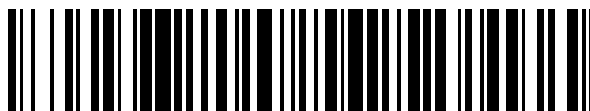


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 204**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/4355** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

**C07K 5/08** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 38/06** (2006.01)

**C07D 491/048** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**C07K 5/083** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2009** **PCT/US2009/056937**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2011** **WO11034518**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2009** **E 09849606 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016** **EP 2477980**

54 Título: **Inhibidores de la proteasa de HCV**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.10.2016**

73 Titular/es:

**TAIGEN BIOTECHNOLOGY CO., LTD. (100.0%)**  
**7F, 138 Shin Ming Rd. Neihu District**  
**114 Taipei, TW**

72 Inventor/es:

**LIU, CHEN-FU;**  
**LEE, KUANG-YUAN;**  
**CHENG, PEI-CHIN;**  
**LIU, YO-CHIN;**  
**LO, PIN;**  
**TSENG, KUO-FENG;**  
**CHEN, CHIH-MING;**  
**KING, CHI-HSIN RICHARD y**  
**LIN, CHU-CHUNG**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 588 204 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 de HCV

## Antecedentes

5 El virus de la hepatitis C (HCV), un virus de ARN monocatenario de sentido (+), es el principal agente causal de la mayoría de los casos de hepatitis no A, no B. La infección por HCV es un problema apremiante de salud humana. Véanse, p.ej., los documentos WO 05/007681; WO 89/04669; EP 381216; Alberti et al., *J. Hepatology*, 31 (Supl. 1), 17-24 (1999); Alter, *J. Hepatology*, 31 (Supl. 1), 88-91 (1999); y Lavanchy, *J. Viral Hepatitis*, 6, 35-47 (1999).

10 La hepatitis provocada por la infección por HCV es difícil de tratar, ya que el virus puede mutar rápidamente y escapar a la respuesta inmunitaria natural. Las únicas terapias anti-HCV disponibles actualmente son el interferón- $\alpha$ , la combinación interferón- $\alpha$ /ribavirina, y el interferón- $\alpha$  pegilado. Sin embargo, se descubrió que las tasas de respuesta sostenida para el interferón- $\alpha$  o para la combinación interferón- $\alpha$ /ribavirina fueron <50%, y los pacientes sufren mucho por los efectos secundarios de estos agentes terapéuticos. Véase, p.ej., Walker, *DDT*, 4, 518-529 (1999); Weiland, *FEMS Microbial. Rev.*, 14, 279-288 (1994); y el documento WO 02/18369. Por tanto, sigue existiendo la necesidad de desarrollar fármacos terapéuticos que sean más eficaces y se toleren mejor.

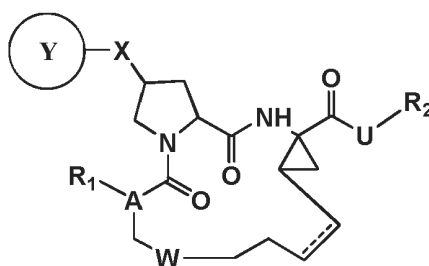
15 Una proteasa de HCV necesaria para la replicación viral contiene alrededor de 3000 aminoácidos. Incluye una proteína de la nucleocápside (C), proteínas de la cubierta (E1 y E2), y varias proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4a, NS5a, y NS5b).

20 La proteína NS3 posee actividad de serina proteasa y se considera esencial para la replicación e infectividad viral. El carácter esencial de la proteasa NS3 se dedujo del hecho de que las mutaciones en la proteasa NS3 del virus de la fiebre amarilla disminuyeron la infectividad viral. Véase, p.ej., Chamber et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 8898-8902 (1990). También se demostró que las mutaciones en el sitio activo de la proteasa NS3 de HCV inhibieron completamente la infección por HCV en un modelo de chimpancé. Véase, p.ej., Rice et al., *J. Virol.* 74 (4) 2046-51 (2000). Además, se descubrió que la proteasa NS3 de HCV facilita la proteólisis en las uniones NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a, NS5a/NS5b, y así fue responsable de generar cuatro proteínas virales durante la replicación viral. Véase, p.ej., el documento US 2003/0207861. Por lo tanto, la enzima proteasa NS3 de HCV es un objetivo atractivo para tratar la infección por HCV. Se pueden hallar inhibidores potenciales de la proteasa NS3 de HCV en los documentos WO2008/02006, WO2009/055335, WO 02/18369, WO 00/09558, WO 00/09543, WO 99/64442, WO 99/07733, WO 99/07734, WO 99/50230, WO 98/46630, WO 98/17679, WO 97/43310, US 5.990.276, Dunsdon et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.* 10, 1571-1579 (2000); Llinas-Brunet et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.* 10, 2267-2270 (2000); y S. LaPlante et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.* 10, 2271-2274 (2000).

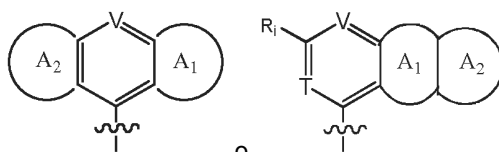
## Sumario

Esta invención se basa en los descubrimientos inesperados de que ciertos compuestos macrocíclicos bloquean la actividad de las proteasas NS3-4A, disminuyen los niveles de ARN de HCV, inhiben los mutantes de proteasas de HCV resistentes a otros inhibidores, y muestran una semivida prolongada en el sistema circulatorio.

35 En un aspecto, esta solicitud se refiere a compuestos de fórmula (I):



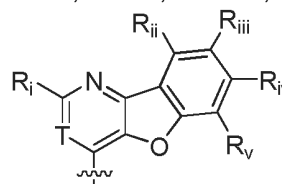
40 en la que R<sub>1</sub> es -H, -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, heteroarilo, -Z-R, o -NH-Z-R; en la que R es H, o es un resto seleccionado de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, o heteroarilo; y Z es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)C(O)O-, -C(O)C(O)NH-, -C(O)NR', -OC(S)-, -C(S)NR', o -C(NH)O-, R' es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, o heteroarilo; R<sub>2</sub> es H, o es un resto seleccionado de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, o heteroarilo; A es N o CH; U es -O-, -NH-, -NH(CO)-, -NHS(O)-, o -NHSO<sub>2</sub>-; W es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S-, -S(O)-, -SO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)-, -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>-, m es 1, 2, o 3 y n es 0, 1, o 2; X es -O-, -S-, -NH-, o -



OCH<sub>2</sub>-; Y es  $\text{---}$ , en los que cada V y T, independientemente, es -CH- o -N-; cada A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, independientemente, es un resto seleccionado de cicloalquilo C<sub>4-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, o heteroarilo, o condensado opcionalmente con cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, o heteroarilo; y R<sub>i</sub> es H, halógeno, nitro, ciano, o amino, o es un resto seleccionado de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, y heteroarilo, cada alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, y alquinilo C<sub>2-6</sub> está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, o heteroarilo, y cada cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, y heteroarilo está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, o heteroarilo, o condensado opcionalmente con cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, o heteroarilo; y  $\text{---}$  es un enlace simple o un enlace doble.

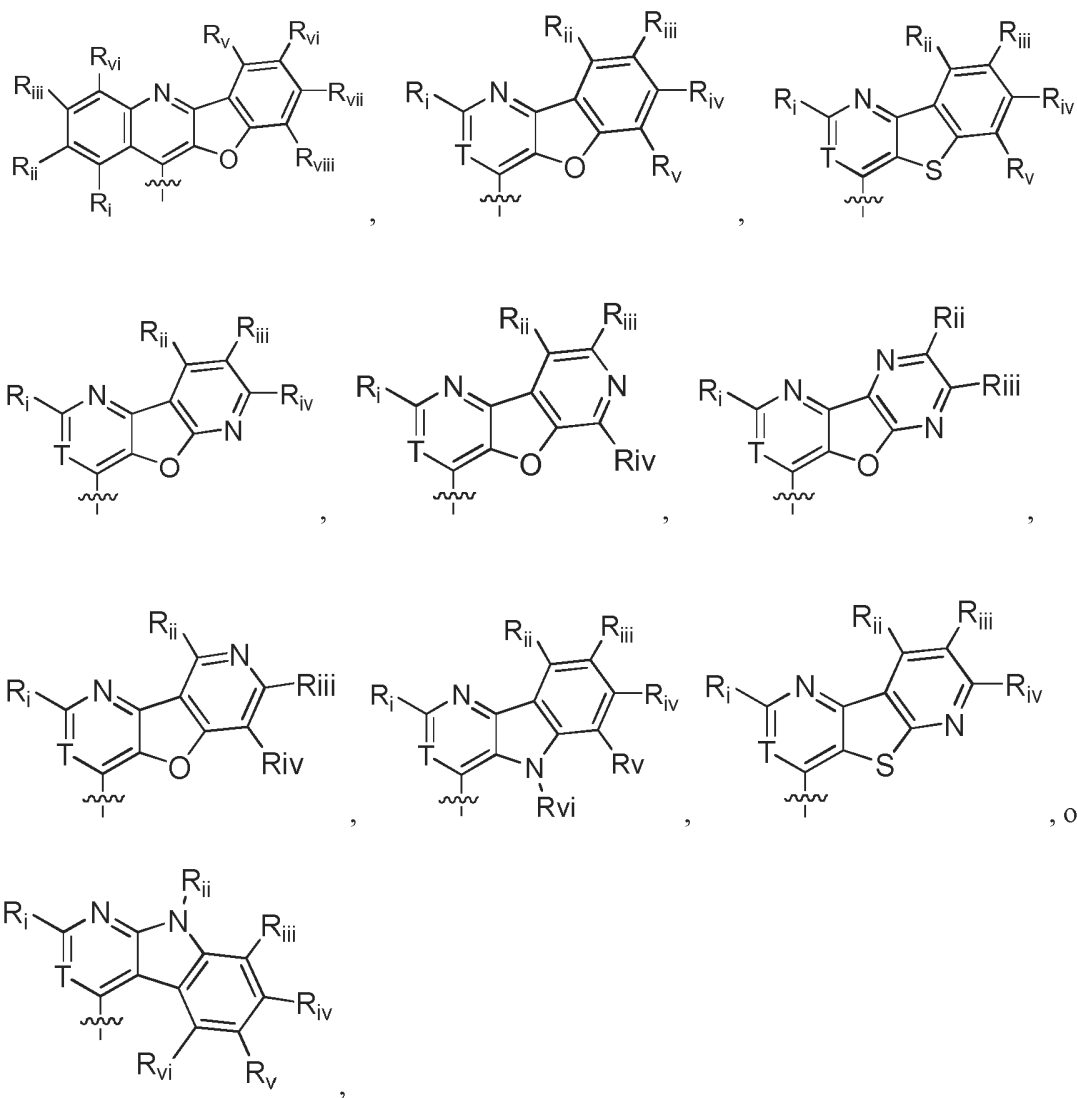
Los grupos asignados a las variables U, W, X, y Z son bivalentes. Cada uno de los grupos se presenta anteriormente en la misma orientación que aquella en la que se presenta la variable en la fórmula. Por ejemplo, el grupo -NHSO- asignado a la variable U, que, como se muestra en la fórmula, está interpuesto entre C=O y R<sub>2</sub>. El átomo de N en este grupo -NHS(O)- está unido a C=O, y el átomo de S está unido a R<sub>2</sub>. Como ejemplo adicional, el grupo -C(O)O- asignado a la variable Z está interpuesto entre NH y R (es decir, -NH-Z-R). El átomo de C en -C(O)O- está unido a NH, y el átomo de O está unido a R.

Con respecto a la Fórmula (I), un subgrupo de los compuestos se caracteriza porque R<sub>1</sub> es -NH-Z-R, en el que Z es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)C(O)O-, o -C(O)C(O)NH-; R<sub>2</sub> es ; X es O; A es CH; W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -



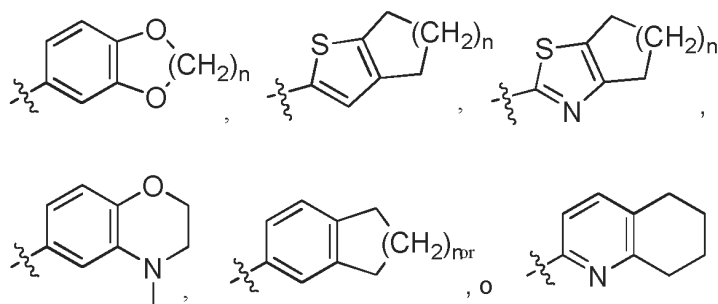
SCH<sub>2</sub>-, o -SOCH<sub>2</sub>-; U es -NHSO<sub>2</sub>-;  $\text{---}$  es un enlace doble; o Y es  $\text{---}$ , en la que T es CH o N; R<sub>i</sub> es fenilo o tioazolilo sustituido opcionalmente con halógeno, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, o alcoxilo C<sub>1-6</sub>; y cada uno de R<sub>ii</sub>, R<sub>iii</sub>, R<sub>iv</sub>, y R<sub>v</sub>, independientemente, es H, halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, o es un resto seleccionado de cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, o heteroarilo, o condensado opcionalmente con cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, o heteroarilo. Los ejemplos de R<sub>1</sub> son -NH-C(O)O-t-Bu, -NH-C(O)O-ciclopentilo, y -NH-C(O)-furilo.

Otro subgrupo de los compuestos se caracteriza porque Y es



5 en las que cada uno de R<sub>i</sub>, R<sub>ii</sub>, R<sub>iii</sub>, R<sub>iv</sub>, R<sub>v</sub>, y R<sub>vi</sub>, independientemente, es H, halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, o heteroarilo, y cada uno de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, o heteroarilo; y opcionalmente condensado con cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, o heteroarilo.

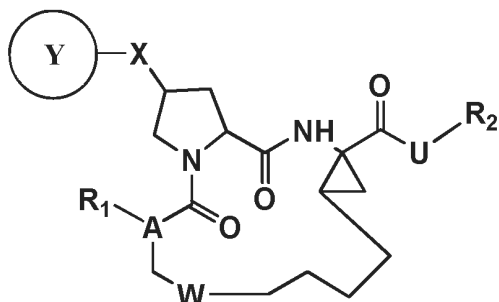
En los compuestos anteriores, R<sub>i</sub> puede ser, p.ej.,



10

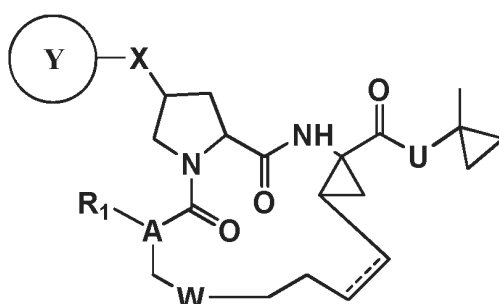
en las que el n es 1 o 2.

En una realización, los compuestos de esta invención tienen la fórmula siguiente:



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , A, U, W, X, e Y son como se definieron anteriormente.

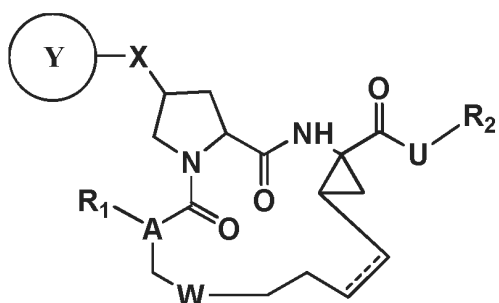
En otra realización, los compuestos de esta invención tienen la fórmula siguiente:



5

en la que  $R_1$ , A, U, W, X, e Y son como se definieron anteriormente.

En otra realización, los compuestos de esta invención tienen la fórmula siguiente:



10

en la que  $R_1$  es -H, -OH, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, heteroarilo, o -Z-R; en la que R es H, o es un resto seleccionado de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo, o heteroarilo; y Z es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)C(O)O-, -C(O)C(O)NH-, -C(O)NR'-, -OC(S)-, -C(S)NR'-, o -C(NH)O-, R' es H, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo; y  $R_2$ , A, U, W, X, e Y son como se definieron anteriormente.

15

El término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, tal como -CH<sub>3</sub> o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-(alquilo  $C_{1-6}$ ). El término "alqueno" se refiere a un resto de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene al menos un enlace doble, tal como -CH=CH-CH<sub>3</sub>. El término "alquino" se refiere a un resto de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene al menos un enlace triple, tal como -C≡C-CH<sub>3</sub>. El término "cicloalquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo saturado, cíclico, tal como ciclohexilo. El término "cicloalqueno" se refiere a un resto de hidrocarburo no aromático, cíclico, que contiene al menos un enlace doble, tal como ciclohexeno. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un resto saturado, cíclico, que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (p.ej., N, O, o S), tal como 4-tetrahidropirano. El término "heterocicloalqueno" se refiere a un resto no aromático, cíclico, que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (p.ej., N, O, o S) y al menos un enlace doble en el anillo, tal como pirano. El término "arilo" se refiere a un resto de hidrocarburo que tiene uno o más anillos aromáticos. Los ejemplos de restos arilo incluyen fenilo (Ph), fenileno, naftilo, naftileno, pirenilo, antrilo, y fenantrilo. El término "heteroarilo" se refiere a un resto que tiene uno o más anillos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (p.ej., N, O, o S). Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen furilo, furileno, fluorenilo,

20

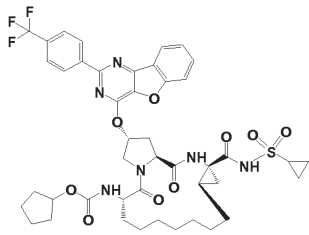
25

pirrolilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo e indolilo. El término "amino" se refiere a un radical de  $-NH_2$ ,  $-NH-(alquilo\ C_{1-6})$ , o  $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$ .

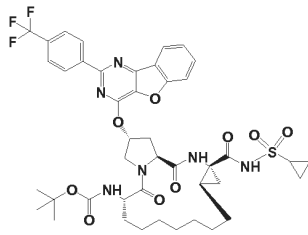
5 Los alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo mencionados en la presente memoria incluyen tanto restos sustituidos como no sustituidos, a menos que se especifique de otra manera. Los posibles sustituyentes en cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{20}$ , cicloalquenilo  $C_3-C_{20}$ , heterocicloalquilo  $C_1-C_{20}$ , heterocicloalquenilo  $C_1-C_{20}$ , alcoxi  $C_1-C_{10}$ , arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquilamino  $C_1-C_{10}$ , dialquilamino  $C_1-C_{20}$ , arilamino, diarilamino, alquilsulfonamino  $C_1-C_{10}$ , arilsulfonamino, alquilimino  $C_1-C_{10}$ , arilimino, alquilsulfonimino  $C_1-C_{10}$ , arilsulfonimino, hidroxilo, halógeno, tio, alquiltio  $C_1-C_{10}$ , ariltio, alquilsulfonilo  $C_1-C_{10}$ , arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amidino, guanidina, ureido, ciano, nitro, nitroso, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, y éster carboxílico. Por otra parte, los posibles sustituyentes en alquilo, alquenilo, o alquinilo incluyen todos los sustituyentes enumerados anteriormente excepto alquilo  $C_1-C_{10}$ . Cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo también pueden estar condensados entre sí.

15

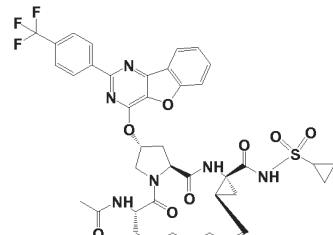
Más adelante se muestran 281 compuestos ejemplares de esta invención.



