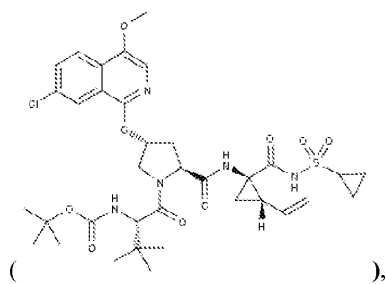
TMC-435 350



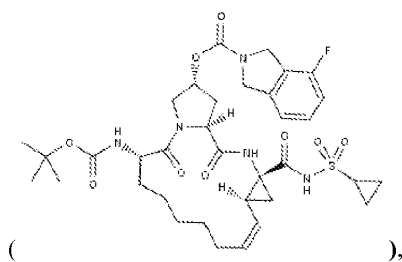
vaniprevir ((1*R*,21*S*,24*S*)-21-*tert*-butilo-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil]-2-etilciclopropil)-16,16-dimetil-3,19,22-trioxa-2,18-dioxa-4,20,23-triazatetraciclo[21,2,1,14.7,06,11]-heptacosa-6,8,10-trieno-24-carboxamida), MK-5172



BMS-650032

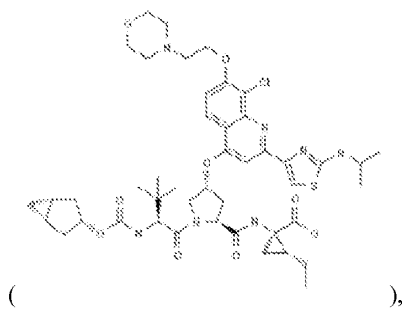


danoprevir



5

GS-9451

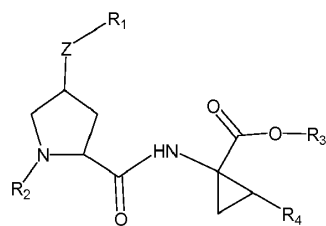


10

y el Compuesto I ((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonyl)-6-(5-metilpirazino-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4] diazaciclopentadecino-14a-carboxamida, descrita en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2010/0144608).

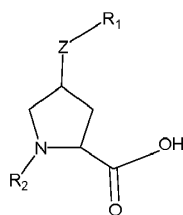
15

En otro aspecto, la presente invención presenta procedimientos para elaborar

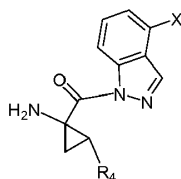


20

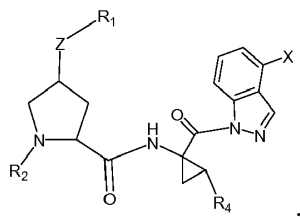
Los procedimientos comprenden hacer reaccionar



con

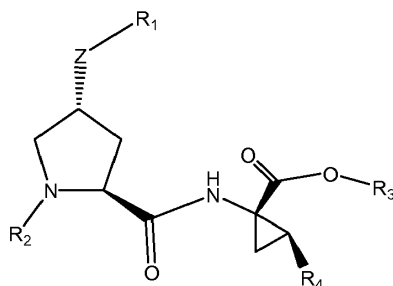


5 para formar

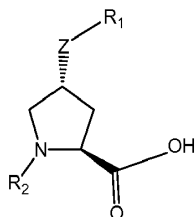


10 en donde Z es O, S, SO, SO₂, N(R_N), OC(O), C(O)O, N(R_N)C(O), o C(O)N(R_N), en donde R_N es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R₁ es carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; R₂ es H o un grupo protector de amino; R₄ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido; X es H o halógeno; y R₃ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de carboxilo. Preferiblemente, Z es O; R₁ es fenantridina; R₂ es un grupo protector de amino; R₄ es vinilo; X es H o Cl. También preferiblemente, R₂ es terc-butiloxycarbonilo. También preferiblemente, R₃ es un grupo -CH₂CH₃.

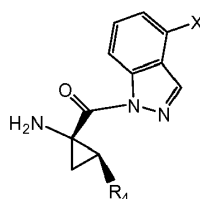
En otro aspecto más, la presente invención presenta procedimientos para elaborar



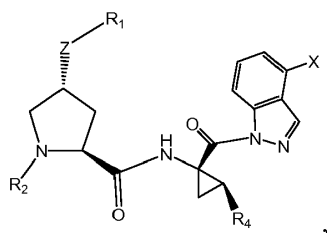
20 Los procedimientos comprenden hacer reaccionar