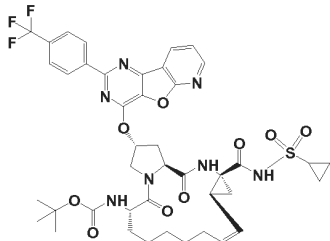
Compuesto 1



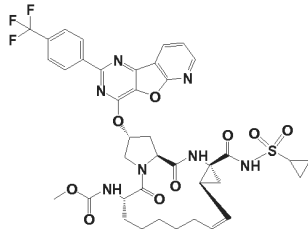
Compuesto 2



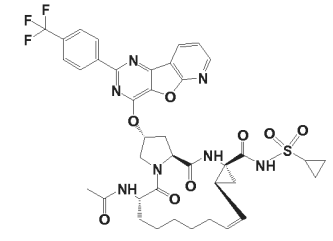
Compuesto 3



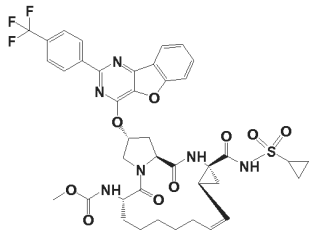
Compuesto 4



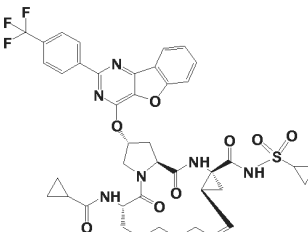
Compuesto 5



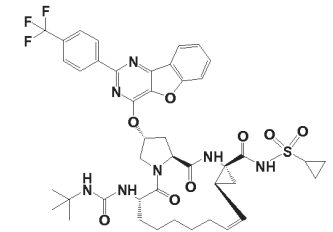
Compuesto 6



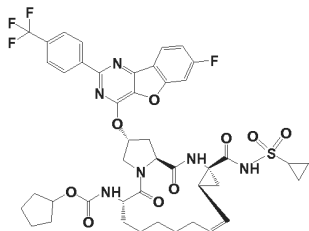
Compuesto 7



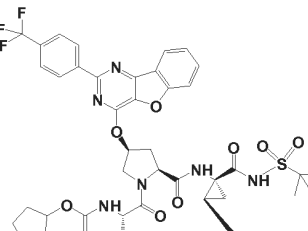
Compuesto 8



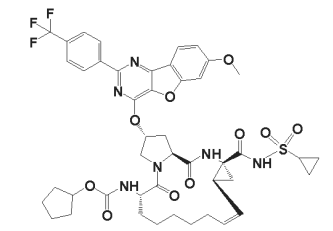
Compuesto 9



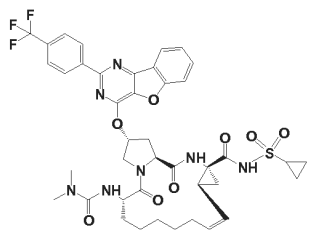
Compuesto 10



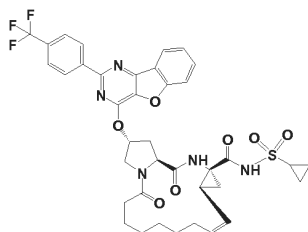
Compuesto 11



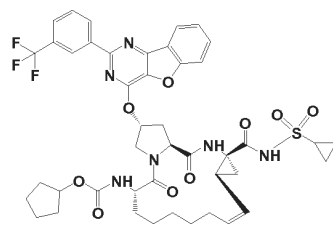
Compuesto 12



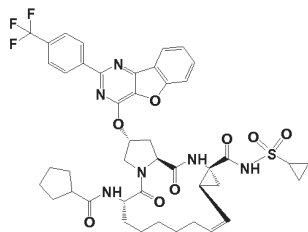
Compuesto 13



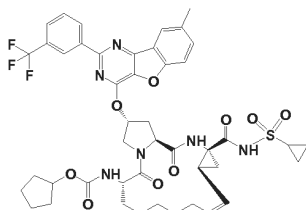
Compuesto 14



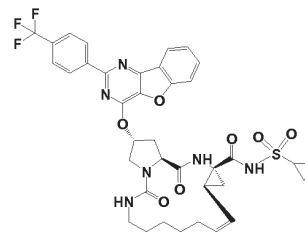
Compuesto 15



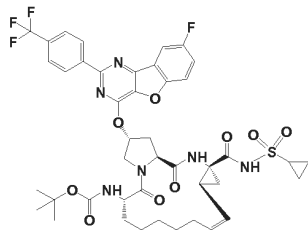
Compuesto 16



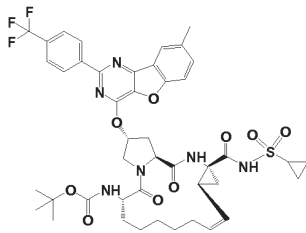
Compuesto 17



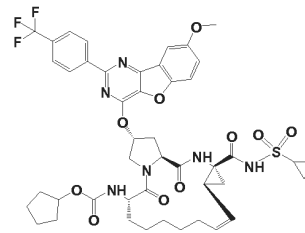
Compuesto 18



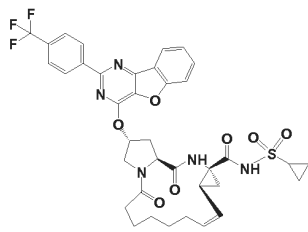
Compuesto 19



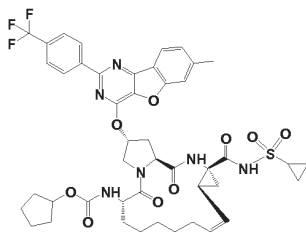
Compuesto 20



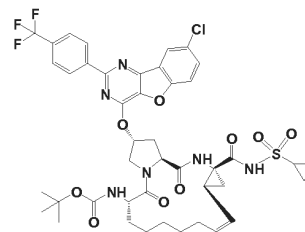
Compuesto 21



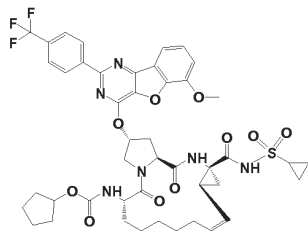
Compuesto 22



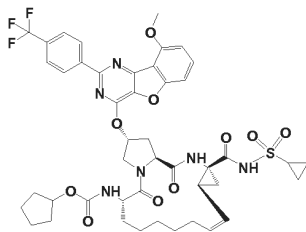
Compuesto 23



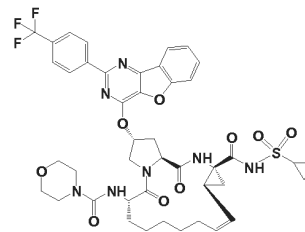
Compuesto 24



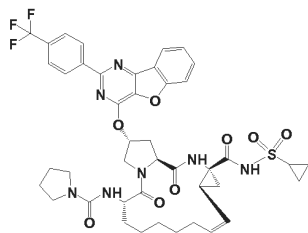
Compuesto 25



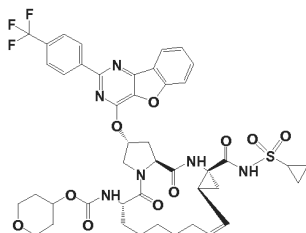
Compuesto 26



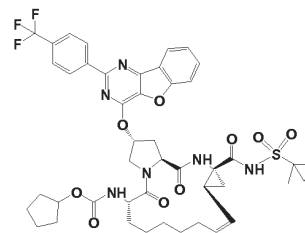
Compuesto 27



Compuesto 28

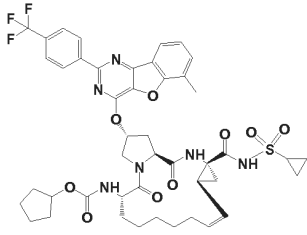


Compuesto 29

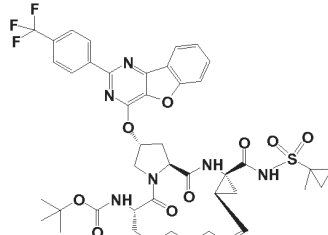


Compuesto 30

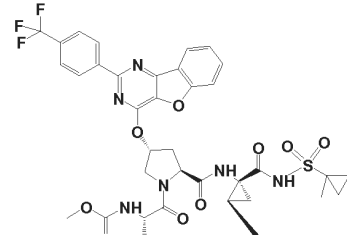




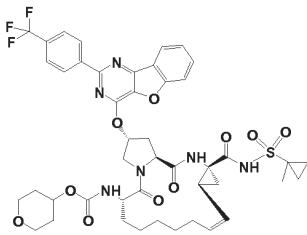
Compuesto 31



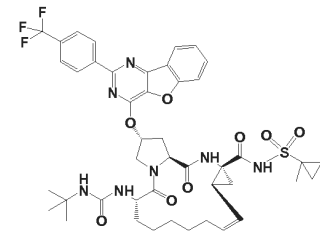
Compuesto 32



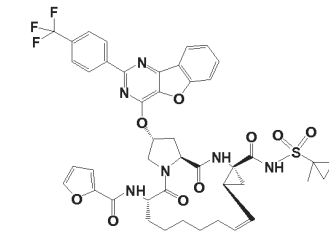
Compuesto 33



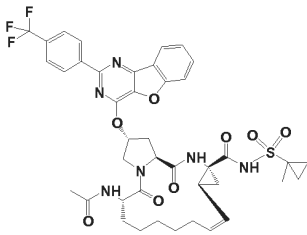
Compuesto 34



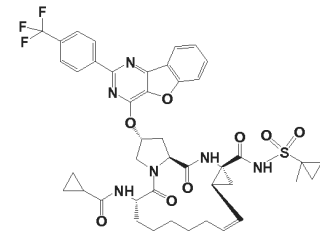
Compuesto 35



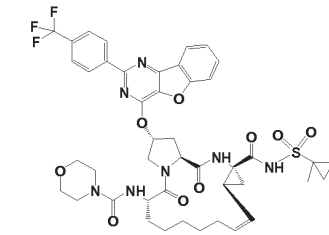
Compuesto 36



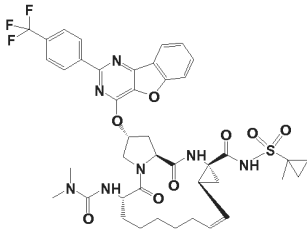
Compuesto 37



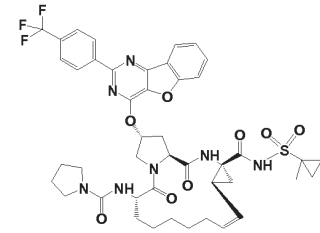
Compuesto 38



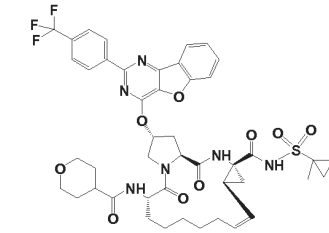
Compuesto 39



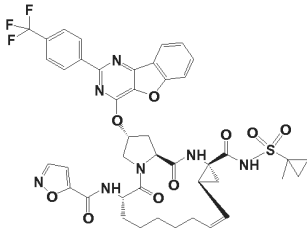
Compuesto 40



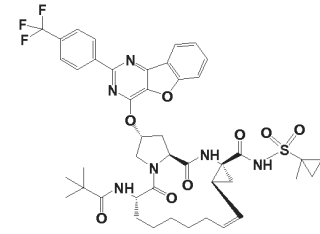
Compuesto 41



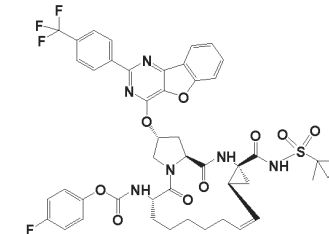
Compuesto 42



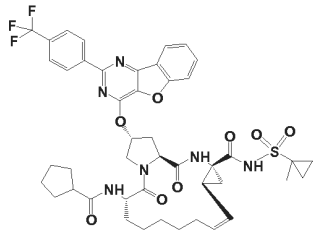
Compuesto 43



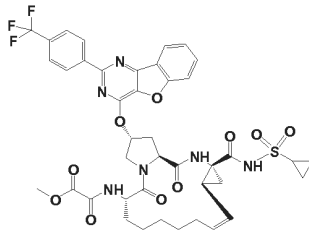
Compuesto 44



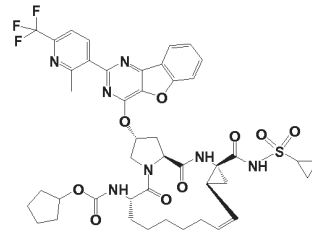
Compuesto 45



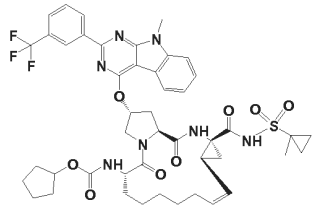
Compuesto 46



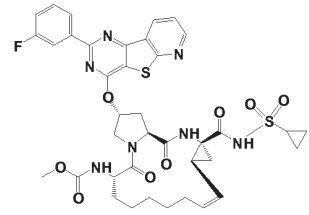
Compuesto 47



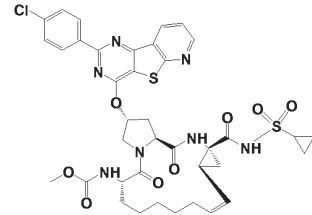
Compuesto 48



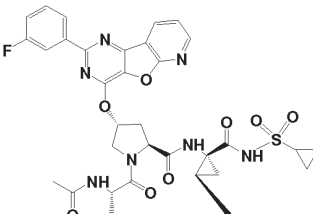
Compuesto 49



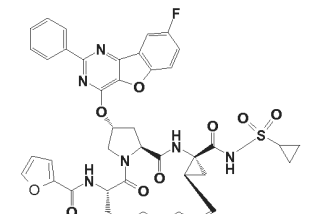
Compuesto 50



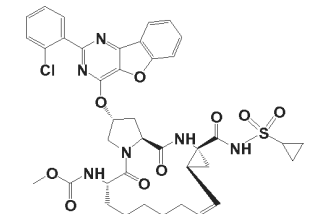
Compuesto 51



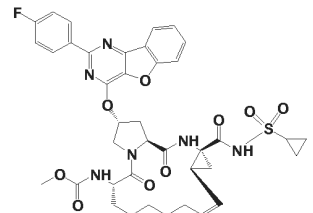
Compuesto 52



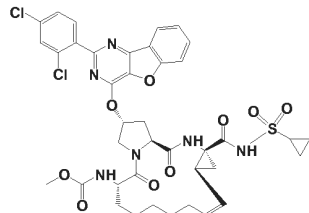
Compuesto 53



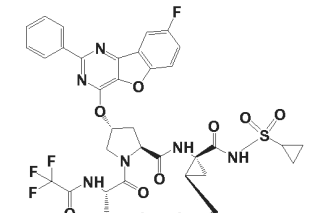
Compuesto 54



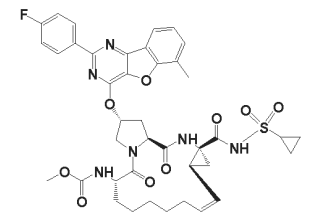
Compuesto 55



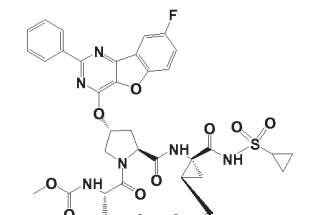
Compuesto 56



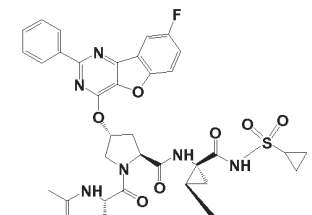
Compuesto 57



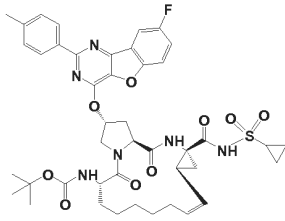
Compuesto 58



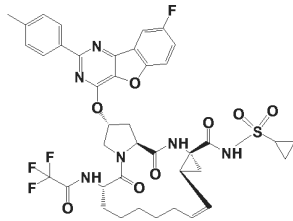
Compuesto 59



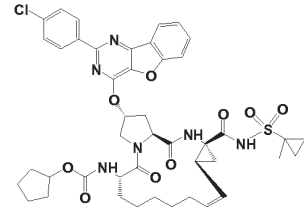
Compuesto 60



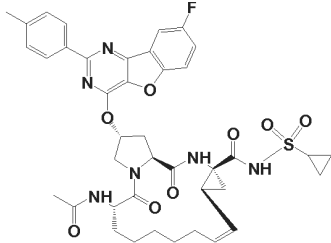
Compuesto 61



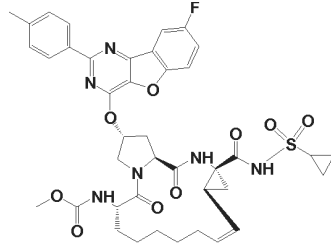
Compuesto 62



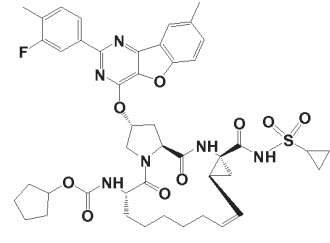
Compuesto 63



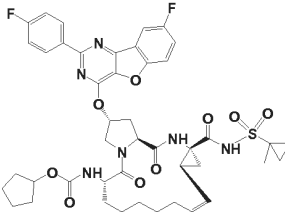
Compuesto 64



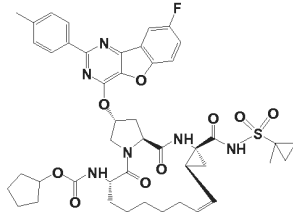
Compuesto 65



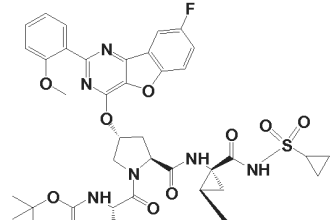
Compuesto 66



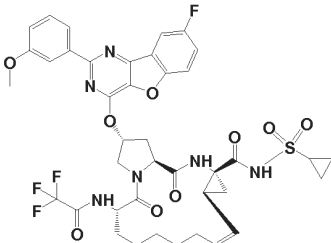
Compuesto 67



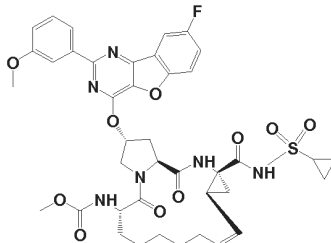
Compuesto 68



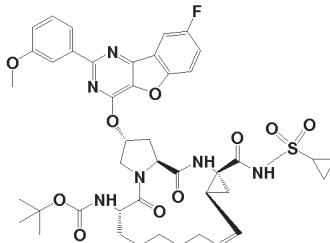
Compuesto 69



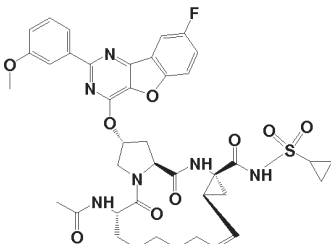
Compuesto 70



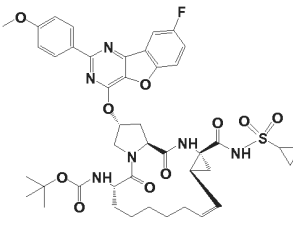
Compuesto 71



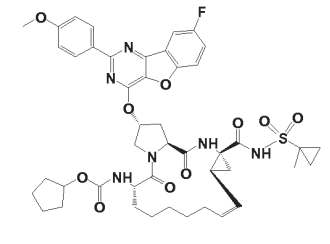
Compuesto 72



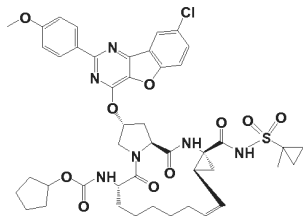
Compuesto 73



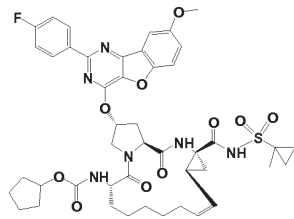
Compuesto 74



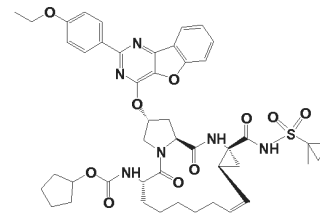
Compuesto 75



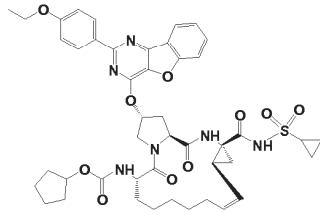
Compuesto 76



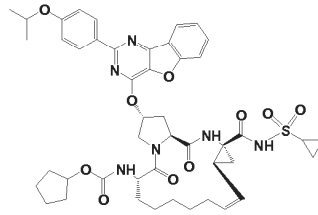
Compuesto 77



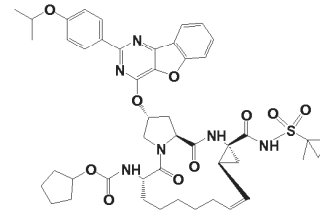
Compuesto 78



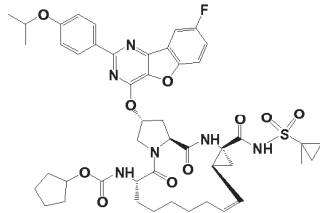
Compuesto 79



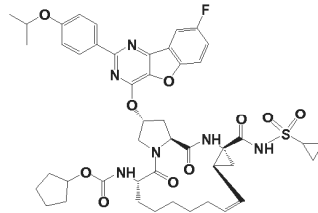
Compuesto 80



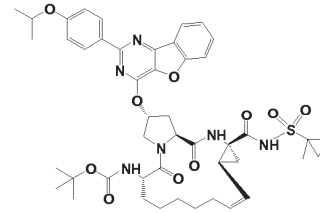
Compuesto 81



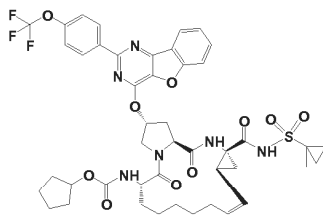
Compuesto 82



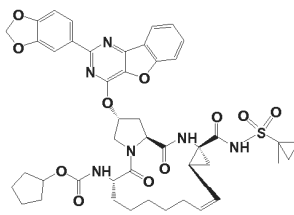
Compuesto 83



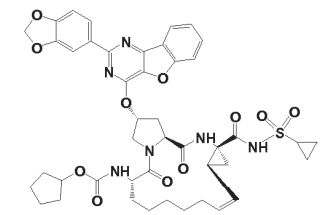
Compuesto 84



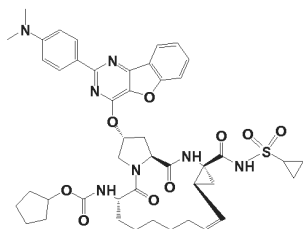
Compuesto 85



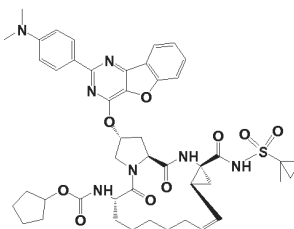
Compuesto 86



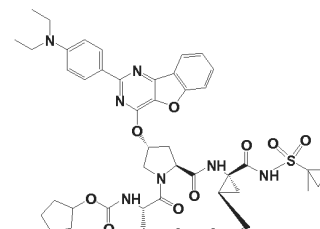
Compuesto 87



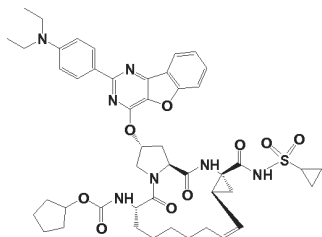
Compuesto 88



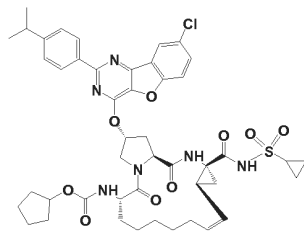
Compuesto 89



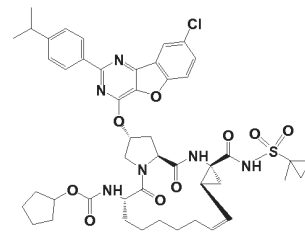
Compuesto 90



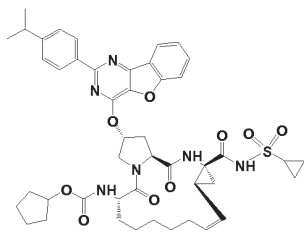
Compuesto 91



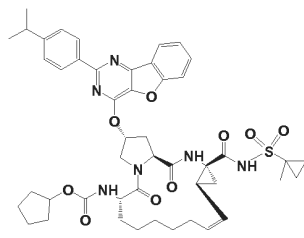
Compuesto 92



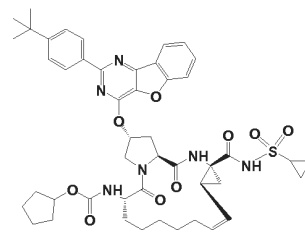
Compuesto 93



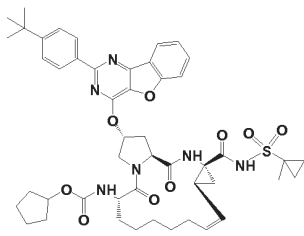
Compuesto 94



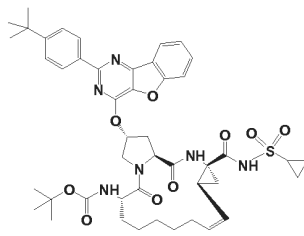
Compuesto 95



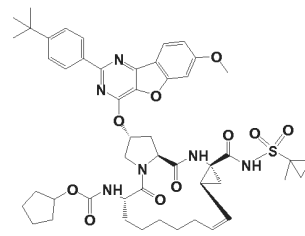
Compuesto 96



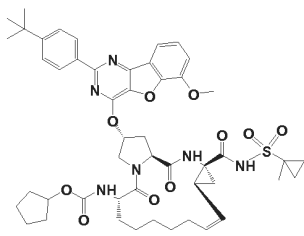
Compuesto 97



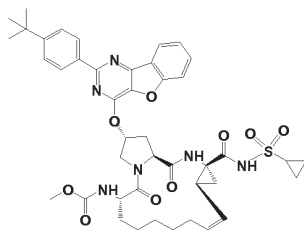
Compuesto 98



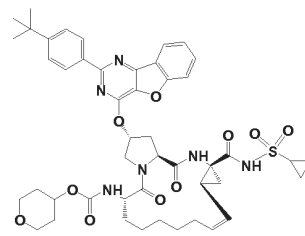