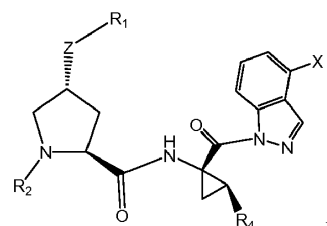
25 con



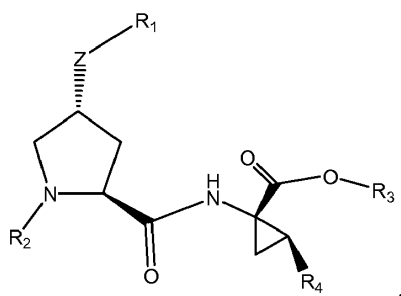
30 para formar



5 o un grupo protector de amino; R₄ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido; X es H o halógeno; y R₃ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de carboxilo. El procedimiento también puede comprender la reacción de

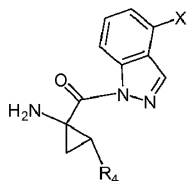


10 con $R_3\text{-OH}$ para formar

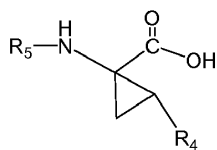


15 en donde R₃ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de carboxilo. Preferiblemente, Z es O; R₁ es fenantridina; R₂ es un grupo protector de amino; R₄ es vinilo; X es H o Cl. También preferiblemente, R₂ es terc-butiloxicarbonilo. También preferiblemente, R₃ es un grupo -CH₂CH₃.

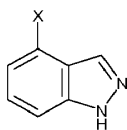
La presente invención también incluye procedimientos para elaborar



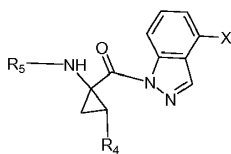
Los procedimientos comprenden hacer reaccionar



con



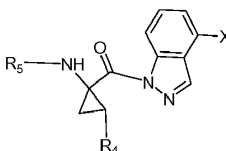
para formar



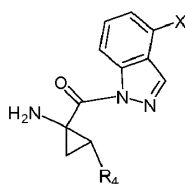
5

en donde R₄ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueniilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido; X es H o halógeno; y R₅ es H o un grupo protector de amino. Cuando R₅ es un grupo protector de amino, los procedimientos pueden comprender adicionalmente la desprotección de

10

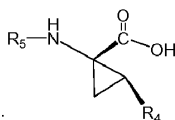


para formar



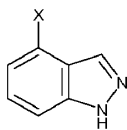
15

Preferiblemente, R₄ es vinilo. También preferiblemente, R₅ es terc-butiloxicarbonilo. En una realización, el procedimiento comprende la reacción de



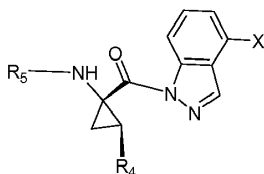
20

con

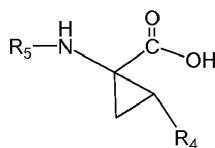


25

para formar



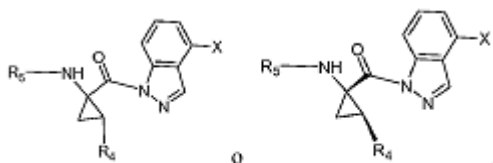
30 Según se utiliza en la presente memoria,



(incluyendo sus diversos estereoisómeros) se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento EP2345633 A1 (Kaneka Corp.)

5

Además, la presente invención presenta compuestos que tienen la fórmula



10

en donde R₄ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido; X es H o halógeno; y R₅ es H o un grupo protector de amino. Preferiblemente, R₅ es H. Preferiblemente, R₄ es vinilo.

15

20

Los compuestos empleados en la invención pueden comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente conocidos como centros quirales. Estos compuestos pueden existir, sin limitación, en forma de estereoisómeros individuales (p. ej., enantiómeros individuales o diastereómeros individuales), mezclas de estereoisómeros (p. ej., una mezcla de enantiómeros o diastereómeros), o mezclas racémicas. Los compuestos identificados en la presente memoria como estereoisómeros individuales tienen el propósito de describir compuestos que están presentes en una forma que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros (p. ej., sustancialmente libres de otros enantiómeros o diastereómeros). Por "sustancialmente libre" se quiere significar que al menos 80% del compuesto de una composición es el estereoisómero descrito; preferiblemente, al menos 90% del compuesto de una composición es el estereoisómero descrito; y más preferiblemente, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del compuesto de una composición es el estereoisómero descrito. Cuando la estereoquímica de un átomo de carbono quiral no se especifica en la estructura química de un compuesto, se pretende que la estructura química abarque los compuestos que contienen cualquier estereoisómero del centro quiral.

25

30

Los estereoisómeros individuales de los compuestos empleados en esta invención se pueden preparar utilizando una variedad de métodos conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, síntesis estereoespecífica, separación cromatográfica de diastereómeros, resolución cromatográfica de enantiómeros, conversión de los enantiómeros de una mezcla enantiomérica en diastereómeros seguido de separación cromatográfica de los diastereómeros y la regeneración de los enantiómeros individuales, y de la resolución enzimática.

35

40

La síntesis estereoespecífica implica típicamente el uso de materiales ópticamente puros apropiados (enantioméricamente puros) o sustancialmente ópticamente puros y de reacciones sintéticas que no causan racemización ni inversión de la estereoquímica en los centros quirales. Las mezclas de estereoisómeros de los compuestos, incluyendo las mezclas racémicas, resultantes de una reacción sintética se pueden separar, por ejemplo, mediante mecanismos de cromatografía como apreciarán los expertos normales en la técnica. La resolución cromatográfica de enantiómeros puede llevarse a cabo mediante el uso de resinas de cromatografía quiral, muchas de las cuales están disponibles comercialmente. En un ejemplo no limitante, el racemato se coloca en disolución y se carga en la columna que contiene una fase estacionaria quiral. Los enantiómeros se pueden separar a continuación por medio de HPLC.

45

50

La resolución de los enantiómeros también se puede lograr mediante la conversión de enantiómeros en una mezcla de diastereómeros por reacción con agentes coadyuvantes quirales. Los diastereómeros resultantes se pueden separar por cromatografía en columna o cristalización/recristalización. Esta técnica es útil cuando los compuestos que se van a separar contienen un grupo carboxilo, amino o hidroxilo que formará una sal o un enlace covalente con el coadyuvante quiral. Los ejemplos no limitantes de los coadyuvantes quirales adecuados incluyen aminoácidos, ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos organosulfónicos quiralmente puros. Una vez que los diastereómeros se separan por cromatografía, se pueden regenerar los enantiómeros individuales. Con frecuencia, el coadyuvante quiral se puede recuperar y volver a utilizar.

Las enzimas, tales como esterasas, fosfatasa o lipasas, pueden ser útiles para la resolución de derivados de enantiómeros en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, un derivado éster de un grupo carboxilo de los

compuestos que se van a separar se puede tratar con una enzima que hidroliza selectivamente sólo uno de los enantiómeros de la mezcla. El ácido enantioméricamente puro resultante se puede separar a continuación del éster no hidrolizado.

Alternativamente, se pueden preparar las sales de enantiómeros de una mezcla utilizando cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido carboxílico con una base ópticamente pura adecuada, tal como alcaloides o fenetilamina, seguido de precipitación o cristalización/re-cristalización de las sales enantioméricamente puras. Los métodos adecuados para la resolución/separación de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo las mezclas racémicas, se pueden encontrar en ENANTIONERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (Jacques et al., 1981, John Wiley and Sons, Nueva York, NY).

El número de átomos de carbono de un resto hidrocarbilo puede estar indicado por el prefijo "C_x-C_y", donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono del radical. Así, por ejemplo, "alquilo C₁C₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Cuando se utiliza una fórmula química para describir un radical, el guión o los guiones indican la parte del radical que tiene las valencias libres.

Cuando un radical se describe como "opcionalmente sustituido", el radical puede estar sustituido o no sustituido. Si un radical se describe como opcionalmente sustituido con hasta un número concreto de radicales que no son hidrógeno, ese radical puede estar sustituido o no sustituido con hasta ese número de radicales en particular que no son hidrógeno o hasta con el número máximo de posiciones sustituibles en el radical, lo que sea menor. De ese modo, por ejemplo, si un radical se describe como un heterociclo opcionalmente sustituido con hasta tres radicales que no son hidrógeno, en ese caso cualquier heterociclo con menos de tres posiciones sustituibles estará opcionalmente sustituido solo con tantos radicales que no son hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heterociclo.

Cuando un radical está sustituido con oxo o tioxo, esto significa que el radical contiene un átomo de carbono unido covalentemente a al menos dos radicales de hidrógeno (p. ej., CH₂), y los dos radicales de hidrógeno están sustituidos con oxo o tioxo para formar C=O o C=S, respectivamente.

El término "alquenilo" representa una cadena de hidrocarbilo lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces. Cada doble enlace carbono-carbono puede tener geometría cis o trans dentro del radical alquenilo, con relación a los grupos sustituidos en los átomos de carbono del doble enlace. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

El término "alquilo" representa una cadena de hidrocarbilo saturada lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-amilo, y hexilo.

El término "alquinilo" representa una cadena de hidrocarbilo lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos no limitantes de alquinilo incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, decinilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

El término "carbociclo" se refiere a un sistema anular saturado (p. ej., "cicloalquilo"), parcialmente saturado (p. ej., "cicloalquenilo" o "cicloalquinilo") o completamente insaturado (p. ej., "arilo") que contiene cero heteroátomos en el anillo. Los "átomos anulares" o "miembros del anillo" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o los anillos. Un carbociclo puede tener, sin limitación, un solo anillo, dos anillos fusionados o anillos de tipo puente o espiro. Un carbociclo sustituido puede tener geometría cis o trans. Los ejemplos representativos del carbociclo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, adamantilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-indenilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo, isoindenilo, decalinilo, y norpinanilo. Un grupo carbociclo puede estar unido al radical molecular parental a través de cualquier átomo del anillo de carbono sustituible.