Compuesto 99



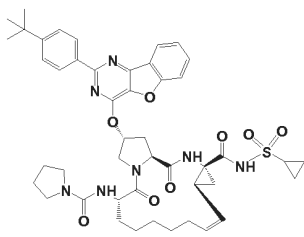
Compuesto 100



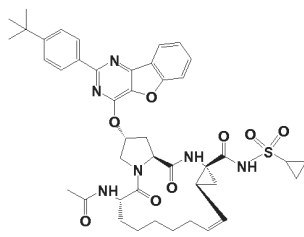
Compuesto 101



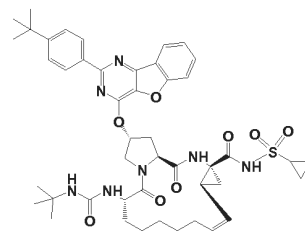
Compuesto 102



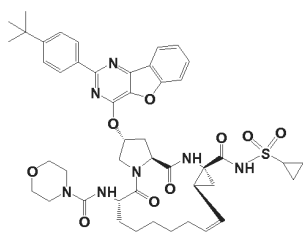
Compuesto 103



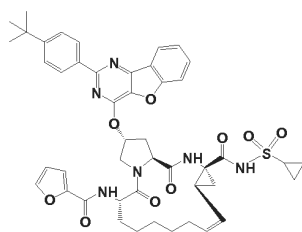
Compuesto 104



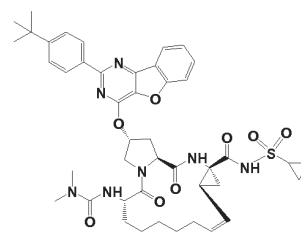
Compuesto 105



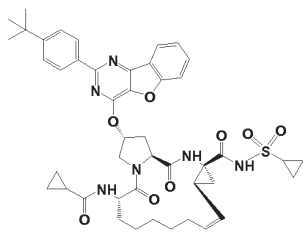
Compuesto 106



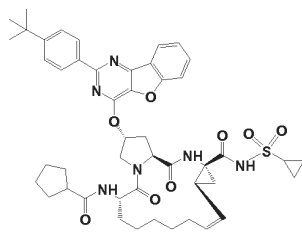
Compuesto 107



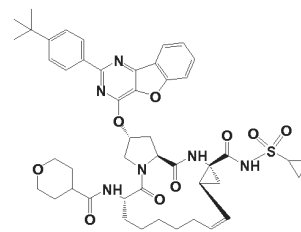
Compuesto 108



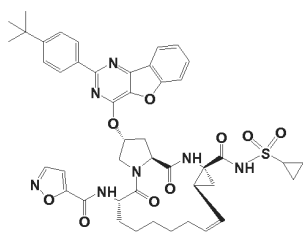
Compuesto 109



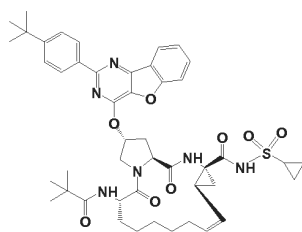
Compuesto 110



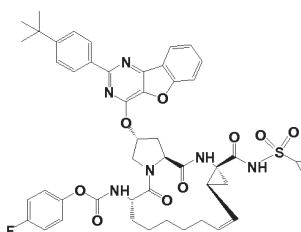
Compuesto 111



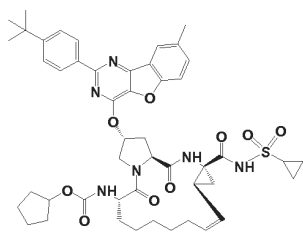
Compuesto 112



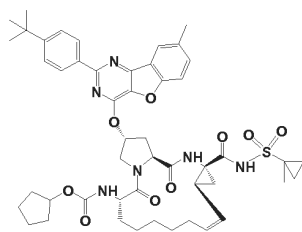
Compuesto 113



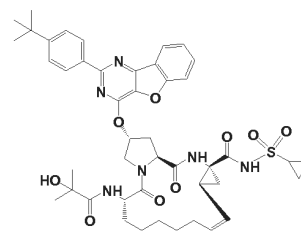
Compuesto 114



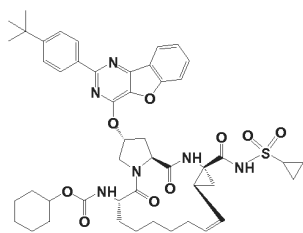
Compuesto 115



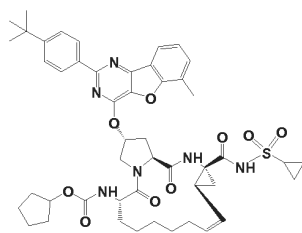
Compuesto 116



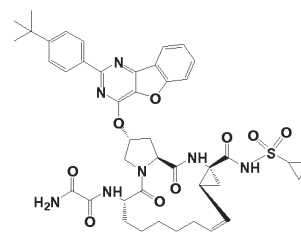
Compuesto 117



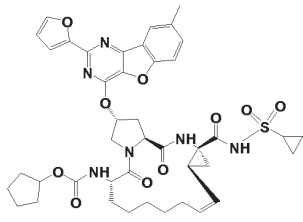
Compuesto 118



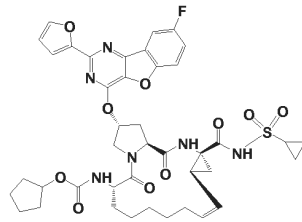
Compuesto 119



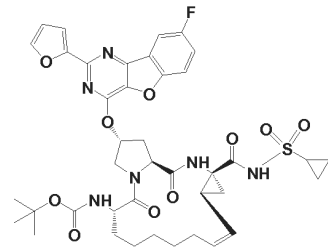
Compuesto 120



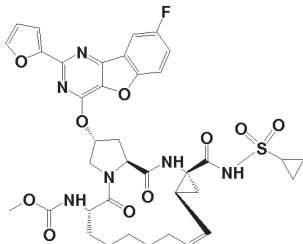
Compuesto 121



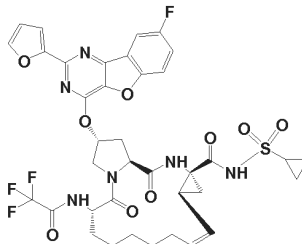
Compuesto 122



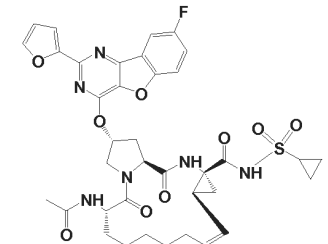
Compuesto 123



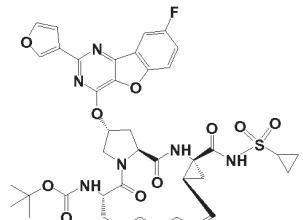
Compuesto 124



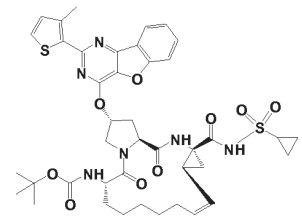
Compuesto 125



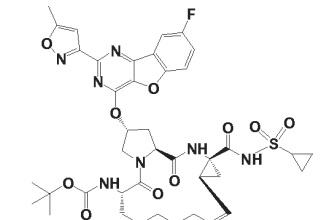
Compuesto 126



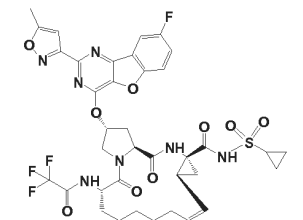
Compuesto 127



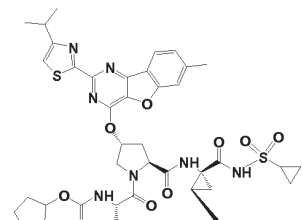
Compuesto 128



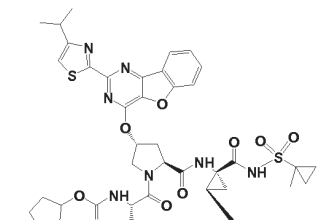
Compuesto 129



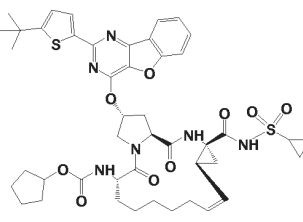
Compuesto 130



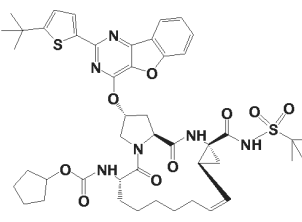
Compuesto 131



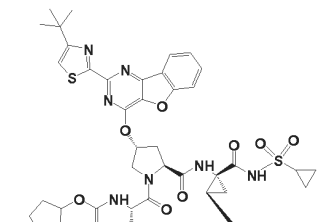
Compuesto 132



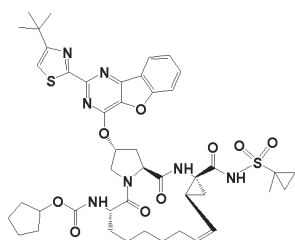
Compuesto 133



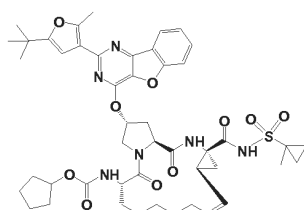
Compuesto 134



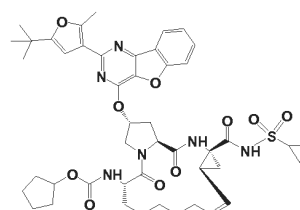
Compuesto 135



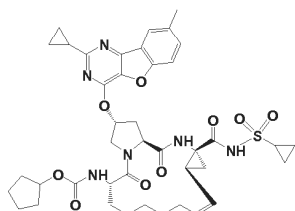
Compuesto 136



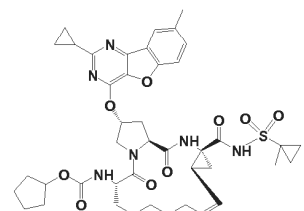
Compuesto 137



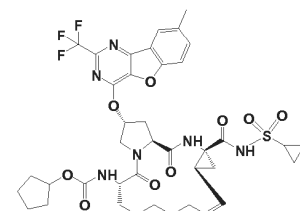
Compuesto 138



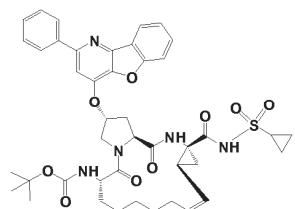
Compuesto 139



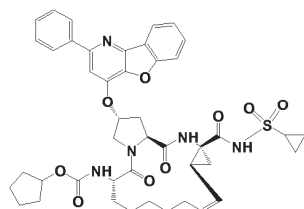
Compuesto 140



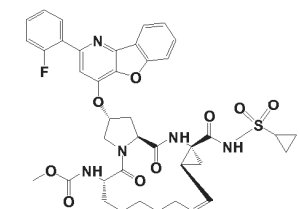
Compuesto 141



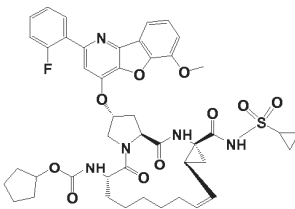
Compuesto 142



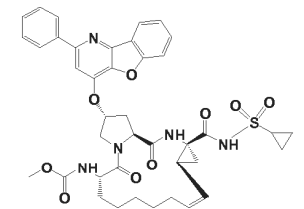
Compuesto 143



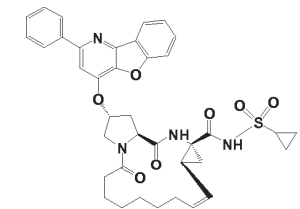
Compuesto 144



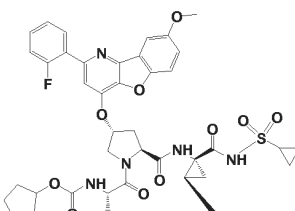
Compuesto 145



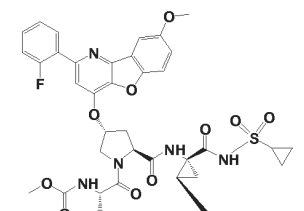
Compuesto 146



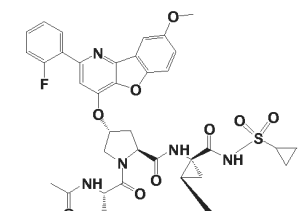
Compuesto 147



Compuesto 148

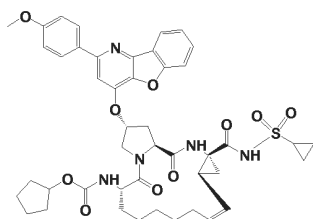


Compuesto 149

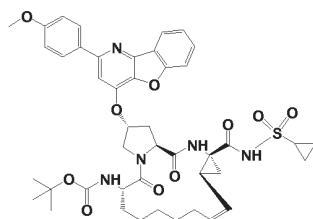


Compuesto 150

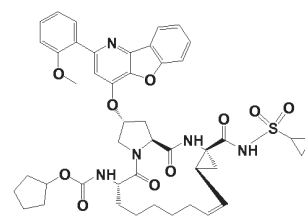




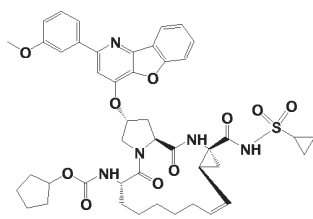
Compuesto 151



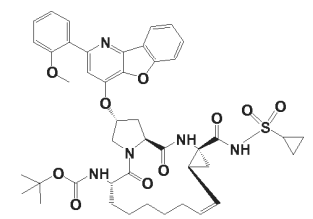
Compuesto 152



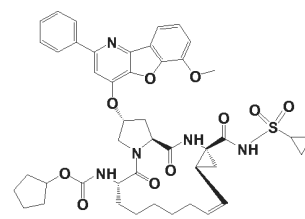
Compuesto 153



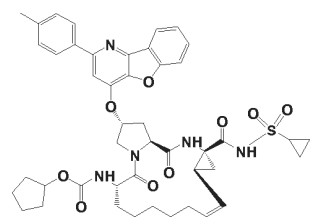
Compuesto 154



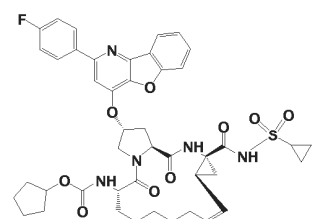
Compuesto 155



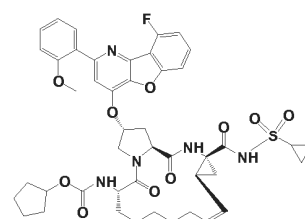
Compuesto 156



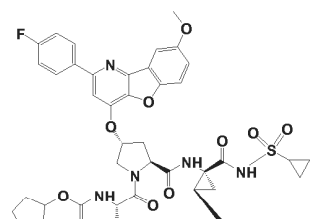
Compuesto 157



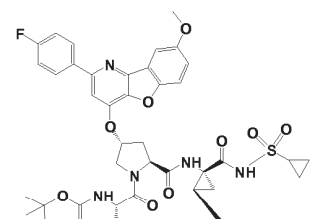
Compuesto 158



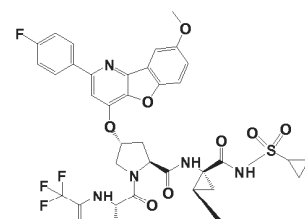
Compuesto 159



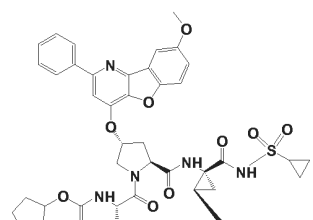
Compuesto 160



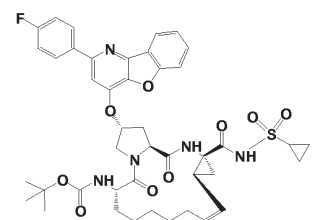
Compuesto 161



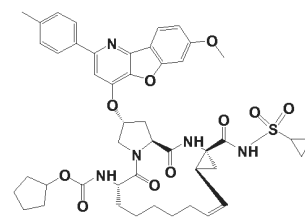
Compuesto 162



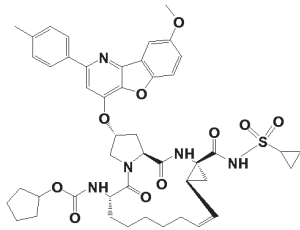
Compuesto 163



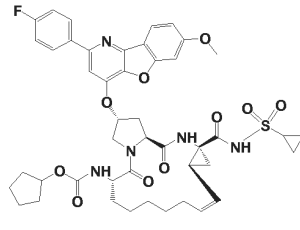
Compuesto 164



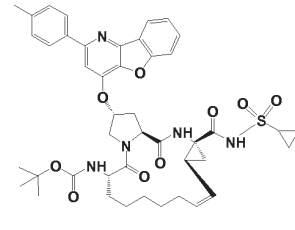
Compuesto 165



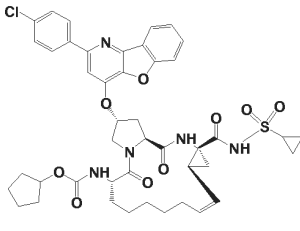
Compuesto 166



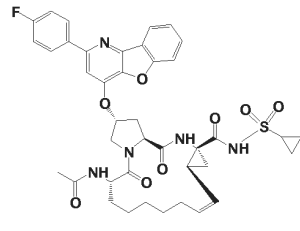
Compuesto 167



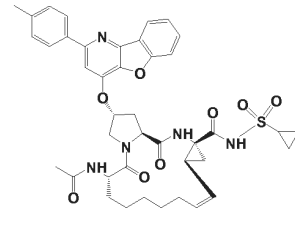
Compuesto 168



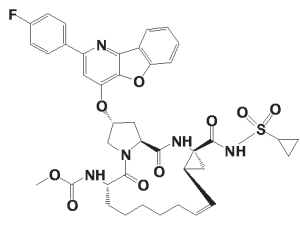
Compuesto 169



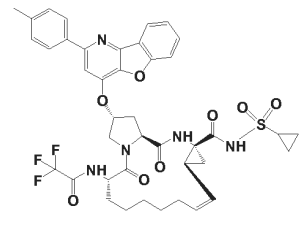
Compuesto 170



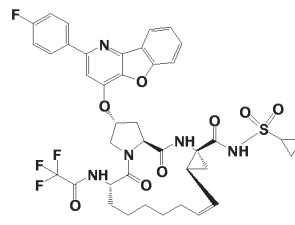
Compuesto 171



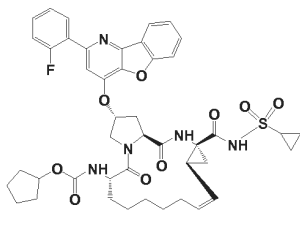
Compuesto 172



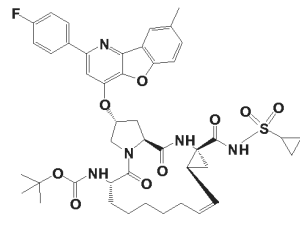
Compuesto 173



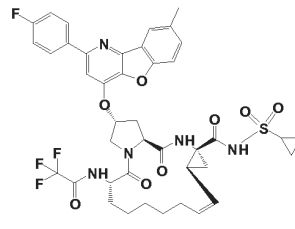
Compuesto 174



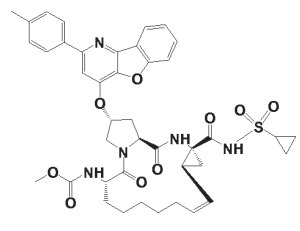
Compuesto 175



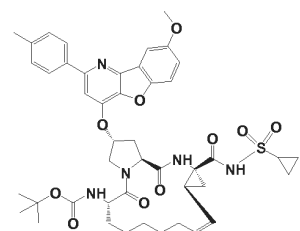
Compuesto 176



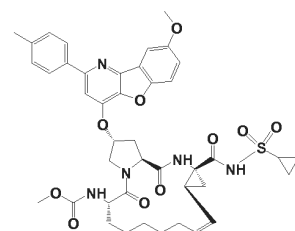
Compuesto 177



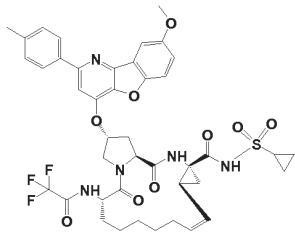
Compuesto 178



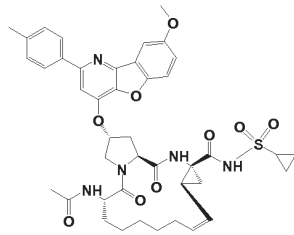
Compuesto 179



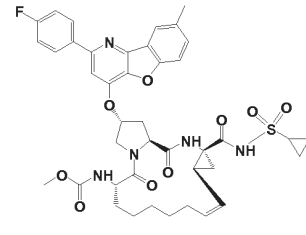
Compuesto 180



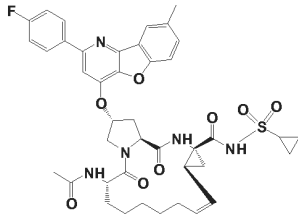
Compuesto 181



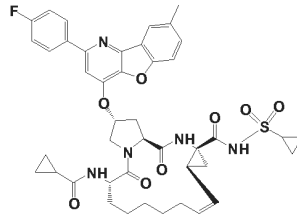
Compuesto 182



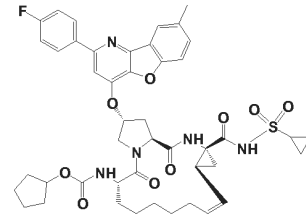
Compuesto 183



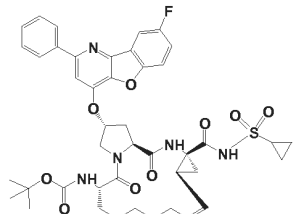
Compuesto 184



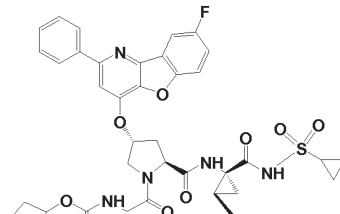
Compuesto 185



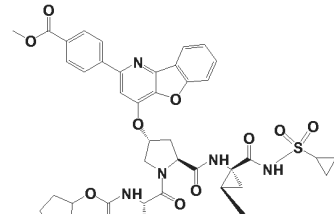
Compuesto 186



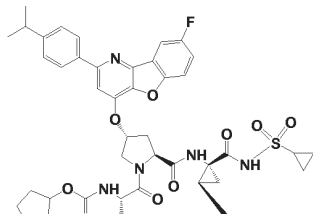
Compuesto 187



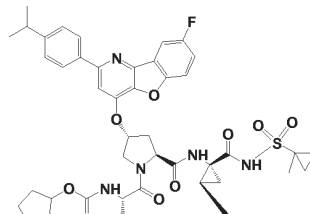
Compuesto 188



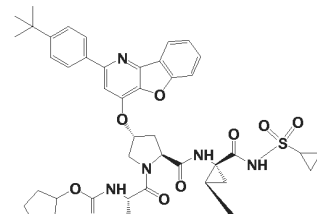
Compuesto 189



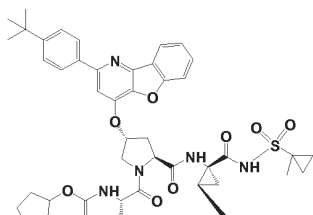
Compuesto 190



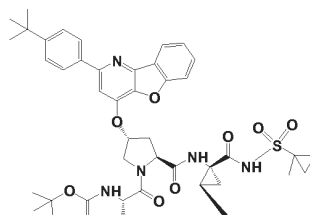
Compuesto 191



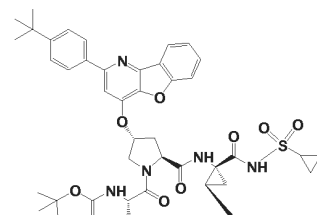
Compuesto 192



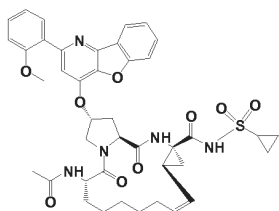
Compuesto 193



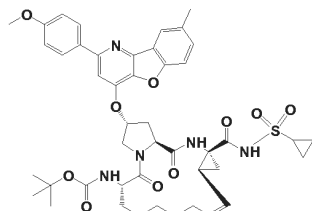
Compuesto 194



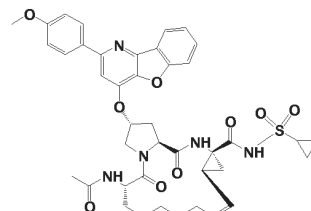
Compuesto 195