El término "heterociclo" se refiere a un sistema anular saturado (p. ej., "heterocicloalquilo"), parcialmente insaturado (p. ej., "heterocicloalquenilo" o "heterocicloalquinilo") o completamente insaturado (p. ej., "heteroarilo") donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre), seleccionándose el resto de los átomos del anillo independientemente del grupo que consiste en carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Un heterociclo puede ser, sin limitación, un solo anillo, dos anillos fusionados o anillos de tipo puente o espiro. Un grupo heterociclo puede estar unido al radical molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible del grupo.

Un heterociclo puede ser, sin limitación, un monociclo que contiene un solo anillo. Los ejemplos no limitantes de

monociclos incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furazanilo"), y 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo y 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, y 1,3,4-dioxazolilo), oxatiolanilo, piranilo (incluyendo 1,2-piranilo y 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo, piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo"), y pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido 1,2,4-triazinilo), y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3 - triazinyl)), oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo, y 1, 4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo y p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, tiomorfolinilo, y diazepinilo.

Un heterociclo puede ser también, sin limitación, un biciclo que contiene dos anillos fusionados, tales como, por ejemplo, naftiridinilo (incluyendo [1,8]naftiridinilo y [1,6]naftiridinilo), tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, indolizino, piridinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizino, purinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]piridinilo, pirido[3,2-b]piridinilo, y pirido[4,3-b]piridinilo), piridopirimidina, y pteridinilo. Otros ejemplos no limitantes de heterociclos de anillos fusionados incluyen heterociclos fusionados con benzo, tales como indolilo, isoindolilo, indolonilo (también conocido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzopirazolilo" o indazolilo), benzazino (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazino") e isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazino")), bencimidazolilo, ftalazinilo, quinoxalino, benzodiazino (incluyendo cinolino (también conocido como "1,2-benzodiazino") y quinazolino (también conocido como "1,3-benzodiazino")), benzopirano (incluyendo "cromenilo" y "isocromenilo"), benzotipirano (también conocido como "tiocromenilo"), benzoxazolilo, indoxazino (también conocido como "bencisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxano, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "cumarono"), isobenzofuranilo, benzotieno (también conocido como "benzotiofenilo", "tioftenilo", y "benzotiofuranilo"), isobenzotieno (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotioftenilo", e "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo y 3,1,4-benzoxazinilo), benzisoxazinilo (incluyendo 1,2- benzisoxazinilo y 1,4-benzisoxazinilo), y tetrahidroisoquinolinilo.

Un heterociclo puede ser también, sin limitación, un sistema de anillos espiro, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano.

Un heterociclo puede comprender uno o más átomos de azufre como miembros del anillo; y en algunos casos, el átomo o los átomos de azufre se oxidan a SO o SO₂. El heteroátomo o los heteroátomos de nitrógeno de un heterociclo pueden estar o no cuaternizados, y pueden estar o no oxidados a N-óxido. Además, el heteroátomo o los heteroátomos de nitrógeno pueden estar o no protegidos en N.

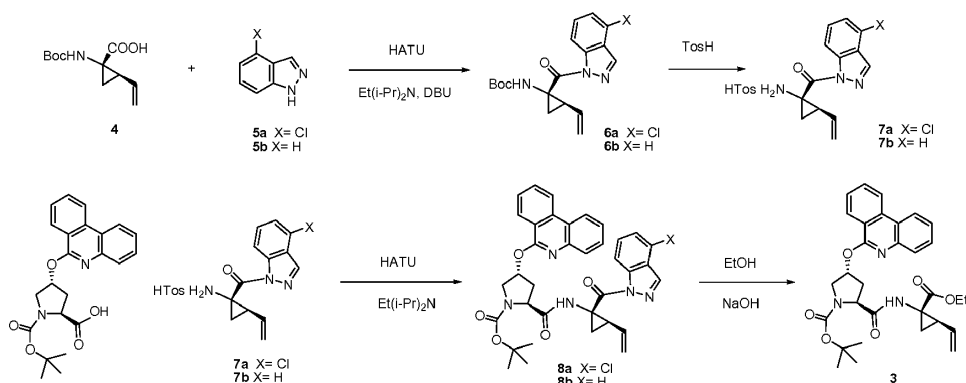
Salvo que se especifique, el término "sustituido" se refiere a la sustitución mediante el remplazo independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno por sustituyentes adecuados. Los ejemplos no limitantes de los sustituyentes incluyen -F, -Cl, -Br, -I, hidroxi, hidroxi protegido, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, amino protegido, oxo, tioxo, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₈, -NH-alquino C₂-C₈, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₈, -O-alquino C₂-C₈, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₈, -C(O)-alquino C₂-C₈, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₈, -CONH-alquino C₂-C₈, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₈, -OCO₂-alquino C₂-C₈, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₈, -OCONH-alquino C₂-C₈, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₈, -NHC(O)-alquino C₂-C₈, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₈, -NHCO₂-alquino C₂-C₈, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₈, -NHC(O)NH-alquino C₂-C₈, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₈, -NHC(S)NH-alquino C₂-C₈, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₈, -NHC(NH)NH-alquino C₂-C₈, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₈, -NHC(NH)-alquino C₂-C₈, NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₈, -C(NH)NH-alquino C₂-C₈, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo,

-C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₈, -S(O)-alquino C₂-C₈, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₈, -SO₂NH-alquino C₂-C₈, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₈, -NHSO₂-alquino C₂-C₈, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, polialcoxilalquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₈, -S-alquino C₂-C₈, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.

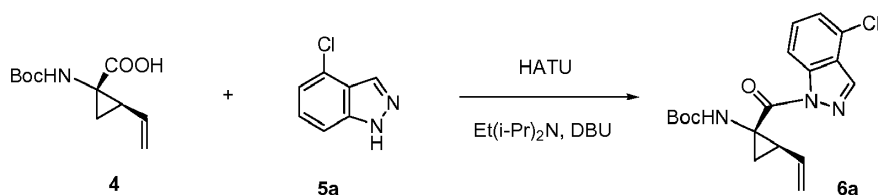
El término "grupo protector de amino" se refiere a aquellos grupos capaces de proteger un grupo amino frente a reacciones no deseables. Los grupos protectores de amino comúnmente utilizados (también conocidos como grupos protectores de N) se describen en Greene y Wuts, PROTECTING GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (3ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1999)). Los ejemplos no limitantes de grupos protectores de N incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo o 4-nitrobenzoilo; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo o p-toluenosulfonilo; grupos sulfenilo tales como fenilsulfenilo (fenil-S-) o trifenilmetilsulfenilo (tritol-S-); grupos sulfinilo tales como p-metilfenilsulfinilo (p-metilfenil-S(O)-) o t-butilsulfinilo (t-Bu-S(O)-); grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxibenciloxicarbonilo, dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxibenciloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxi-carbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitro-fenoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, o feniltiocarbonilo; grupos alquilo tales como bencilo, p-metoxibencilo, trifenilmetilo, o benciloximetilo; p-metoxifenilo; y grupos sililo tales como trimetilsililo. Los grupos protectores de N preferidos incluyen formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz).

Los compuestos empleados en la presente invención también pueden ser sustituidos isotópicamente. La sustitución isotópica preferida incluye sustituciones con isótopos estables o no radiactivos tales como deuterio, ¹³C, ¹⁵N o ¹⁸O. La incorporación de un átomo pesado, tal como la sustitución de deuterio por hidrógeno, puede dar lugar a un efecto isotópico que podría alterar la farmacocinética del fármaco. En un ejemplo, al menos 5% en moles (p. ej., al menos 10% en moles) de hidrógeno en un compuesto utilizado en la presente invención está sustituido por deuterio. En otro ejemplo, al menos 25% en moles de hidrógeno en un compuesto utilizado en la presente invención está sustituido por deuterio. En un ejemplo adicional, al menos 50, 60, 70, 80 o 90% en moles de hidrógeno en un compuesto empleado en la presente invención está sustituido por deuterio. La abundancia natural de deuterio es de aproximadamente 0,015%. La sustitución o enriquecimiento con deuterio se puede lograr, sin limitación, intercambiando protones por deuterio o mediante la síntesis de la molécula con materiales de partida enriquecidos o sustituidos. Otros métodos conocidos en la técnica también pueden ser utilizados para sustituciones isotópicas.

Se debe entender que las realizaciones descritas anteriormente y el siguiente Esquema se proporcionan a modo de ilustración, no de limitación. Diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la presente descripción.



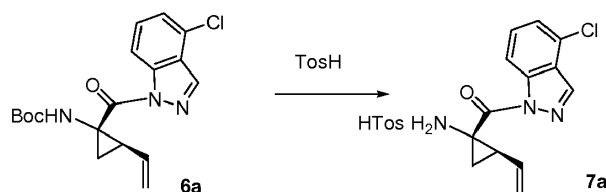
Etapa 1: Preparación de Indazolidina



Se añadió diisopropiletilamina (0,38 g, 3,0 mmoles) a una solución de ácido **4** (0,68 g, 3,0 mmoles) y HATU (1,14 g, 3,0 mmoles) en acetonitrilo (7 ml). Después de mezclar durante 15 min a la temperatura ambiente se añadieron cloroindazol **5a** (0,46 g, 3,0 mmoles) y DBU (0,91 g, 6,0 mmoles) a la mezcla de reacción. Después de 30 min adicionales a la temperatura ambiente la mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se transfirieron a KH_2PO_4 al 10% (15 ml). La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con KH_2PO_4 al 5% (15 ml) y después con agua (15 ml). La solución se concentró hasta un aceite pesado (0,95 g, 93%).