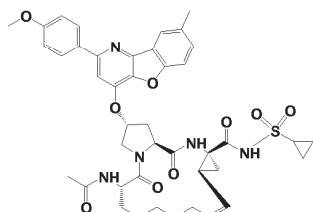
Compuesto 196



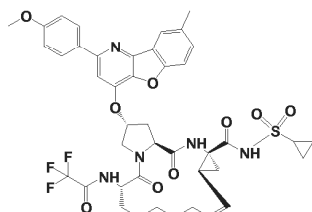
Compuesto 197



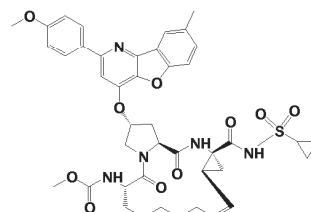
Compuesto 198



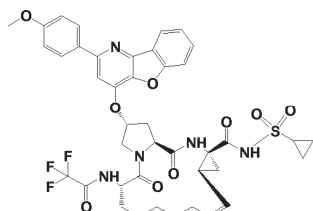
Compuesto 199



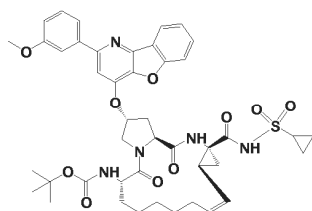
Compuesto 200



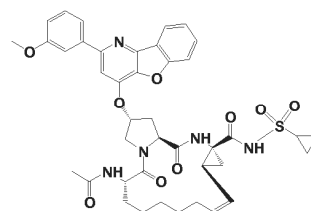
Compuesto 201



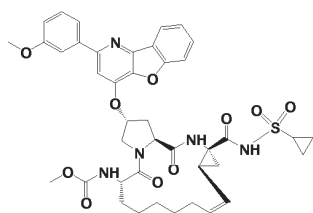
Compuesto 202



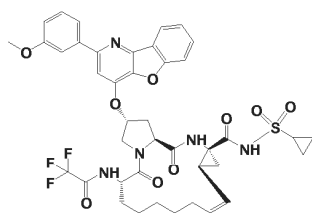
Compuesto 203



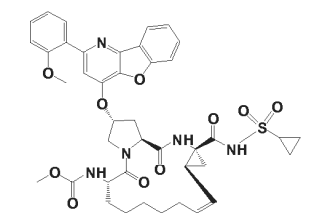
Compuesto 204



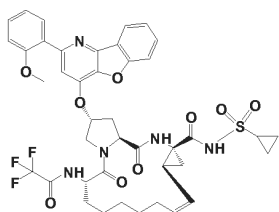
Compuesto 205



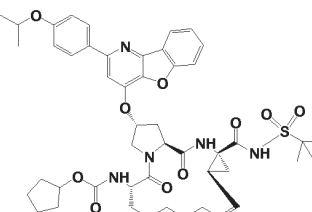
Compuesto 206



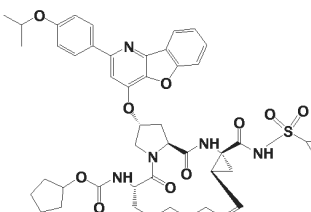
Compuesto 207



Compuesto 208

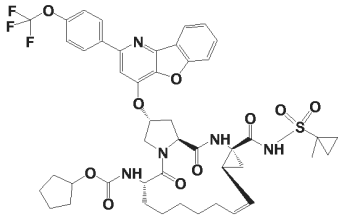


Compuesto 209

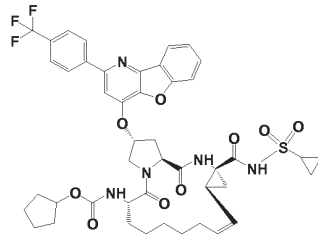


Compuesto 210

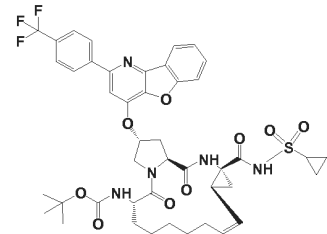
ES 2 588 204 T3



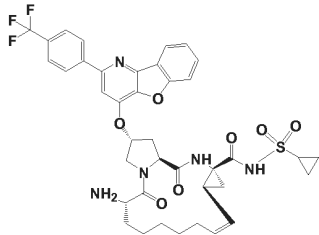
Compuesto 211



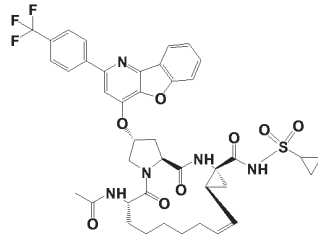
Compuesto 212



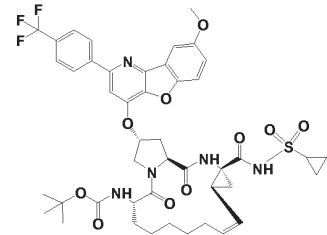
Compuesto 213



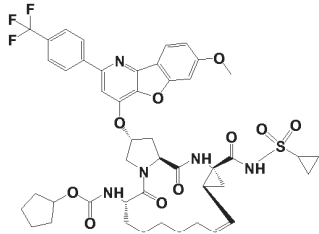
Compuesto 214



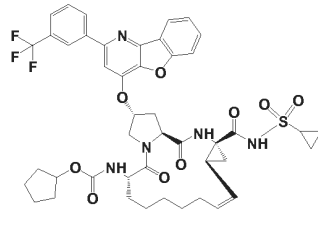
Compuesto 215



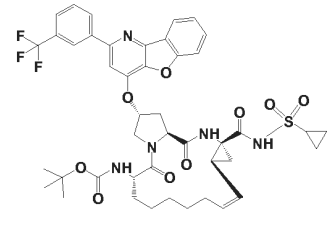
Compuesto 216



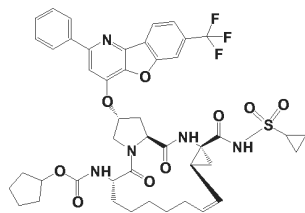
Compuesto 217



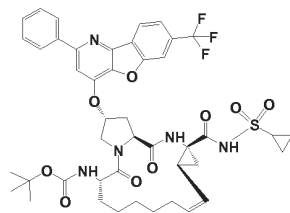
Compuesto 218



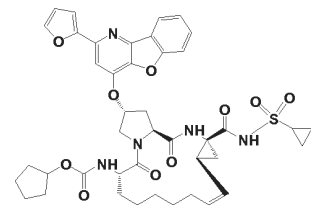
Compuesto 219



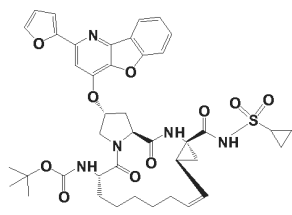
Compuesto 220



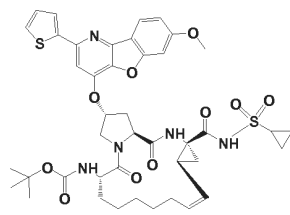
Compuesto 221



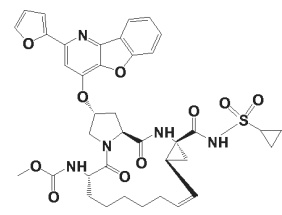
Compuesto 222



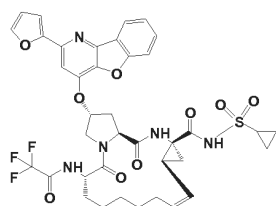
Compuesto 223



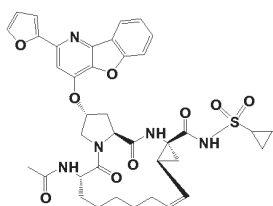
Compuesto 224



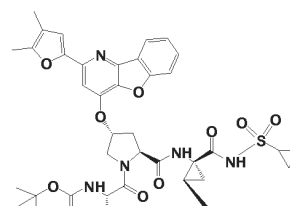
Compuesto 225



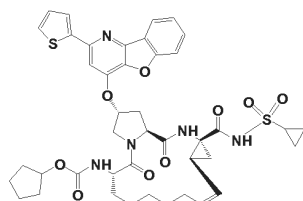
Compuesto 226



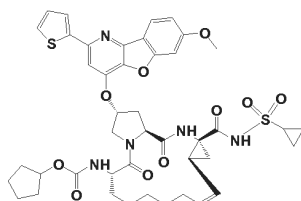
Compuesto 227



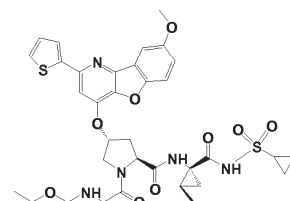
Compuesto 228



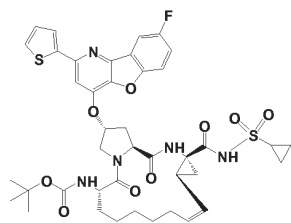
Compuesto 229



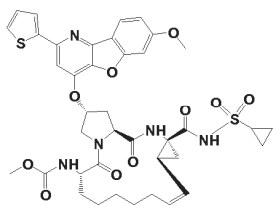
Compuesto 230



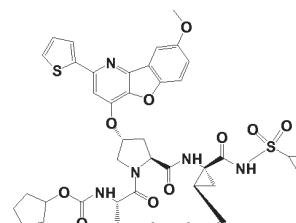
Compuesto 231



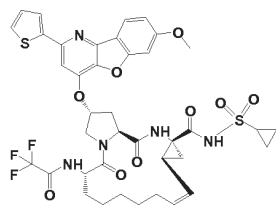
Compuesto 232



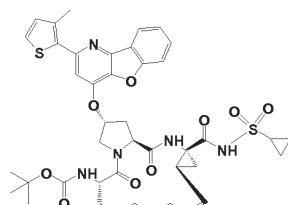
Compuesto 233



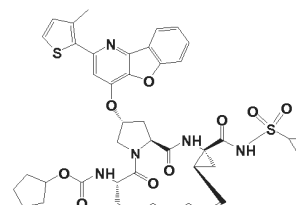
Compuesto 234



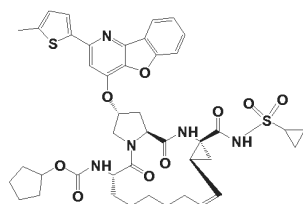
Compuesto 235



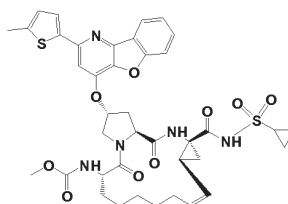
Compuesto 236



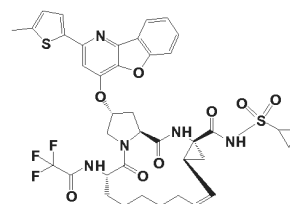
Compuesto 237



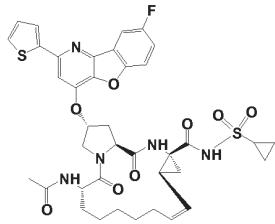
Compuesto 238



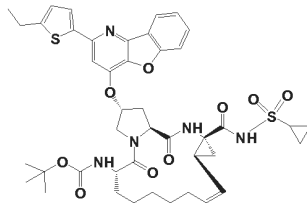
Compuesto 239



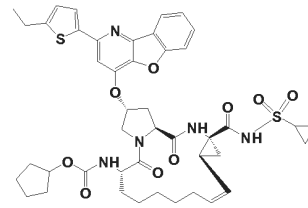
Compuesto 240



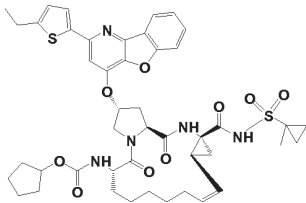
Compuesto 241



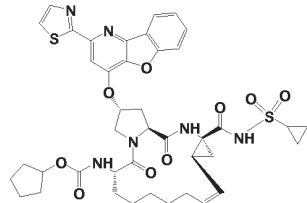
Compuesto 242



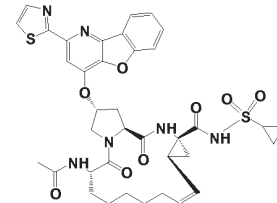
Compuesto 243



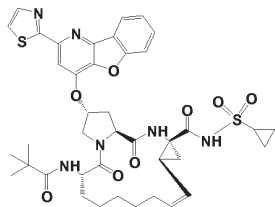
Compuesto 244



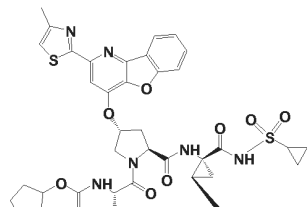
Compuesto 245



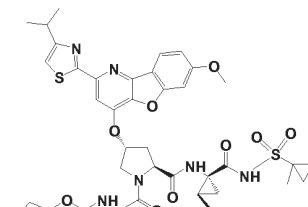
Compuesto 246



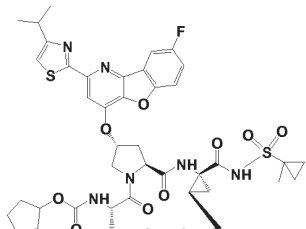
Compuesto 247



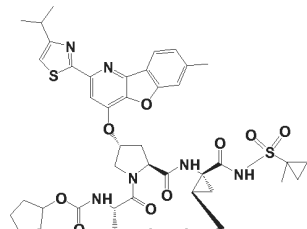
Compuesto 248



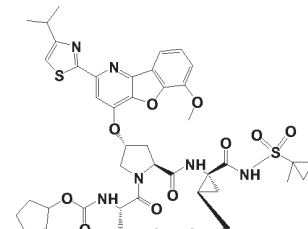
Compuesto 249



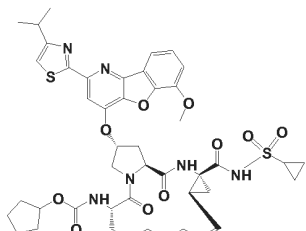
Compuesto 250



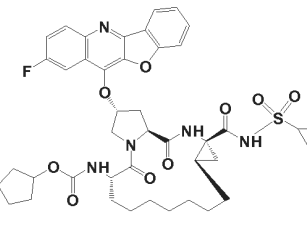
Compuesto 251



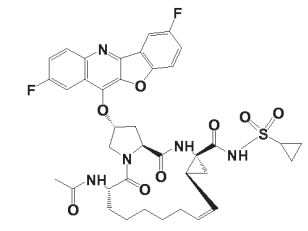
Compuesto 252



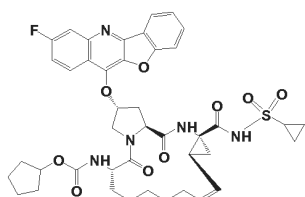
Compuesto 253



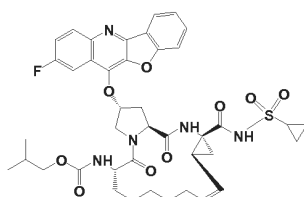
Compuesto 254



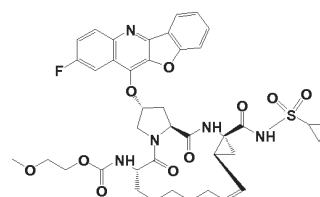
Compuesto 255



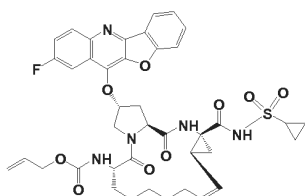
Compuesto 256



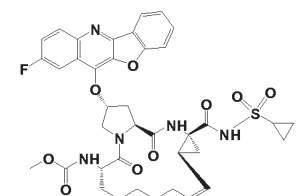
Compuesto 257



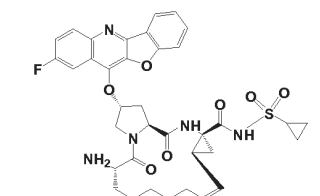
Compuesto 258



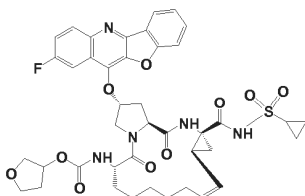
Compuesto 259



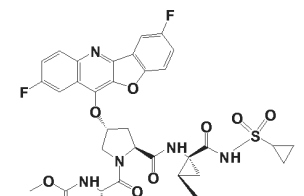
Compuesto 260



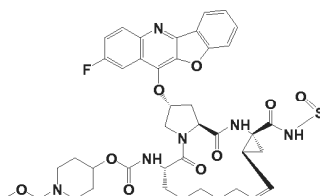
Compuesto 261



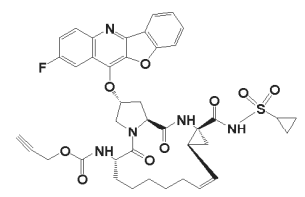
Compuesto 262



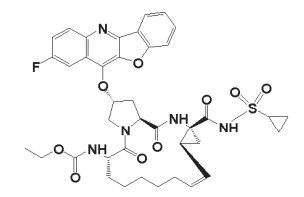
Compuesto 263



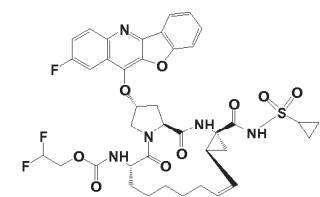
Compuesto 264



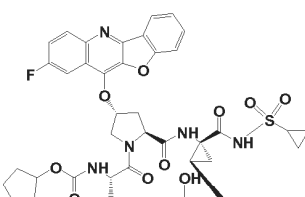
Compuesto 265



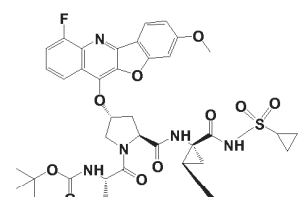
Compuesto 266



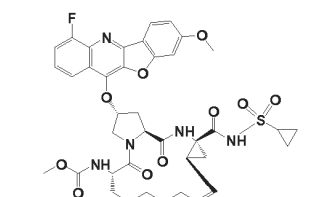
Compuesto 267



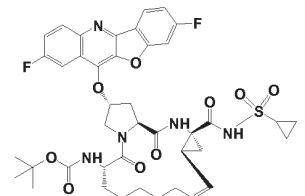
Compuesto 268



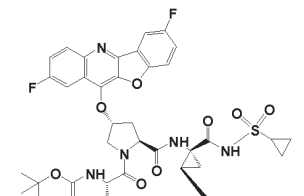
Compuesto 269



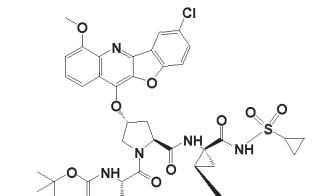
Compuesto 270



Compuesto 271

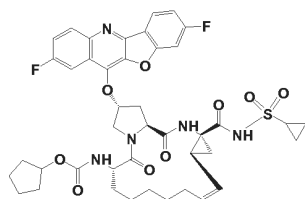


Compuesto 272

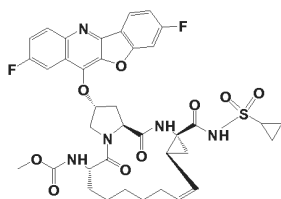


Compuesto 273

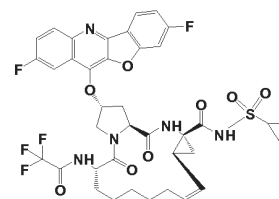




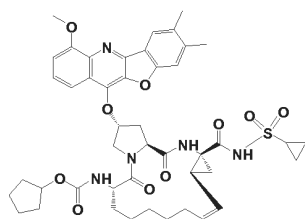
Compuesto 274



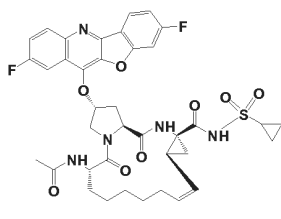
Compuesto 275



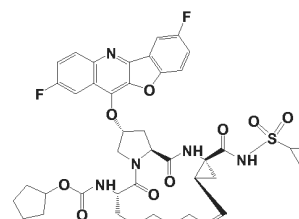
Compuesto 276



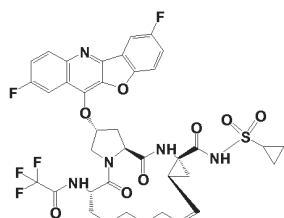
Compuesto 277



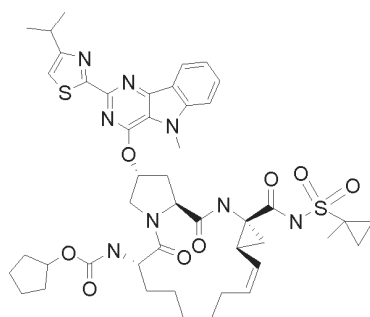
Compuesto 278



Compuesto 279



Compuesto 280



Compuesto 281

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos para el uso en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) mostrada anteriormente.

- 5 En otro aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de una infección por HCV. La composición contiene una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Puede incluir un inhibidor de un objetivo distinto de la proteasa NS3 de HCV en el ciclo vital del HCV, p.ej., la polimerasa NS5B, NS5A, NS4B, o p7.