Según lo determinado por ^1H NMR la indazolidina bruta **6a** contenía pequeñas cantidades de productos secundarios de tetrametilurea y sal de DBU. Esto se utilizó en la Etapa 2 sin purificación adicional. ^1H RMN (δ , $\text{DMSO}-d_6$): 1,15 (s, 9H), 1,26 (m, 1H), 1,92 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,8- 7,9 (s ancho, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,54 (s, 1 H)

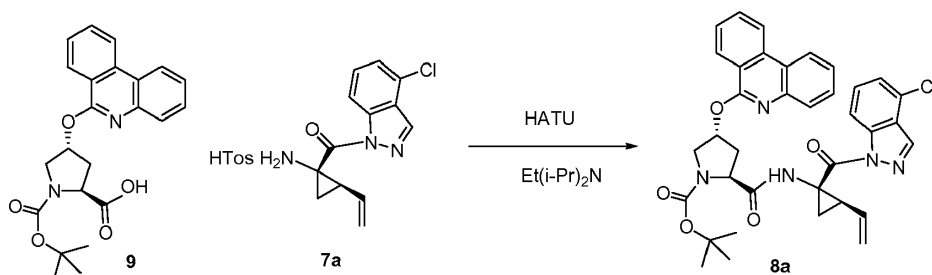
Etapa 2 Desprotección



La indazolidina **6a** (0,31 g, 1,0 mmoles) y el monohidrato de ácido tósico (0,26 g, 1,5 mmoles) se mezclaron en a acetonitrilo (5 ml) durante 24 h a TA. El producto precipitado resultante se separó por filtración y se secó hasta 0,3 g (80%) de la sal tosilato **7a**.

^1H RMN (δ , $\text{DMSO}-d_6$): 1,79 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,60 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,36 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (s ancho, 3H).

Etapa 3 Acoplamiento

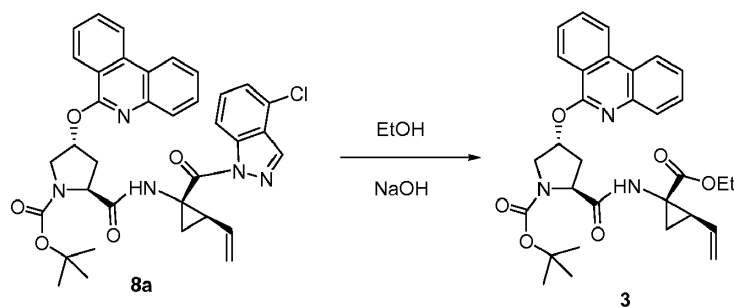


Se añadió diisopropiletilamina (0,09 g, 0,67 mmoles) a una solución de derivado de prolinol **9** (0,27 g, 0,67 mmoles) y HATU (0,27 g, 0,7 mmoles) en acetonitrilo (7 ml). Después de mezclar durante 15 min a la temperatura ambiente, se añadieron tosilato **7a** (0,29 g, 0,67 mmoles) y diisopropiletilamina (0,18 g, 1,34 mmoles) a la mezcla de reacción. Después de 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, el producto precipitado se separó por filtración y se lavó con acetonitrilo-agua (1:1, 5 ml). El secado a vacío a 50°C proporcionó 0,4 g (92%) de indazolidina **8a**.

^1H RMN (δ , $\text{DMSO}-d_6$): 0,90; 1,06 (s, 9H), 1,29 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 3,54, 3,68 (d, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,30 (t, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,72, 5,78 (s ancho, 1H), 7,39-7,58 (m, 2H), 7,58-7,70 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,08-8,26 (m, 2H), 8,46, 8,57 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,08, 9,12 (S, 1H).

*) ^1H RMN muestra una mezcla de 2 rotámeros. Cuando se separan, las señales del rotámero minoritario se muestran en "cursiva".

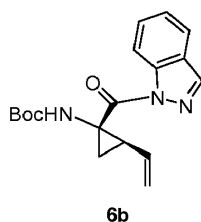
Etapa 4 Formación de éster etílico



Se mezclaron hidróxido de sodio (8,0 mg, 0,2 mmoles) e indazolidina **8a** (0,13 g, 0,2 mmoles) en etanol (1,5 ml) durante 15 min a la temperatura ambiente. Se añadió agua (1,5 ml) a la solución clara resultante para precipitar el producto, que se separó por filtración y se secó para dar 0,089 g (82%) del éster etílico **3**.

^1H RMN (δ , DMSO- d_6): 1,17 (t, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,66 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,37, (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,6- 3,8 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,06 (c, 2H), 4,32 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,82 (s ancho, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,74-8,76 (m, 2H).

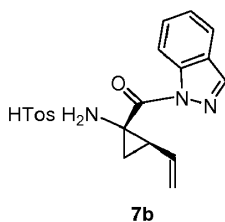
(1S, 2R)-1-(1H-Indazol-1-carbonil)-2-vinilciclopropilcarbamato de terc-butilo (**6b**)



Se preparó indazolidina bruta **6b** de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 1 con un rendimiento del 95%.

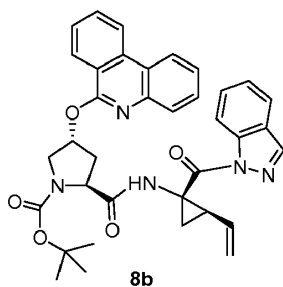
^1H RMN (δ , DMSO- d_6): 1,15 (s, 9H), 1,26 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,66-7,80 (s ancho, 1H) 7,85 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,46 (s, 1H)

Tosilato de ((1S, 2R)-1-amino-2-vinilciclopropil)(1H-indazol-1-il)metanona (**7b**)



Se preparó indazolidina **7b** de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 2 con un rendimiento del 66%. ^1H RMN (δ , DMSO- d_6): 1,77 (m, 1H), 1,97 (dd, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,58 (dd, 1H), 5,04 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,36 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 3H).

2-((1S,2R)-1-(1H-Indazol-1-carbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoyl)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidino-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo (**8b**)



Se preparó indazolidina **8b** de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 3 con un rendimiento de 90%.

- 5 ¹H RMN (δ, DMSO-d₆)*: 0,89; 1,14 (s, 9H), 1,30 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,72, 5,78 (s ancho, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,48-7,70 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,40,8,49 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,99, (s, 1H).
*) ¹H RMN muestra una mezcla de 2 rotámeros. Cuando se separan, las señales del rotámero minoritario se muestran en "cursiva".

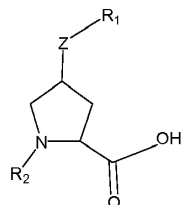
- 10 La indazolidina **8b** se convirtió en el éster **3** de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 4 con un rendimiento de 75%.

- 15 La descripción anterior de la presente invención proporciona ilustración y descripción, pero no pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la precisa dada a conocer. Son posibles modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores o se pueden adquirir de la práctica de la invención. Por lo tanto, se hace notar que el alcance de la invención se define por las reivindicaciones y sus equivalentes.

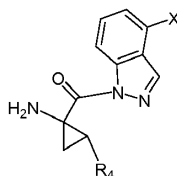
20

REIVINDICACIONES

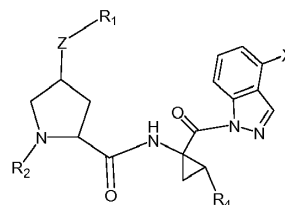
1. Un procedimiento de elaboración de un inhibidor de la proteasa de VHC, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I con un compuesto de Fórmula II para formar un compuesto de Fórmula III,



(I)



(II)



(III)

en donde:

Z es O, S, SO, SO₂, N(R_N), OC(O), C(O)O, N(R_N)C(O), o C(O)N(R_N), en donde R_N es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₁ es carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

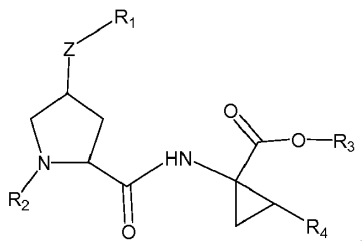
R₂ es H o un grupo protector de amino;

R₄ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido; y

X es H o halógeno.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con R₃-OH

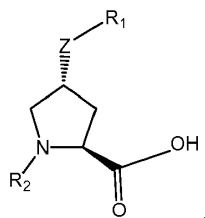
para formar



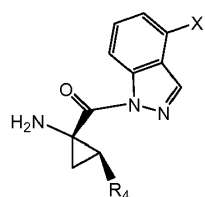
en donde R₃ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de carboxilo.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en donde R₃ es un grupo -CH₂CH₃.

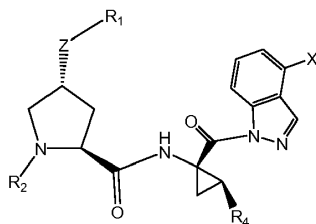
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es



y el compuesto de Fórmula II es

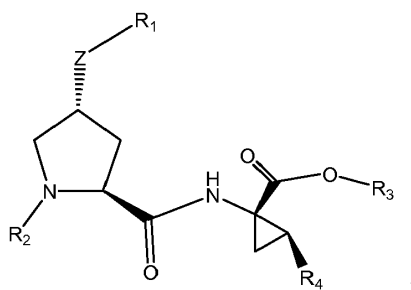


y el compuesto de Fórmula III es



- 5 5. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con R₃-OH

para formar



- 10 en donde R₃ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de carboxilo.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en donde R₃ es un grupo -CH₂CH₃.