- 10 Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero sin limitación, N-[3-(1-ciclobutilmetil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1,1,6-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (documento WO04041818), trans-1,2-di-4-[(fenilacetil-pirrolidin-2-(S)-carbonil) amino]-feniletileno (documento WO0401413), y 1-aminoadamantano (Amentadine, Griffin, 2004, J. Gen. Virol. 85: pág. 451). La composición farmacéutica puede contener además un agente inmunomodulador o un segundo agente antiviral. Un agente inmunomodulador se refiere a un agente activo que actúa como mediador en la respuesta inmunitaria. Los ejemplos de agentes inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, Nov-205 (Novelos Therapeutics Inc., documento WO02076490) e IMO-2125 (Idera Pharmaceuticals Inc., documento WO05001055). Un agente antiviral se refiere a un agente activo que destruye un virus o que inhibe su replicación. Los ejemplos de agentes antivirales incluyen, pero sin limitación, ribavirina, ribamidina, interferón- $\alpha$ , interferón pegilado, e inhibidores de proteasas de HCV, tales como (1-ciclopropilaminooxalil-butil)-amida de ácido 2-(2-{2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-acetilamino}-3,3-dimetilbutiril)-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-1-carboxílico (Telaprevir, Vertex Pharmaceuticals Inc., documento WO02018369), (2-carbamoil-1-ciclobutilmetil-2-oxo-etil)-amida de ácido 3-[2-(3-terc-butil-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (Boceprevir, Schering-Plough Research Institute, documento WO03062265), y éster de 14-terc-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.04,6]nonadec-7-en-18-ilo de ácido 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (ITMN-191, InterMune Inc., documento US2005/0267018).

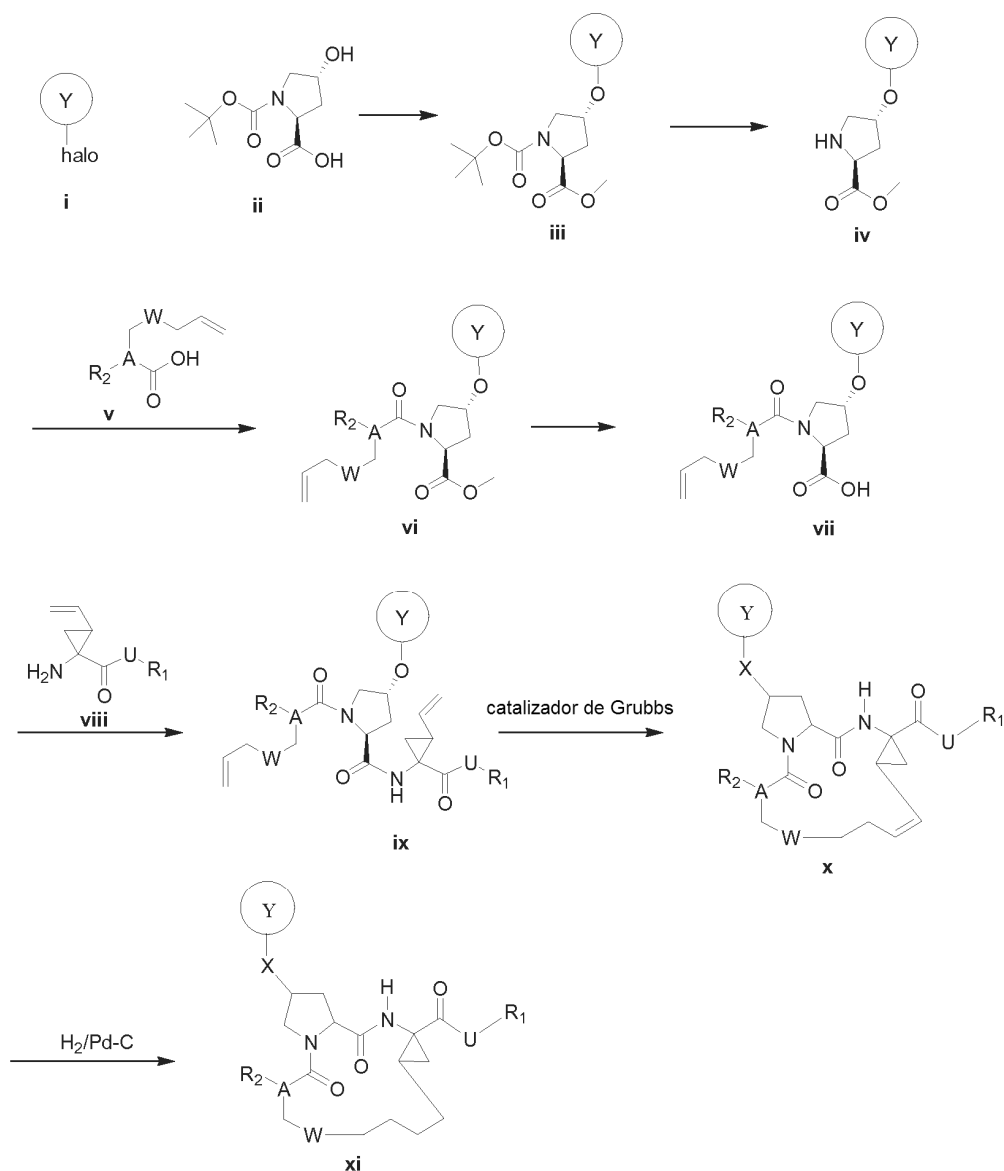
Además, dicha composición está dentro del alcance de esta invención para el uso en el tratamiento de una infección por HCV o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción siguiente. Otras características, objetivos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

### Descripción detallada

- 5 Los compuestos de esta invención se pueden sintetizar a partir de materiales de partida disponibles comercialmente mediante métodos muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar los compuestos de esta invención por medio de la vía mostrada en el Esquema 1 siguiente:

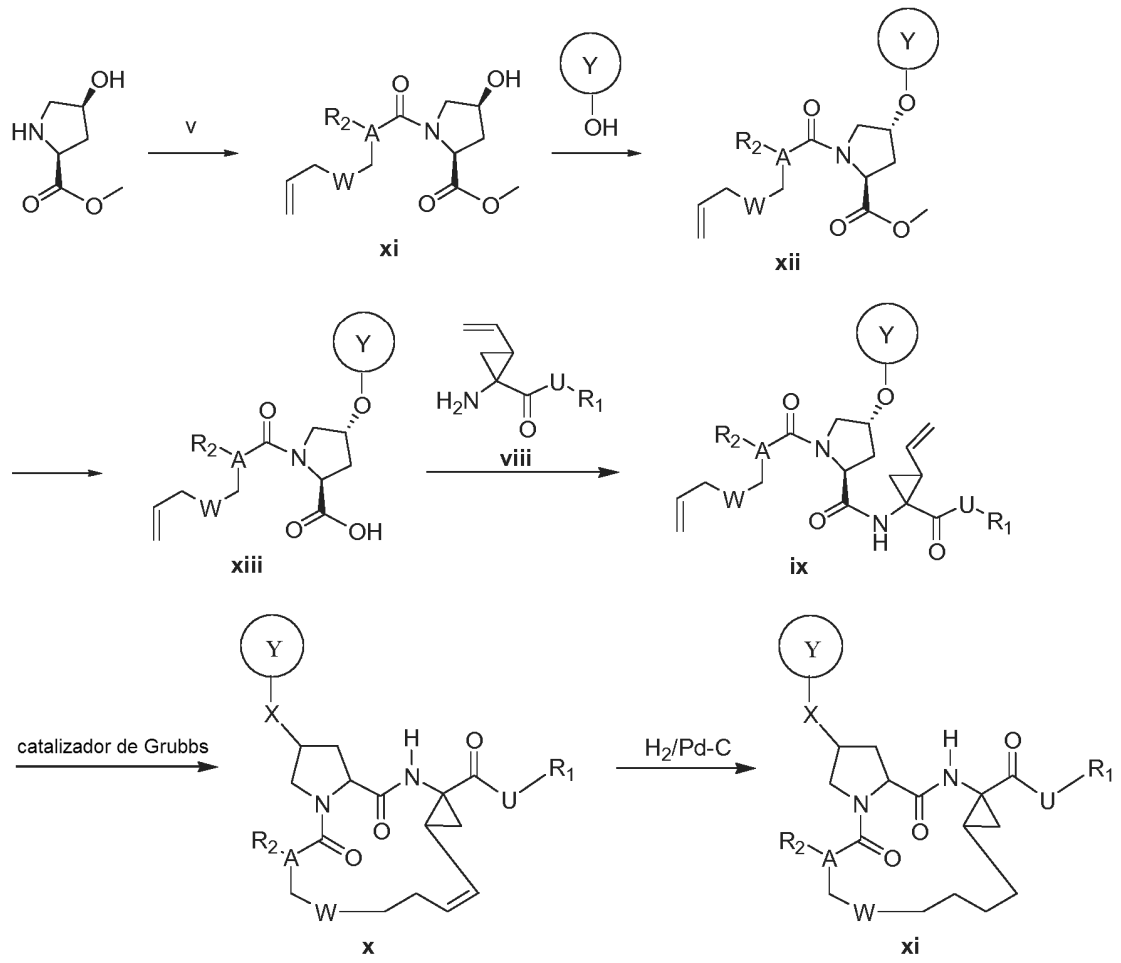
Esquema 1



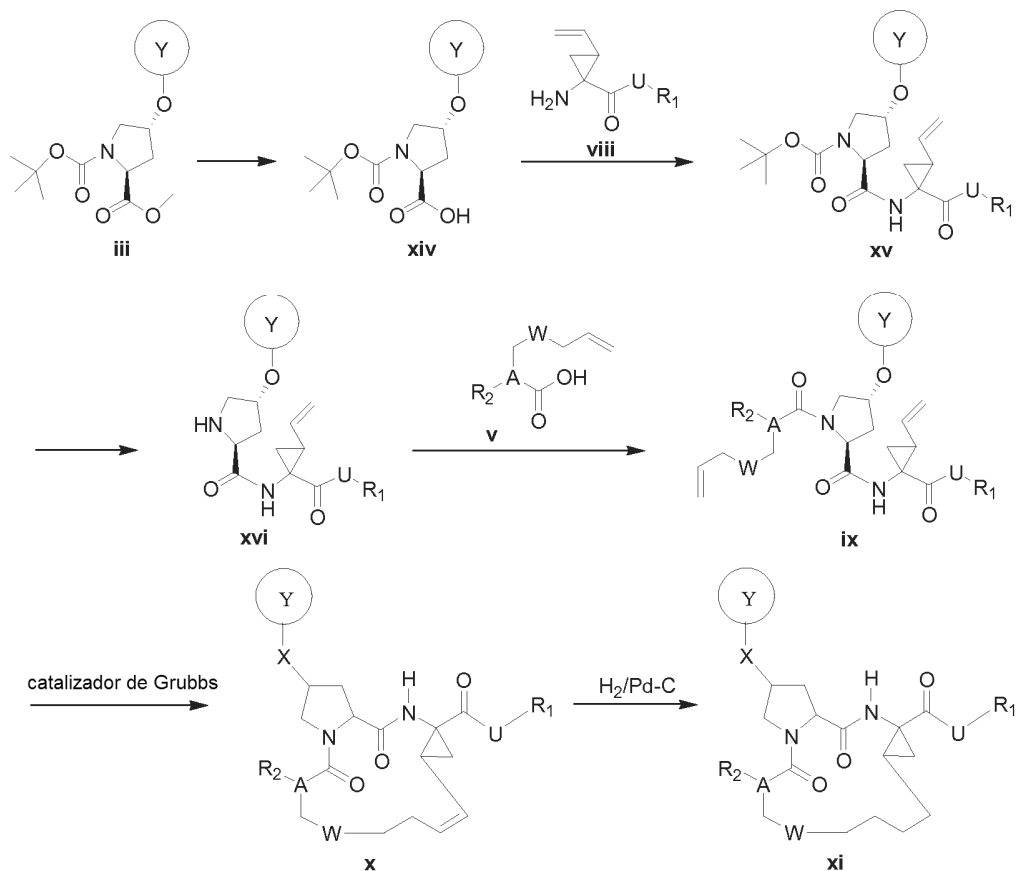
- 10 Como se ilustra en el Esquema 1, el compuesto multicíclico (i) se acopla primero con N-(t-butoxicarbonil)-L-prolina (ii), seguido de metilación, para formar el intermedio (iii). El intermedio (iii) se desprotege para eliminar el grupo N-butoxicarbonilo para producir el compuesto con N libre (iv), que se acopla con ácido carboxílico (v) para proporcionar el intermedio (vi). El intermedio (vi) se hidroliza para proporcionar el ácido (vii), que se acopla con el compuesto de amina (viii) para proporcionar el compuesto de pirrolidina (ix) que tiene dos grupos alqueno terminales.
- 15 El intermedio (ix) se somete a una metátesis de olefina en presencia de catalizador de Grubbs para proporcionar el compuesto macrocíclico deseado (x). El enlace doble del análogo macrocíclico (xi) se puede hidrogenar adicionalmente en presencia de Pd-C para obtener el compuesto macrocíclico saturado (xi).

Los Esquemas 2 y 3 siguientes ilustran dos vías sintéticas alternativas para los compuestos de esta invención.

Esquema 2



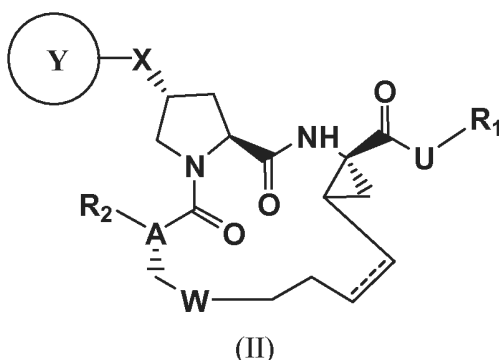
Esquema 3



5 Los métodos descritos anteriormente también pueden incluir etapas, antes o después de las etapas descritas específicamente en los Esquemas 1-3, para añadir o eliminar grupos protectores adecuados para permitir finalmente la síntesis de los compuestos deseados. Además, se pueden llevar a cabo diversas etapas sintéticas en una secuencia u orden alternativo para proporcionar los compuestos deseados. Las transformaciones mediante química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos aplicables de fórmula (I) se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y las ediciones posteriores de los mismos.

Los Ejemplos 1-281 más adelante proporcionan descripciones detalladas de cómo se prepararon realmente los compuestos ejemplares 1-281.

15 Los compuestos mencionados en la presente memoria contienen un enlace doble no aromático y centros asimétricos. Así, se pueden dar como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas, tautómeros, y formas isoméricas cis o trans. Se contemplan todas las formas isoméricas mencionadas. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) mostrada anteriormente pueden poseer las siguientes configuraciones estereoquímicas (II):



Los compuestos descritos anteriormente incluyen los compuestos propiamente dichos, así como sus sales, profármacos, y solvatos, si son aplicables. Se puede formar una sal, por ejemplo, entre un anión y un grupo cargado positivamente (p.ej., amino) en un compuesto de fórmula (I). Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, acetato, malato, tosilato, tartrato, fumurato, glutamato, glucuronato, lactato, glutarato, y maleato. De forma similar, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (p.ej., carboxilato) de un compuesto de fórmula (I). Los cationes adecuados incluyen el ión sodio, ión potasio, ión magnesio, ión calcio, y un catión de amonio tal como el ión tetrametilamonio. Los compuestos de fórmula (I) también incluyen las sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos de fórmula (I). Un solvato se refiere a un complejo formado entre un compuesto activo de fórmula (I) y un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol, isopropanol, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina.

También están dentro del alcance de esta invención los compuestos para el uso en un método para tratar una infección por HCV administrando una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de fórmula (I) a un paciente. El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la administración de los compuestos a un sujeto que tiene una infección por HCV, un síntoma de ella, o una predisposición hacia ella, con el propósito de conferir un efecto terapéutico, p.ej., para curar, aliviar, alterar, afectar, mejorar, o prevenir la infección por HCV, el síntoma de ella, o la predisposición hacia ella. La expresión "una cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto activo de esta invención que es necesaria para conferir un efecto terapéutico al sujeto tratado. Las dosis eficaces variarán, como reconocen los expertos en la técnica, dependiendo de los tipos de enfermedades tratadas, la vía de administración, el uso de excipientes, y la posibilidad de co-utilización con otro tratamiento terapéutico.

Los compuestos de esta invención pueden permanecer en el sistema circulatorio a un nivel eficaz durante un periodo prolongado. Así, se pueden administrar estos compuestos en una cantidad eficaz una vez al día para conferir el efecto terapéutico.

Para poner en práctica dicho método, se puede administrar una composición que tiene uno o más compuestos de esta invención de manera parenteral, oral, nasal, rectal, tópica, o bucal. El término "parenteral", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, o intracraneal, así como cualquier técnica de infusión adecuada.

Una composición inyectable estéril puede ser una disolución o suspensión en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable atóxico, tal como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, disolución de Ringer, y disolución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean de manera convencional aceites fijos como disolvente o medio de suspensión (p.ej., mono- o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de composiciones inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxitiladas. Estas disoluciones o suspensiones en aceites pueden contener además un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, carboximetil celulosa, o agentes dispersantes similares. También se pueden usar otros tensioactivos usados habitualmente tales como Tweens o Spans u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas, o de otro tipo farmacéuticamente aceptables con el fin de producir la formulación.

Una composición para administración oral puede ser cualquier forma farmacéutica aceptable oralmente, que incluye cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones, y disoluciones acuosas. En el caso de los comprimidos, los vehículos usados habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden en general agentes lubricantes, tales como estearato magnésico. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran de manera oral suspensiones o

emulsiones acuosas, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa combinado con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

5 Se puede preparar un aerosol nasal o composición para inhalación según métodos muy conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Por ejemplo, tal composición se puede preparar como una disolución en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para favorecer la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Una composición que tenga uno o más compuestos activos de esta invención se puede administrar también en forma de supositorios para administración rectal.

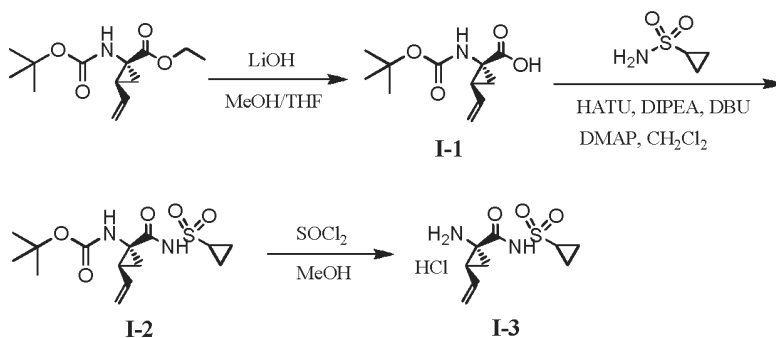
10 El vehículo en la composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con el ingrediente activo de la composición (y, preferiblemente, capaz de estabilizar el ingrediente activo) y no sea perjudicial para el sujeto a tratar. Se pueden utilizar uno o más agentes solubilizantes como excipientes farmacéuticos para la administración de un compuesto activo de esta invención. Los ejemplos de otros vehículos incluyen óxido de silicio coloidal, estearato magnésico, celulosa, lauril sulfato sódico, y Amarillo D&C n° 10.

15 El compuesto de esta invención se puede usar para tratar HCV junto con un segundo agente anti-HCV, tal como un inhibidor de un objetivo distinto de la proteasa NS3 de HCV en el ciclo vital de HCV, un agente inmunomodulador, y otro agente antiviral. El compuesto de esta invención y el segundo agente anti-HCV se pueden administrar de manera concurrente o en momentos diferentes. Para la administración concurrente, se pueden mezclar para formar una única píldora, o prepararlos en forma de píldoras diferentes. Estos dos agentes se pueden usar cada uno a una  
20 cantidad tal que un técnico experto reconozca el total de ambos como eficaz para tratar el HCV.

Los compuestos de esta invención descritos anteriormente se pueden cribar de manera preliminar por su eficacia en el tratamiento de la infección por HCV mediante un ensayo *in vitro* (véanse los Ejemplos 282 y 283) y después confirmarlo mediante experimentos con animales y ensayos clínicos. Otros métodos también serán evidentes para los expertos en la técnica.

25 Ejemplo 1: Síntesis de éster ciclopentílico de ácido {4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-18-[2-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi]-3,16-diazatriciclo[14.3.0.04,6]nonadec-14-il}-carbámico (Compuesto 1)

El compuesto I-3 se preparó primero a partir de éster etílico de ácido 1-*t*-butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico disponible comercialmente por medio de la vía mostrada a continuación:



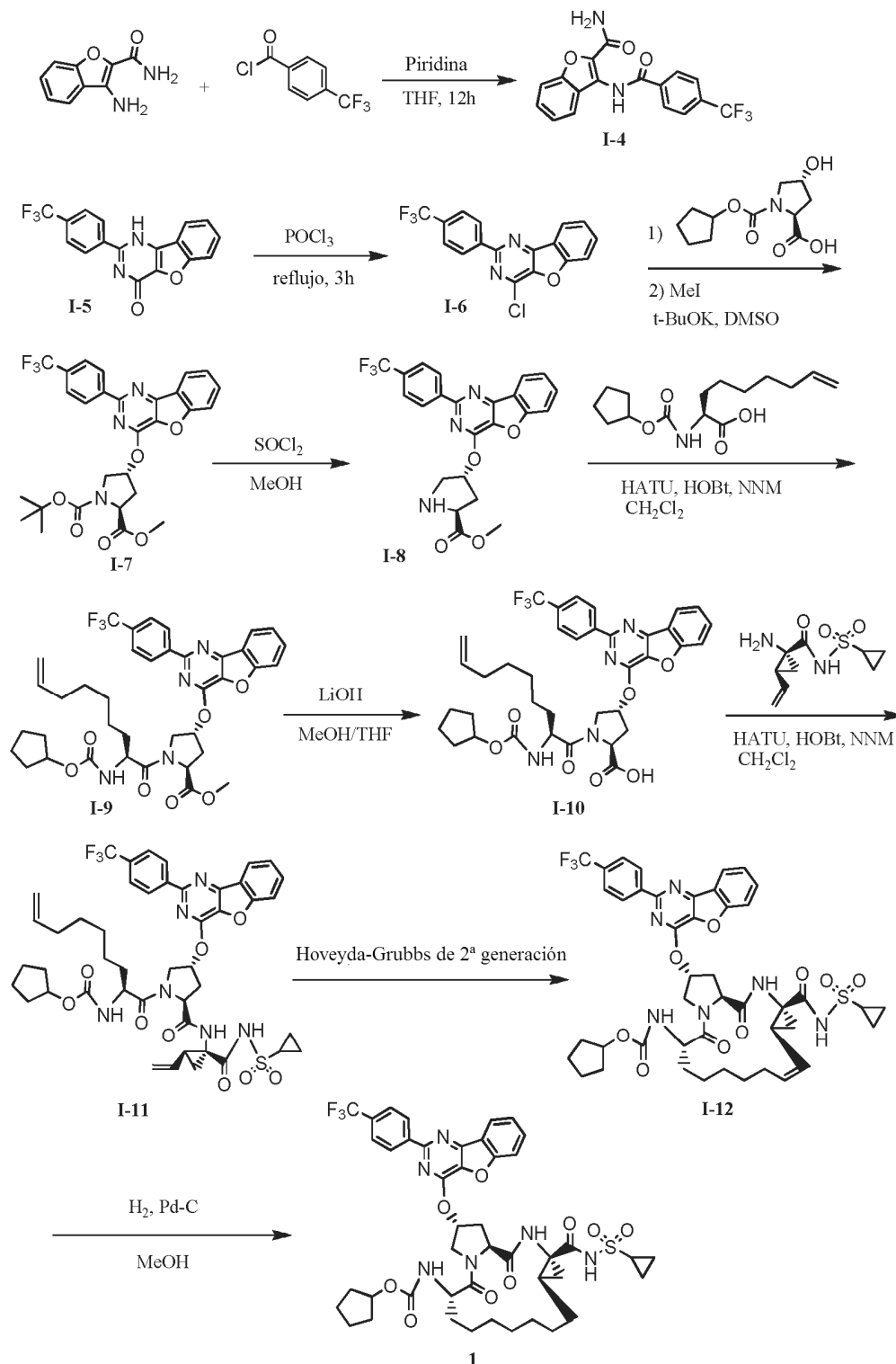
30 A una disolución de éster etílico de ácido 1-*t*-butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (0,34 g, 1,3 mmol) en THF (5 mL) y metanol (5 mL) se le añadió una suspensión de LiOH (0,13 g, 5,3 mmol) en agua (1,4 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se paró con HCl al 10% (2 mL) y el disolvente se eliminó a vacío. El polvo sólido resultante se lavó con agua (10 mL) para proporcionar el compuesto I-1 (0,27 g, 90%). MS *m/z* 249,9 ( $M^+ + 23$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,35 (s ancho, 1H), 5,84-5,71 (m, 1H), 5,29 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H), 5,12 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,87-1,65 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

35 Una disolución de compuesto I-1 (0,52 g, 2,3 mmol), metanamio de hexafluoro-fosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (HATU, 1,74 g, 4,6 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (1,39 g, 11,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por la adición lenta de ciclopropanosulfonamida (0,57 g, 4,7 mmol), diisopropiletilamina (1,81 mL, 14,0 mmol), y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,80 g, 11,7 mmol) a lo largo de 15 minutos. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto I-2 (0,51 g, 66%). MS *m/z* 353,1 ( $M^+ + 23$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,75 (s ancho, 1H), 5,64-5,51 (m, 1H), 5,30 (d,  $J = 17,4$  Hz), 5,16 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,46-1,38 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,15-1,00 (m, 2H).

45

5 A una disolución de compuesto I-2 (0,50 g, 1,5 mmol) en MeOH (8 mL) se le añadió  $\text{SOCl}_2$  (0,26 g, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de someter a reflujo a la mezcla de reacción durante 1 hora, el MeOH y  $\text{SOCl}_2$  se eliminaron a vacío. El residuo se trituró en pentano y se filtró para proporcionar el intermedio I-3 en forma de un sólido blanquecino (0,32 g, 91%). MS m/z ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{COD}$ )  $\delta$  5,77-5,65 (m, 1H), 5,43 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H), 5,32 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,45 (dd,  $J = 17,4$  Hz,  $J = 7,8$ , 1H), 2,16 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 1,75 (dd,  $J = 10,1$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 1,32-0,86 (m, 4H).

El Compuesto 1 se preparó por medio de la vía mostrada a continuación:



Una disolución de amida de ácido 3-amino-benzofuran-2-carboxílico (1,00 g, 5,7 mmol) y piridina (1 mL, 12,26 mmol)

en THF (25 mL) se agitó a 0 °C durante 10 min. A la disolución resultante se le añadió lentamente cloruro de 4-trifluorometil-benzoilo (1,48 g, 7,1 mmol). Después, se elevó la temperatura hasta la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se recogió el sólido resultante, se lavó con agua, y se secó al aire para producir I-4 (1,92 g, 96,0 %). MS: m/z 349,0 ( $M^+ + 1$ ).

- 5 Una suspensión de I-4 (1,92 g, 5,5 mmol) y NaOH 2 N (13 mL) en EtOH (25 mL) se calentó a 85 °C durante 12 h. Después de enfriarla, la mezcla se acidificó y después se eliminó el EtOH. El sólido resultante se recogió, se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar I-5 (1,71 g, 95,0%). MS m/z 331 ( $M^+ + 1$ ).

- 10 Una disolución de I-5 (1,71 g, 5,2 mmol) y oxiclórico de fósforo en exceso ( $\text{POCl}_3$ ) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar y concentrar a fondo, la mezcla se sometió a extracción con cloruro de metileno e hidróxido sódico al 10%. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró, y se cristalizó a partir de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y *n*-hexano para proporcionar el compuesto I-6 (1,49 g, 82%). MS m/z 348,8, 350,9 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,70 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 7,82-7,75 (m, 4H), 7,57 (ddd, 1H).

- 15 A una suspensión de boc-trans-4-hidroxi-L-prolina (0,53 g, 2,3 mmol) en DMSO (25 mL) se le añadió *t*-BuOK (0,82 g, 5,1 mmol) a 0 °C. Después de dejar que la mezcla se calentase a temperatura ambiente y agitar durante 1 hora, se añadió el compuesto I-6 (0,81 g, 2,3 mmol) lentamente a 10 °C. La agitación continuó durante una noche. Se añadió yodometano (1,02 g, 6,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 6~7 mediante una disolución acuosa de HCl al 10% y se sometió a extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se evaporó a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto I-7 (1,12 g, 86%). MS m/z 557,8 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,51 (ddd, 1H).
- 20

A una disolución de compuesto I-7 (1,13 g, 2,0 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió  $\text{SOCl}_2$  (1,21 g, 9,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora, y se eliminaron el MeOH y  $\text{SOCl}_2$ . El residuo se trituró en pentano. La suspensión se filtró para proporcionar el compuesto I-8 en forma de un sólido blanquecino (0,87 g, 95%). MS m/z 458.1 ( $M^+ + 1$ ).

- 25 A una disolución de HATU (1,12 g, 3,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 0,41 g, 3,0 mmol), I-8 (0,86 g, 1,9 mmol) y ácido 2-*t*-butoxicarbonilamino-non-8-enoico (1,21 g, 1,9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) a temperatura ambiente se le añadió *N*-metilmorfolina (NMM, 1,02 g, 9,9 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto I-9 (1,03 g, 73%). MS m/z 711.3 ( $M^+ + 1$ ).

- 30 A una disolución de compuesto I-9 (1,01 g, 1,4 mmol) en THF (20 mL) se le añadió LiOH 0,5 M (5,7 mL, 2,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se neutralizó mediante HCl al 10% a pH < 7 y se concentró a vacío. El residuo resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto I-10 (0,91 g, 92%). MS: m/z 697,3 ( $M^+ + 1$ ).

- 35 Se añadió NMM (0,12 g, 1,2 mmol) a una disolución de compuesto I-3 (0,28 g, 0,4 mmol), HATU (0,31 g, 0,8 mmol), HOBT (0,08 g, 0,6 mmol) y compuesto I-10 (0,09 g, 0,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto I-11 (0,10 g, 85%). MS m/z 921,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,24 (s, 1H), 8,61 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,88-5,70 (m, 2H), 5,38-5,25 (m, 2H), 5,16 (d, 1H), 5,00-4,90 (m, 2H), 4,60 (dd, 1H), 4,88-4,34 (m, 2H), 4,18-4,10 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,68 (dd, 2H), 2,18-1,96 (m, 6H), 1,50-1,32 (m, 7H), 1,28 (s, 9H), 1,09-1,25 (m, 2H).
- 40

- 45 A una disolución de compuesto I-11 (0,10 g, 0,11 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se le añadió Hoveyda-Grubbs de 2<sup>a</sup> generación (35 mg, 0,056 mmol) a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$ . Después, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 24 h para llevar a cabo la ciclación por metátesis. La reacción se paró y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto I-12 (30 mg, 31%). MS: m/z 893,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,39 (s, 1H), 8,59 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,81-4,68 (m, 2H), 4,28-4,07 (m, 2H), 2,96-2,49 (m, 3H), 2,30 (q, 1H), 1,96-1,12 (m, 14H), 1,08 (s, 9H), 0,96-0,82 (m, 2H).

- 50 A una disolución de compuesto I-12 (30 mg, 0,034 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió un 5% de Pd-C (5 mg) a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$ . Después, la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente y una presión de 413,7 kPa durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto 1 (16,5 mg, 55%). MS: m/z 895,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,79 (s, 1H), 8,57 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,02-2,58 (m, 3H), 1,98-0,86 (m, 29H).

55



## Ejemplo 2-141: Síntesis de los Compuestos 2-141

Cada uno de los Compuestos 2-141 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

- 5 Compuesto 2: MS: m/z 883,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,51 (s, 1H), 8,53 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,02-2,57 (m, 3H), 1,99-0,91 (m, 30H).
- 10 Compuesto 3: MS: m/z 823,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (s, 1H), 8,53 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,61(m, 2H), 7,41 (m, 2H), 6,13 (m, 2H), 5,69 (q, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,23 (q, 1H), 1,96-0,84 (m, 15H), 1,90 (s, 3H).
- 15 Compuesto 4: MS: m/z 882,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,47 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,52 (m, 3H), 7,70 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,63 (q, 1H), 5,01-4,73 (m, 3H), 4,07-4,01 (m, 2H), 2,90-2,22 (m, 4H), 1,97-1,09 (m, 17H), 0,94 (s, 9H), 0,90-0,88 (m, 1H).
- 20 Compuesto 5: MS: m/z 840,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,64-8,47 (m, 4H), 7,80 (d, 2H), 7,50-7,27 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,02 (dd, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,25-4,11 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,93-2,15 (m, 4H), 1,92-0,83 (m, 16H).
- 25 Compuesto 6: MS: m/z 824,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,48 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,62-8,48 (m, 3H), 7,78 (d, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 6,16-6,14 (m, 2H), 5,73 (q, 1H), 5,04 (dd, 1H), 4,85 (dd, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,15 (d, 1H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,77-2,22 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,76-0,83 (m, 15H).
- 30 Compuesto 7: MS: m/z 839,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,39 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,62-7,37 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,35-4,09 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,96-2,71 (m, 2H), 2,57 (s ancho, 1H), 2,28 (q, 1H), 2,08-0,87 (m, 16H).
- 35 Compuesto 8: MS: m/z 849,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,54 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,71 (q, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,67 (dd, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,45 (s ancho, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,92-2,45 (m, 4H), 2,32 (q, 1H), 1,96-0,84 (m, 20H).
- 40 Compuesto 9: MS: m/z 880,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,45 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,63 (q, 1H), 4,92-4,86 (m, 2H), 4,77 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,80-2,63 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,98-1,02 (m, 15H), 0,91 (s, 9H), 0,90-0,86 (m, 1H).
- 45 Compuesto 10: MS: m/z 911,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 8,54 (d, 2H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,33-7,20 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,07-4,94 (m, 2H), 4,69 (dd, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,24-4,01 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,60-2,41 (m, 1H), 2,22 (q, 1H), 1,98-0,86 (m, 20H).
- 50 Compuesto 11: MS: m/z 907,3 ( $M^+$ +1).
- 55 Compuesto 12: MS: m/z 923,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,57 (d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,14-6,93 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,80-5,60 (m, 1H), 5,31 (d, 1H), 4,97-4,83 (m, 2H), 4,79 (dd, 1H), 4,64-4,04 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,94-2,43 (m, 3H), 2,36-0,86 (m, 25H).
- 60 Compuesto 13: MS: m/z 852,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,68 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,72-7,58 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,78 (dd, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,22-3,98 (m, 2H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,57 (s, 6H), 2,67-2,41 (m, 1H), 2,23 (q, 1H), 1,85-0,84 (m, 16H).
- 65 Compuesto 14: MS: m/z 766,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,24 (m, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,72 (q, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,58-2,28 (m, 4H), 1,94-1,05 (m, 13H), 0,97-0,86 (m, 2H).
- 70 Compuesto 15: MS: m/z 893,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,80-7,65 (m, 4H), 7,35-7,26 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,00 (dd, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 2,92-2,28 (m, 4H), 2,17-0,82 (m, 24H).
- 75 Compuesto 16: MS: m/z 877,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,40 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,63 (q, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 2,90-2,20 (m, 6H), 1,96-0,83 (m, 23H).
- 80 Compuesto 17: MS: m/z 907,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,59-7,25 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,79 (dd, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 2,95-2,51 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (q, 1H), 2,03-0,91 (m, 24H).
- 85 Compuesto 18: MS: m/z 767,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (s, 1H), 8,49 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,64-

7,58 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,78 (q, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,85-3,62 (m, 4H), 2,93-2,45 (m, 4H), 2,04-0,87 (m, 13H).

5 Compuesto 19: MS: m/z 899,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,51 (d, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,63 (q, 1H), 4,96-4,85 (m, 2H), 4,75-4,63 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H), 2,93-2,43 (m, 4H), 2,21 (q, 1H), 1,96-0,76 (m, 24H).

Compuesto 20: MS: m/z 895,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,43 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,57 (q, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,88-4,61 (m, 3H), 4,14-4,00 (m, 2H), 2,83-2,41 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (q, 1H), 1,96-1,16 (m, 15H), 1,05 (s, 9H), 0,97-0,78 (m, 1H).

10 Compuesto 21: MS: m/z 923,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,64 (q, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,87 (dd, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 4,30-4,02 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,88-2,44 (m, 4H), 2,21 (q, 1H), 1,84-0,78 (m, 23H).