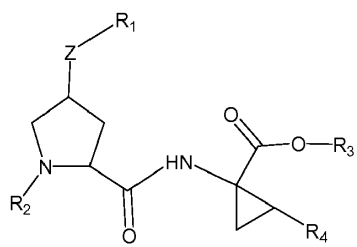
- 15 7. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en donde:

Z es O;
R₁ es fenantridina;
R₂ es un grupo protector amino;
R₄ es vinilo;
X es H o Cl.

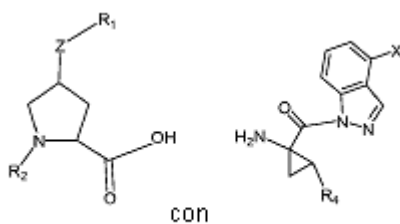
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde R₂ es terc-butiloxicarbonilo.

- 25 9. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de la proteasa de VHC es BI-201335, TMC-435350, vaniprevir, MK-5172, BMS-650032, danoprevir, GS-9451, o el Compuesto I.

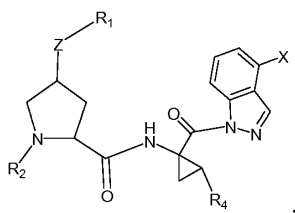
10. Un procedimiento de elaboración de



- 30 que comprende hacer reaccionar



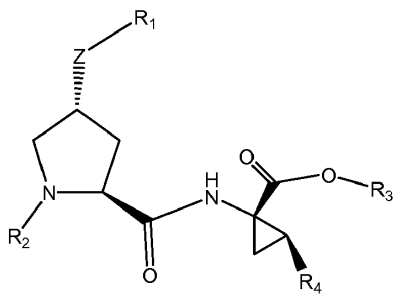
para formar



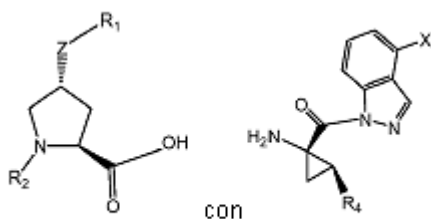
5 en donde:

- Z es O, S, SO, SO₂, N(R_N), OC(O), C(O)O, N(R_N)C(O), o C(O)N(R_N), en donde R_N es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
 R₁ es carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;
 R₂ es H o un grupo protector de amino;
 10 R₄ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido;
 X es H o halógeno; y
 R₃ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de carboxilo.

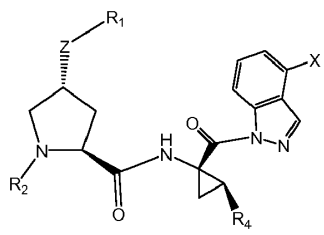
15 11. Un procedimiento de elaboración de



que comprende hacer reaccionar



20 para formar



en donde:

Z es O, S, SO, SO₂, N(R_N), OC(O), C(O)O, N(R_N)C(O), o C(O)N(R_N), en donde R_N es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₁ es carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

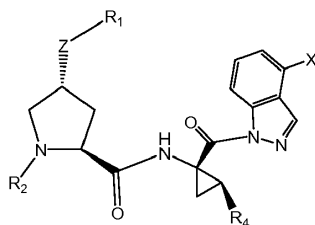
R₂ es H o un grupo protector de amino;

R₄ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

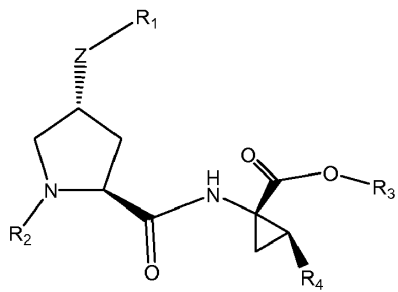
X es H o halógeno; y

R₃ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de carboxilo.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente hacer reaccionar



con R₃-OH para formar



en donde R₃ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

13. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 11-12, en donde:

Z es O;

R₁ es fenantridina;

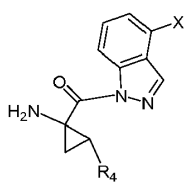
R₂ es terc-butiloxycarbonilo;

R₄ es vinilo;

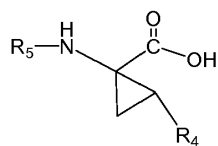
X es H o Cl; y

R₃ es -CH₂CH₃.

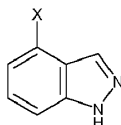
14. Un procedimiento de elaboración de



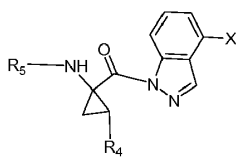
que comprende el acoplamiento de



con



para formar



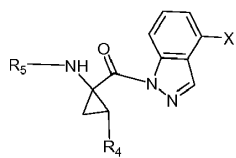
en donde:

R₄ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

X es H o halógeno;

R₅ es H o un grupo protector de amino.

15. Un compuesto que tiene una Fórmula de



en donde:

R₄ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

X es H o halógeno;

R₅ es H o un grupo protector de amino.