Compuesto 22: MS: m/z 752,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,76 (s, 1H), 8,61 (d, 2H), 8,25 (m, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,52 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,05-1,98 (m, 7H), 1,96-0,82 (m, 13H).

15 Compuesto 23: MS: m/z 907,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,40 (s, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,63-4,51 (m, 1H), 4,33-4,06 (m, 2H), 2,96-2,51 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,24 (q, 1H), 1,96-0,94 (m, 24H).

20 Compuesto 24: MS: m/z 916,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,50-7,37 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,83 (dd, 1H), 4,74-4,63 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,05 (d, 1H), 2,94-2,41 (m, 4H), 2,21 (q, 1H), 1,89-1,14 (m, 14H), 1,03 (s, 9H), 0,96-0,85 (m, 1H).

Compuesto 25: MS: m/z 923,3 ( $M^+$ +1).

Compuesto 26: MS: m/z 923,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,35 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,63 (q, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,97-4,83 (m, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,42 (s ancho, 1H), 4,28-4,08 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,91-2,38 (m, 4H), 2,23 (q, 1H), 1,96-0,82 (m, 24H).

25 Compuesto 27: MS: m/z 894,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (s, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,63 (q, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,87 (dd, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,31-4,19 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,40-3,32 (m, 4H), 3,01-2,41 (m, 8H), 2,19 (q, 1H), 1,92-0,83 (m, 15H).

30 Compuesto 28: MS: m/z 878,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,56 (s, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 4,90 (dd, 1H), 4,78 (dd, 1H), 4,59-4,43 (m, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,01-2,45 (m, 8H), 2,21 (q, 1H), 1,85-0,83 (m, 18H).

Compuesto 29: MS: m/z 909,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,27 (s, 1H), 8,53 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,64-7,43 (m, 4H), 6,03 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,87 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,19-4,01 (m, 3H), 3,71-3,42 (m, 4H), 3,19-2,97 (m, 2H), 2,91-2,43 (m, 4H), 2,20 (q, 1H), 1,95-0,81 (m, 17H).

35 Compuesto 30: MS: m/z 906,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,18 (s, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,01 (1H), 6,18 (1H), 5,71 (q, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,02 (dd, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,53-4,43 (1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 2,83-2,44 (m, 3H), 2,28 (q, 1H), 1,95-1,22 (m, 23H), 0,83 (s, 3H).

Compuesto 31: MS: m/z 907,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,39 (s, 1H), 8,57 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,42-7,26 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,78 (dd, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,40-4,13 (m, 3H), 2,91-2,64 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,56-2,22 (m, 2H), 1,89-0,96 (m, 23H).

40 Compuesto 32: MS: m/z 895,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,45 (s, 1H), 8,60 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,81-4,71 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 2,82-2,45 (m, 3H), 2,27 (q, 1H), 1,97-1,21 (m, 14H), 1,08 (s, 9H), 0,89-0,80 (m, 4H).

45 Compuesto 33: MS: m/z 853,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,22 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,39-7,26 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,82 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,21-4,03 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,81-2,40 (m, 3H), 2,22 (q, 1H), 1,95-1,20 (m, 15H), 0,81 (s, 3H).

Compuesto 34: MS: m/z 923,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,17 (s, 1H), 8,61 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,65-7,50 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,72 (q, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,29-4,10 (m, 2H), 3,78-3,52 (m, 2H), 3,23-3,03 (m, 2H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,56 (s ancho, 1H), 2,27 (q, 1H), 1,98-1,19 (m, 20H), 0,88 (s, 3H).

50 Compuesto 35: MS: m/z 894,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,45 (s, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,70 (q, 1H), 5,03-4,84 (m, 4H), 4,24 (d, 1H), 2,95-2,47 (m, 3H), 2,38 (q, 1H), 1,94-1,11 (m, 25H), 0,85 (s, 3H).

## ES 2 588 204 T3

- Compuesto 36: MS: m/z 889,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,63 (dd, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,63 (q, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,74-4,59 (m, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 2,79-2,42 (m, 3H), 2,23 (q, 1H), 1,95-1,05 (m, 15H), 0,76 (s, 3H).
- 5 Compuesto 37: MS: m/z 837,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,16 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,64 (q, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,67 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,43 (s ancho, 1H), 2,22 (q, 1H), 1,98-1,64 (m, 7H), 1,53-1,11 (m, 12H), 0,78 (s, 3H).
- 10 Compuesto 38: MS: m/z 863,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,52 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,35-7,21 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,01 (dd, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,37 (s ancho, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,74-2,52 (m, 2H), 2,33 (q, 1H), 1,98-1,19 (m, 16H), 0,88 (s, 3H), 0,68-0,41 (m, 4H).
- 15 Compuesto 39: MS: m/z 908,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,57-7,46 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 4,98-4,86 (m, 2H), 4,77 (dd, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,38-3,24 (m, 4H), 2,99-2,81 (m, 4H), 2,82-2,42 (m, 3H), 2,19 (q, 1H), 1,88-1,04 (m, 15H), 0,92-0,72 (m, 4H).
- 20 Compuesto 40: MS: m/z 866,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,51 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,72 (dd, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,30-4,02 (m, 2H), 2,94-2,60 (m, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,20 (q, 1H), 1,80-1,15 (m, 15H), 0,77 (s, 3H).
- 25 Compuesto 41: MS: m/z 892,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,40 (s, 1H), 8,51 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 2,80-2,45 (m, 3H), 2,24 (q, 1H), 1,89-1,41 (m, 20H), 0,8 (s, 3H).
- 30 Compuesto 42: MS: m/z 907,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,20 (s, 1H), 8,43 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 4,93 (dd, 1H), 4,72 (dd, 1H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,78-3,60 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H), 3,81-2,43 (ancho, 3H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,85-1,09 (m, 19H), 0,77 (s, 3H).
- 35 Compuesto 43: MS: m/z 890,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,16 (s, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,58-7,41 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,63 (q, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,78-4,62 (m, 2H), 4,44 (d, 1H), 4,16 (dd, 1H), 2,69-2,44 (m, 3H), 2,24 (q, 1H), 1,98-1,15 (m, 15H), 0,79 (s, 3H).
- 40 Compuesto 44: MS: m/z 879,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,22 (s, 1H), 8,59 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,02 (dd, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,60-4,52 (m, 2H), 4,20 (dd, 1H), 2,79-2,45 (m, 3H), 2,21 (q, 1H), 1,96-1,07 (m, 15H), 1,03 (s, 9H), 0,82 (s, 3H).
- 45 Compuesto 45: MS: m/z 933,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,22 (s, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,69-7,42 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,81-6,62 (m, 4H), 6,11 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,00 (dd, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,55 (d, 2H), 4,41-4,12 (m, 2H), 2,82-2,42 (m, 3H), 2,28 (q, 1H), 2,01-1,11 (m, 15H), 0,83 (s, 1H).
- 50 Compuesto 46: MS: m/z 891,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,34 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 5,93-5,84 (m, 2H), 5,61 (q, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,87 (dd, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,24 (q, 1H), 1,80-1,00 (m, 24H), 0,81 (s, 3H).
- 55 Compuesto 47: MS: m/z 867,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,35 (s, 1H), 8,54 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,72-2,39 (m, 3H), 2,25 (q, 1H), 1,96-0,82 (m, 15H).
- 60 Compuesto 48: MS: m/z 908,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,79-4,68 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,94-0,82 (23H).
- 65 Compuesto 49: MS: m/z 920,2 ( $M^+ + 1$ ).
- 70 Compuesto 50: MS: m/z 806,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,47 (s, 1H), 8,77-8,53 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53-7,30 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,70-5,40 (m, 2H), 4,98-4,61 (m, 2H), 4,40-4,03 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,87-2,50 (m, 3H), 2,20 (dd, 1H), 2,10-1,86 (m, 3H), 1,61-1,08 (m, 11H), 0,96 (m, 1H).
- 75 Compuesto 51: MS: m/z 822,3, 824,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,69-8,44 (m, 3H), 8,34 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,04 (s, 1H), 5,70-5,45 (m, 2H), 4,91-4,63 (m, 2H), 4,35-4,03 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,72-2,50 (m, 3H), 2,22 (dd, 1H), 2,19 (m, 3H), 1,54-0,78 (m, 11H).
- 80 Compuesto 52: MS: m/z 774,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 8,65-8,58 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,18 (d, 1H),

## ES 2 588 204 T3

8,06 (d, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,66 (dd, 1H), 5,27-5,08 (m, 1H), 5,07-4,67 (m, 2H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,62-3,60 (m, 1H), 2,95-2,10 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,90-0,81 (m, 14H).

Compuesto 53: MS: m/z 825,3 ( $M^+$ +1).

- 5 Compuesto 54: MS: m/z 805,3, 807,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,46 (s, 1H), 8,28-8,19 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,63-7,39 (m, 6H), 6,07 (s, 1H), 5,67-5,46 (m, 2H), 4,96-4,79 (m, 2H), 4,41-4,09 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,97-0,88 (m, 20H).

- 10 Compuesto 55: MS: m/z 789,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,61 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39-8,24 (m, 2H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,56-7,04 (m, 5H), 5,90 (s, 1H), 5,47 (ancho, 1H), 4,93-4,69 (ancho, 2H), 4,40-4,07 (m, 3H), 3,46 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,91-2,07 (m, 11H), 1,99-1,54 (m, 4H), 1,32-0,81 (m, 5H).

Compuesto 56: MS: m/z 839,3, 843,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,27 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,14 (s ancho, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,30 (s ancho, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,40-4,22 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,99-2,05 (m, 5H), 1,90-1,10 (m, 15H), 0,99-0,88 (m, 1H).

- 15 Compuesto 57: MS: m/z 827,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,17 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (s ancho, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,63 (q, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,31-4,11 (m, 2H), 2,97-2,70 (m, 3H), 2,50-1,06 (m, 17H), 0,91 (m, 1H).

Compuesto 58: MS: m/z 803,3 ( $M^+$ +1).

- 20 Compuesto 59: MS: m/z 789,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,39 (s, 1H), 8,53-8,41 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,59-7,42 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,17 (q, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,38-4,04 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,96-2,67 (m, 3H), 2,60-2,41 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,99-0,85 (m, 14H).

- 25 Compuesto 60: MS: m/z 773,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 4H), 7,35-7,17 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,72 (q, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,72 (dd, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,23 (q, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,80-0,80 (m, 16H).

Compuesto 61: MS: m/z 845,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,89-4,80 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,88-2,42 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,98-1,20 (m, 14H), 1,11 (s, 9H), 1,00-0,87 (1H).

- 30 Compuesto 62: MS: m/z 841,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,77-4,64 (m, 2H), 4,33-4,17 (m, 2H), 2,93-2,74 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,95-0,91 (m, 17H).

- 35 Compuesto 63: MS: m/z 903,3; 905,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,18 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,49 (d, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,72 (q, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,53 (s ancho, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,83-2,44 (m, 3H), 2,27 (q, 1H), 1,95-1,22 (m, 23H), 0,83 (s, 3H).

Compuesto 64: MS: m/z 787,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,45 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,29 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,52 (s ancho, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 2,89-2,50 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,62-0,81 (m, 16H).

- 40 Compuesto 65: MS: m/z 803,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,46 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,37-4,05 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,84-2,47 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,40-2,16 (m, 1H), 1,90-0,87 (m, 16H).

- 45 Compuesto 66: MS: m/z 871,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,19-8,02 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47-7,26 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 5,34 (d, 1H), 4,96-4,42 (m, 4H), 4,36-4,10 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,76-2,48 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30-0,87 (m, 24H).

Compuesto 67: MS: m/z 875,3 ( $M^+$ +1).

Compuesto 68: TG-2379: MS: m/z 871,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,38-7,22 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,93 (dd, 1H), 4,78 (dd, 1H), 4,62-4,50 (m, 2H), 4,32-4,08 (m, 2H), 2,81-2,42 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (q, 1H), 1,93-1,11 (m, 23H), 0,80 (s, 3H).

- 50 Compuesto 69: MS: m/z 861,3 ( $M^+$ +1).

Compuesto 70: MS: m/z 857,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 8,09 (s, H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,58

## ES 2 588 204 T3

(dd, 1H), 7,47-7,19 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,81-4,60 (m, 2H), 4,35-4,17 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,92-2,41 (m, 3H), 2,23 (q, 1H), 1,92-0,82 (m, 17H).

5 Compuesto 71: MS: m/z 819,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,01-7,81 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,34-7,22 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 5,27 (dd, 1H), 4,90 (dd, 1H), 4,69 (dd, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,22-4,03 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,86-2,42 (m, 3H), 2,20 (q, 1H), 1,97-0,88 (m, 16H).

Compuesto 72: MS: m/z 861,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (s, 1H), 8,10-7,98 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,54-7,22 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,70 (q, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,79-4,67 (m, 2H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,95-2,57 (m, 3H), 2,28 (q, 1H), 1,91-0,87 (m, 25H).

10 Compuesto 73: MS: m/z 803,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 8,12-8,96 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,56-7,26 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 6,19-6,15 (m, 2H), 5,71 (q, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,53-4,42 (m, 2H), 4,19 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,91-2,20 (m, 4H), 2,10-0,82 (m, 19H).

Compuesto 74: MS: m/z 861,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,39 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,50-7,26 (m, 3H), 7,00 (d, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,21-4,07 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,90-2,45 (m, 4H), 2,22 (q, 1H), 1,98-1,20 (m, 14H), 1,13 (s, 9H), 0,99-0,84 (m, 1H).

15 Compuesto 75: MS: m/z 887,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59-7,43 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,38-4,13 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,86 (ancho, 2H), 2,59-2,11 (m, 2H), 1,96-1,20 (m, 22H), 0,92-0,78 (m, 4H).

Compuesto 76: MS: m/z 903,3, 905,3 ( $M^+ + 1$ ).

20 Compuesto 77: MS: m/z 887,3 ( $M^+ + 1$ ).

Compuesto 78: MS: m/z 883,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,73 (q, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,02 (dd, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,15 (m, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,92-0,83 (m, 26H), 0,83 (s, 3H).

25 Compuesto 79: MS: m/z 869,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,15 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,92-0,83 (m, 26H).

Compuesto 80: MS: m/z 883,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,43 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,61-7,39 (m, 4H), 7,03 (d, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,79-4,57 (m, 4H), 4,41-4,22 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 2,96-2,67 (m, 3H), 2,57-2,42 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 1,98-0,87 (m, 29H).

30 Compuesto 81: MS: m/z 897,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,57-7,25 (m, 4H), 7,02 (d, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,67-5,64 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,79-4,54 (m, 4H), 4,39-4,12 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,54 (ancho, 1H), 2,26 (q, 1H), 2,03-1,24 (m, 29H), 0,80 (s, 3H).

35 Compuesto 82: MS: m/z 915,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,57-7,24 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,71-4,48 (m, 3H), 4,39-4,08 (m, 2H), 2,85-2,42 (m, 3H), 2,31 (q, 1H), 2,03-1,24 (m, 29H), 0,80 (s, 3H).

Compuesto 83: MS: m/z 901,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,71-4,50 (m, 3H), 4,41-4,08 (m, 2H), 2,93-2,42 (m, 4H), 2,31 (q, 1H), 2,03-0,80 (m, 29H).

40 Compuesto 84: MS: m/z 885,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,38-4,08 (m, 2H), 2,80-2,42 (m, 3H), 2,32 (q, 1H), 1,96-1,20 (m, 21H), 1,13 (s, 9H), 0,81 (m, 3H).

Compuesto 85: MS: m/z 923,2 ( $M^+ + 1$ ).

45 Compuesto 86: MS: m/z 883,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61-7,41 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,67 (q, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,36-4,11 (m, 2H), 2,85-2,43 (m, 3H), 2,27 (q, 1H), 1,98-1,21 (m, 24H), 0,81 (s, 3H).

Compuesto 87: MS: m/z 869,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58-7,32 (m, 4H), 6,85 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,59 (q, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,52-4,02 (m, 3H), 2,90-2,38 (m, 4H), 2,23 (q, 1H), 1,91-0,88 (m, 24H).

Compuesto 88: MS: m/z 868,5 ( $M^+ + 1$ ).

50 Compuesto 89: MS: m/z 882,5 ( $M^+ + 1$ ).

- Compuesto 90: MS: m/z 910,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,32 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,61-7,43 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,72 (dd, 1H), 4,63 (s ancho, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,41-4,04 (m, 2H), 3,42 (q, 4H), 2,80-2,42 (m, 3H), 2,32 (q, 1H), 1,98-1,17 (m, 29H), 0,83 (s, 3H).
- 5 Compuesto 91: MS: m/z 896,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,46 (s, 1H), 8,33 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,62-7,43 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,93 (dd, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,64 (s ancho, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,43-4,05 (m, 2H), 3,43 (q, 4H), 2,94-2,42 (m, 4H), 2,29 (q, 1H), 2,14-0,83 (m, 29H).
- Compuesto 92: MS: m/z 901,4, 903,4 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,40 (s, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,58-7,26 (m, 5H), 6,15 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,62-4,52 (m, 2H), 4,33-4,08 (m, 2H), 3,01-2,42 (m, 5H), 2,25 (q, 1H), 1,96-0,89 (m, 29H).
- 10 Compuesto 93: MS: m/z 915,4, 917,4 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,27 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,59-7,34 (m, 5H), 6,13 (s, 1H), 5,70 (q, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,78 (dd, 1H), 4,62-4,55 (m, 2H), 4,35-4,08 (m, 2H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,80-2,43 (m, 3H), 2,25 (q, 1H), 1,97-1,20 (m, 29H), 0,81 (s, 3H).
- Compuesto 94: MS: m/z 867,4 ( $M^+$ +1).
- 15 Compuesto 95: MS: m/z 881,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,63-7,21 (m, 4H), 7,20 (d, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,65-4,56 (m, 2H), 4,38-4,12 (m, 2H), 3,08-2,92 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,59-2,41 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 1,98-1,08 (m, 28H), 0,95-0,86 (m, 4H).
- Compuesto 96: MS: m/z 881,4 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,47 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62-7,41 (m, 5H), 6,13 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,03-4,87 (m, 2H), 4,78 (dd, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,38-4,04 (m, 2H), 2,95-2,43 (m, 4H), 2,21 (q, 1H), 2,01-1,37 (m, 20H), 1,33 (s, 9H), 1,21-0,86 (m, 3H).
- 20 Compuesto 97: MS: m/z 895,4 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,59-7,43 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,79 (q, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,36-4,09 (m, 3H), 2,75 (s ancho, 2H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,91-1,18 (m, 31H), 0,89-0,78 (m, 4H).
- Compuesto 98: MS: m/z 869,4 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,62-7,43 (m, 5H), 7,44 (dd, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,64 (q, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,77-4,63 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 2H), 2,94-2,55 (m, 4H), 2,27 (q, 1H), 1,891,15 (m, 23H), 1,10 (s, 9H), 0,98-0,87 (m, 1H).
- 25 Compuesto 99: MS: m/z 925,4 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,41-4,23 (m, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,78-2,42 (m, 3H), 2,26 (q, 1H), 2,04-1,18 (m, 31H), 0,89-0,78 (m, 4H).
- 30 Compuesto 100: MS: m/z 925,4 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,38-7,22 (m, 1H), 7,04-6,81 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,78 (dd, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,22-4,03 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,80-2,43 (m, 3H), 2,31 (q, 1H), 1,96-1,20 (m, 31H), 0,95-0,78 (m, 4H).
- Compuesto 101: MS: m/z 827,3 ( $M^+$ +1).
- 35 Compuesto 102: MS: m/z 897,4 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,59-7,37 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,87 (dd, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,19-4,07 (m, 4H), 3,67-3,42 (m, 2H), 3,17-2,40 (m, 6H), 2,20 (q, 1H), 1,93-0,78 (m, 27H).
- Compuesto 103: MS: m/z 866,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,45 (s, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,51-7,42 (m, 5H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 4,90 (dd, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,50-4,36 (m, 2H), 4,13 (dd, 1H), 3,69-3,27 (m, 3H), 3,10 (s ancho, 4H), 2,90-2,41 (m, 4H), 2,19 (q, 1H), 1,98-0,78 (m, 25H).
- 40 Compuesto 104: MS: m/z 811,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,60-7,31 (m, 5H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,21-4,05 (m, 2H), 2,95-2,41 (m, 4H), 2,22 (q, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,98-0,79 (m, 24H).
- Compuesto 105: MS: m/z 868,4 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,57 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 4H), 7,27 (dd, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 4,98-4,79 (m, 4H), 4,44 (s, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,79-3,68 (m, 2H), 2,92-2,45 (m, 4H), 2,24 (q, 1H), 1,98-0,88 (m, 32H).
- 45 Compuesto 106: MS: m/z 882,4 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,63 (q, 1H), 4,97-4,86 (m, 2H), 4,76 (dd, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,28-4,11 (m, 2H), 3,39-3,25 (m, 4H), 3,01-2,82 (m, 5H), 2,75-2,44 (m, 2H), 2,16 (q, 1H), 1,95-0,76 (m, 25H).
- 50 Compuesto 107: MS: m/z 863,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,34 (s, 1H), 8,33 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 7,59-7,40 (m, 6H), 7,37 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 4,87 (dd, 1H), 4,69-4,52 (m, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 2,95-2,40 (m, 4H), 2,24-0,78 (m, 25H).

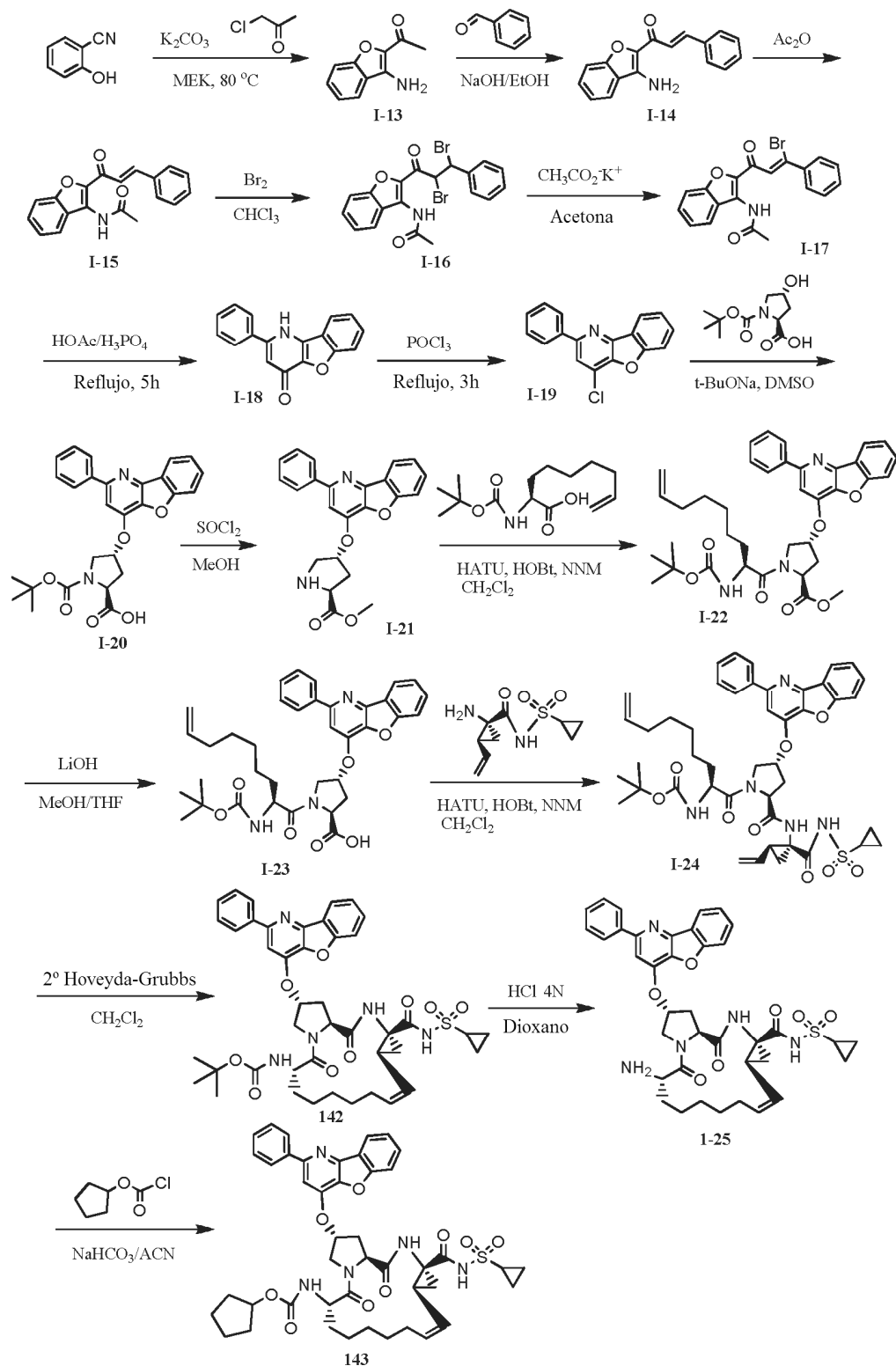
## ES 2 588 204 T3

- Compuesto 108: MS: m/z 840,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,67 (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58-7,44 (m, 4H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,77 (q, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,78-4,71 (m, 2H), 4,44 (d, 1H), 4,29 (s ancho, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 2,96-2,72 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,41 (ancho, 1H), 2,20 (q, 1H), 1,96-0,78 (m, 25H).
- 5 Compuesto 109: MS: m/z 837,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,49 (s, 1H), 8,35-8,25 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,63 (q, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,71 (s ancho, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,39 (s ancho, 1H), 4,06 (d, 1H), 2,81-2,45 (m, 4H), 2,23 (q, 1H), 1,99-1,64 (m, 4H), 1,58-0,77 (m, 21H), 0,51 (s ancho, 4H).
- Compuesto 110: MS: m/z 865,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,39 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,56-7,42 (m, 5H), 7,36-7,24 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,64 (q, 1H), 4,87 (dd, 1H), 4,69 (dd, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 2,81-2,05 (m, 5H), 1,95-1,71 (m, 4H), 1,57-0,76 (m, 29H).
- 10 Compuesto 111: MS: m/z 881,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,33 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,58-7,41 (m, 4H), 7,39 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,62 (q, 1H), 4,91 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,05 (dd, 1H), 3,79-3,62 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,88-2,40 (m, 3H), 2,22-1,72 (m, 6H), 1,47-0,78 (m, 25H).
- Compuesto 112: MS: m/z 864,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,57-7,45 (m, 5H), 7,41 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,75-4,66 (m, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 2,83-2,43 (m, 3H), 2,25 (q, 1H), 1,99-0,78 (m, 25H).
- 15 Compuesto 113: MS: m/z 853,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,34 (s, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,62-7,46 (m, 4H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,68 (q, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,58-4,43 (m, 2H), 4,19 (dd, 1H), 2,89-2,43 (m, 3H), 2,22 (q, 1H), 1,99-1,82 (m, 6H), 1,59-0,83 (m, 28H).
- Compuesto 114: MS: m/z 907,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,61 (q, 1H), 4,87 (dd, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,65-2,43 (m, 2H), 2,23 (q, 1H), 1,88-1,62 (m, 6H), 1,49-0,78 (m, 19H).
- 20 Compuesto 115: MS: m/z 895,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,46-7,32 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 5,32 (s ancho, 1H), 5,01-4,87 (m, 1H), 4,89 (dd, 1H), 4,62-4,55 (m, 2H), 4,34-4,08 (m, 2H), 2,94-2,55 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,23 (q, 1H), 1,95-1,10 (m, 32H).
- 25 Compuesto 116: MS: m/z 909,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,47-7,26 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,78 (dd, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,40-4,05 (m, 3H), 2,80-2,51 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,29 (q, 1H), 1,98-1,12 (m, 32H), 0,82 (s, 3H).
- Compuesto 117: MS: m/z 855,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,08 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,44-7,18 (m, 3H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 4,89 (dd, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,84-2,46 (m, 4H), 2,16 (q, 1H), 1,95-0,77 (m, 31H).
- 30 Compuesto 118: MS: m/z 895,4 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 119: MS: m/z 895,4 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 120: MS: m/z 840,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,63 (q, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,89 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,12 (dd, 1H), 2,84-2,43 (m, 4H), 2,22 (q, 1H), 1,98-0,84 (m, 24H).
- 35 Compuesto 121: MS: m/z 829,3 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 122: MS: m/z 833,3 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 123: MS: m/z 821,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,27 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,64 (q, 1H), 4,98-4,89 (m, 2H), 4,71-4,58 (m, 2H), 4,14-4,03 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,67-2,40 (m, 2H), 2,22 (q, 1H), 1,98-1,10 (m, 15H), 1,05 (s, 9H), 0,98-0,82 (m, 1H).
- 40 Compuesto 124: MS: m/z 779,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65-7,55 (dd, 1H), 7,41-7,26 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,72 (q, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,37-4,09 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,92-2,53 (m, 3H), 2,23 (q, 1H), 1,99-0,86 (m, 16H).
- 45 Compuesto 125: MS: m/z 817,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40-7,09 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,72 (q, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,76-4,67 (m, 2H), 4,31-4,18 (m, 2H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,45 (ancho, 1H), 2,22-0,84 (m, 17H).
- Compuesto 126: MS: m/z 763,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,35-7,18 (m, 3H), 6,52 (d, 1H), 6,13-6,01 (m, 2H), 5,61 (q, 1H), 4,83 (dd, 1H), 4,62 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,21-0,84 (m, 20H).
- 50

- Compuesto 127: MS: m/z 821,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,45-7,42 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,54 (q, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,85 (dd, 1H), 4,67 (dd, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,04 (d, 1H), 2,91-2,44 (m, 3H), 2,24 (q, 1H), 2,01-1,11 (m, 15H), 1,06 (s, 9H), 0,83-0,78 (m, 1H).
- 5 Compuesto 128: MS: m/z 833,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,56-7,22 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,57-5,49 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,96-4,83 (m, 1H), 4,72 (dd, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,18-4,03 (m, 2H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,64-2,46 (m, 2H), 2,22 (q, 1H), 1,97-1,04 (m, 15H), 1,04 (s, 9H), 0,96-0,87 (m, 1H).
- 10 Compuesto 129: MS: m/z 836,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,70-5,50 (m, 1H), 5,12-4,48 (m, 4H), 4,19-3,98 (m, 2H), 2,95-2,58 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,32-2,12 (m, 1H), 1,97-1,18 (m, 15H), 1,00 (s, 9H), 0,98-0,86 (m, 1H).
- 15 Compuesto 130: MS: m/z 832,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,20 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,60 (q, 1H), 4,83 (dd, 1H), 4,67 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 2,81-2,50 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,18 (q, 1H), 1,99-0,87 (m, 15H).
- 20 Compuesto 131: MS: m/z 888,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,75 (s ancho, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,36-4,11 (m, 3H), 3,39-3,27 (m, 1H), 2,96-2,63 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,25 (q, 1H), 1,89-0,93 (m, 30H).
- Compuesto 132: MS: m/z 888,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,24 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,74-7,51 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,70 (q, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,52 (s ancho, 1H), 4,35-4,16 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,79-2,43 (m, 3H), 2,25 (q, 1H), 1,95-1,23 (m, 29H), 0,87-0,76 (m, 3H).
- 25 Compuesto 133: MS: m/z 887,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,58-7,42 (m, 3H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,39-4,22 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,27 (q, 1H), 1,90-1,10 (m, 21H), 1,45 (s, 9H), 0,94-0,83 (m, 2H).
- 30 Compuesto 134: MS: m/z 901,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,851 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,59-7,43 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,39-4,22 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,27 (q, 1H), 1,90-0,83 (m, 23H), 1,46 (s, 9H).
- Compuesto 135: MS: m/z 888,3 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 136: MS: m/z 902,3 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 137: MS: m/z 899,4 ( $M^+ + 1$ ).
- 35 Compuesto 138: MS: m/z 885,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,42-4,03 (m, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (m, 5H), 2,52 (m, 1H), 2,27 (q, 1H), 1,91-0,82 (m, 32H).
- Compuesto 139: MS: m/z 803,3 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 140: MS: m/z 817,3 ( $M^+ + 1$ ).
- 40 Compuesto 141: MS: m/z 831,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,91 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,35-4,02 (m, 3H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,24 (q, 1H), 1,96-0,89 (m, 24H).
- Ejemplo 142 y 143: Síntesis de éster terc-butílico de ácido [4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-18-(2-fenil-benzo[4,5]furo[3,2-b]piridin-4-iloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.04,6]nonadec-7-en-14-il]-carbámico (Compuesto 142) y éster ciclopentílico de ácido [4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-18-(2-fenil-benzo[4,5]furo[3,2-b]piridin-4-iloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.04,6]nonadec-7-en-14-il]-carbámico (Compuesto 143)



Los compuestos 142 y 143 se prepararon por medio de la vía mostrada a continuación:



5 A una disolución de 2-hidroxibenzotrile (30 g, 251,6 mmol) en etil metil cetona (320 mL) se le añadió carbonato potásico (69,6 g, 755,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió cloroacetona (34,95 g, 377,8 mmol) a la mezcla resultante y después la disolución se calentó a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durante la noche. Finalmente, el disolvente de reacción se eliminó a presión reducida y el sólido resultante se lavó con agua y éter etílico para proporcionar I-13 (31 g, rendimiento del 70,3%). MS:  $m/z$  176.0 ( $M^++1$ );  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,59 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 2,50 (s, 3H).

- 5 A una disolución de 2-acetil-3-aminobenzofurano I-13 (2,17 g, 12,38 mmol) y benzaldehído (1,31 g, 12,38 mmol) en etanol (30 mL) a 5~10 °C se le añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico (70%, 5 mL) gota a gota con agitación constante. Después de agitar durante la noche, un sólido amarillo brillante de producto bruto estaba suspendido en la disolución de reacción. El sólido se filtró, se recogió, y se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar agujas sedosas I-14 (2,7 g, 90%). MS: m/z 264,0 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,58-7,39 (m, 5H), 7,29-7,24 (m, 1H), 5,83 (ancho, 2H).
- 10 El intermedio I-14 (1,32 g, 5,0 mmol) se suspendió en anhídrido acético (10 mL) y se agitó en un baño de agua caliente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en agua helada. El producto bruto suspendido se separó y se recogió, y después se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar I-15 (1,52 g, 90%). MS: m/z 306,0 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,54-7,44 (m, 5H), 7,34-7,28 (m, 1H), 2,35 (s, 3H).
- 15 Una disolución del intermedio I-15 (1,22 g, 4,0 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) se añadió lentamente gota a gota a una disolución de bromo (0,72 g 4,5 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (15 mL). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se paró con agua helada. El sólido suspendido se separó, se recogió, y se recrystalizó a partir de etanol/H<sub>2</sub>O para proporcionar I-16 (1,12 g, 60%). MS: m/z 465,9 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,22 (s ancho, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,61-7,25 (m, 8H), 5,92 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 2,37 (s, 3H).
- 20 A una disolución de I-16 (0,93 g, 2,0 mmol) en acetona (25 mL) se le añadió acetato potásico anhidro (0,2 g, 2,0 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en agua fría. El sólido suspendido se separó, se recogió, y se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar el compuesto de bromuro I-17 (0,46 g, 60%). MS: m/z 385,9 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,50 (s ancho, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 5H), 7,36-7,31 (m, 1H), 2,35 (s, 3H).
- 25 El compuesto I-17 (0,35 g, 1,0 mmol) en ácido acético (5 mL) y ácido ortofosfórico (5 mL) se sometió a reflujo durante 5 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se agitó durante otros 30 min. Se separó un sólido suspendido, se recogió, y se recrystalizó a partir de DMF para proporcionar I-18 (0,2 g, 80%). MS: m/z 262,0 (M<sup>+</sup>+1).
- 30 Una disolución de I-18 (1,0 g, 3,8 mmol) y oxiclورو de fósforo (POCl<sub>3</sub>) (10 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la disolución y concentrarla a fondo, el residuo resultante se neutralizó con hidróxido sódico al 10% y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL x 3). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El producto bruto se recrystalizó a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y *n*-hexano para proporcionar I-19 (0,7 g, 75%). MS: m/z 279,9 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 4H).
- 35 A una suspensión de Boc-trans-4-hidroxi-L-prolina (0,53 g, 2,3 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió *t*-BuONa (0,49 g, 5,08 mmol) a 0 °C. Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 1 h, se añadió lentamente el intermedio I-19 (0,64 g, 2,3 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se neutralizó con disolución acuosa de HCl al 10% hasta pH 6~7. El sólido bruto se filtró, se lavó con agua, y se secó a vacío para proporcionar I-20 (0,94 g, 86,3%). MS: m/z 475,1 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,86-7,76 (m, 3H), 7,66-7,44 (m, 4H), 5,81 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,50 (q, 1H).
- 40 A una disolución de I-20 (1,1 g, 2,3 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió SOCl<sub>2</sub> (1,17 g, 9,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de someterlo a reflujo durante 1 hora, el disolvente de reacción se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto bruto I-21, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z 389,1 (M<sup>+</sup>+1).
- 45 A una disolución de I-21 (0,78 g, 2,0 mmol), metanaminio de hexafluoro-fosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (HATU, 1,12 g, 3,0 mmol), N-hidroxibenzotriazol (HOBT, 0,4 g, 3,0 mmol), y ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoico (1,19 g, 5,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se le añadió NMM (1,0 g, 9,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante la noche, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto I-22 (1,02 g, 80,7%). MS: m/z 642,3 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,56-7,41 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 5,83-5,76 (q, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,01-4,82 (m, 2H), 4,76 (dd, 1H), 4,75-4,34 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,36 (q, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,42 (m, 6H), 1,31 (s, 9H).
- 50 A una disolución de I-22 (1,0 g, 1,6 mmol) en THF (20 mL) se le añadió LiOH 0,5 M (5,7 mL, 2,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción durante la noche, se acidificó con HCl al 10% hasta pH < 7 y se concentró a vacío para proporcionar un producto sólido, que se filtró y se lavó con agua para proporcionar I-23. MS: m/z 628,1 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,60-7,41 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 5,81-5,72 (q, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,29 (d, 1H), 5,00-4,87 (m, 3H), 4,48 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,44 (m, 6H), 1,33 (s, 9H).
- 55 Se añadió NMM (0,12 g, 1,2 mmol) a una disolución de compuesto I-23 (0,26 g, 0,41 mmol), HATU (0,31 g, 0,81 mmol), HOBT (0,084 g, 0,61 mmol), y (1-amino-2-vinil-ciclopropanocarbonil)-amida de ácido ciclopropanosulfónico (0,094 g, 0,41 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción durante la noche, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para

proporcionar el compuesto I-24 (0,15 g, 45%). MS: m/z 804,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,22 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,48-7,30 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 5,78 (m, 3H), 5,35 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,53 (dd, 1H), 4,41-4,30 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,14 (dd, 1H), 2,04 (m, 3H), 1,91-1,52 (m, 3H), 1,45-1,22 (18H), 1,21 (m, 2H).

- 5 A una disolución de compuesto I-24 (100 mg, 0,12 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (35 mg, 0,056 mmol) bajo  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente, y después se calentó la mezcla de reacción a 40 °C y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en columna para proporcionar el compuesto 142 (30 mg, 31%). MS: m/z 812,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,61-7,41 (m, 7H), 7,00 (s, 1H), 5,69 (m, 2H), 5,19 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,89-1,11 (m, 13H), 1,19 (s, 9H), 0,97-0,86 (m, 2H).

A una disolución de compuesto 142 (0,1 g, 0,14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) se le añadió una cantidad en exceso de disolución de HCl 4 N en dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 hr, se eliminó el HCl, dioxano y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mediante evaporación para proporcionar el compuesto I-25 bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS: m/z 712,3 ( $M^+ + 1$ ).

- 15 Se disolvió I-25 en acetonitrilo (2 mL) y después se añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió cloroformiato de ciclopentilo (0,02 g, 0,15 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de agitar durante otras 2 horas, la mezcla de reacción se paró con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 143 (0,1 g, 87%). MS: m/z 824,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,62-7,32 (m, 7H), 7,00 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,70 (q, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,91-0,85 (m, 23H).

#### Ejemplo 144-253: Síntesis de los Compuestos 144-253

Cada uno de los Compuestos 144-253 se preparó de una manera similar a la descrita en los Ejemplos 142 y 143.

- 25 Compuesto 144: MS: m/z 7887,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,56-7,11 (m, 7H), 6,80 (s, 1H), 5,63 (m, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 1,91-0,84 (m, 15H).

Compuesto 145: MS: m/z 872,3 ( $M^+ + 1$ ).

- 30 Compuesto 146: MS: m/z 770,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,35 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,56-7,25 (m, 7H), 6,66 (s, 1H), 5,69 (m, 2H), 5,45 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,40-4,28 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,30 (q, 1H), 1,87-1,09 (m, 13H), 0,97-0,84 (m, 2H).

Compuesto 147: MS: m/z 697,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,56-7,31 (m, 8H), 5,63 (m, 2H), 4,97 (dd, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,6-2,03 (m, 4H), 1,95-0,84 (m, 15H).

- 35 Compuesto 148: MS: m/z 872,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48-7,14 (m, 7H), 5,71 (m, 2H), 5,31 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 2,00-0,88 (m, 23H).

Compuesto 149: MS: m/z 818,2 ( $M^+ + 1$ ).

- 40 Compuesto 150: MS: m/z 802,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,39-7,13 (m, 6H), 6,10 (d, 1H), 5,72 (m, 2H), 4,95 (dd, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,17 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,94-0,86 (m, 15H), 1,91 (s, 3H).

Compuesto 151: MS: m/z 854,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,88 (m, 1H), 5,74 (m, 2H), 5,19 (d, 1H), 4,96 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (q, 1H), 1,90-1,12 (m, 21H), 0,92-0,87 (m, 2H).

- 45 Compuesto 152: MS: m/z 842,3 ( $M^+ + 1$ ).

Compuesto 153: MS: m/z 854,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,12 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,65 (m, 2H), 5,31 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,53 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,88-0,82 (m, 23H).

- 50 Compuesto 154: MS: m/z 854,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,87-0,84 (m, 23H).

## ES 2 588 204 T3

- Compuesto 155: MS: m/z 842,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,14 (dd, 1H), 7,01 (d, 2H), 5,68 (q, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,90-1,11 (m, 13H), 1,21 (s, 9H), 0,97-0,87 (m, 2H).
- 5    Compuesto 156: MS: m/z 854,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,24 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,49-7,28 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,71-4,67 (m, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,31 (q, 1H), 1,96-1,06 (m, 21H), 0,95-0,83 (m, 2H).
- 10    Compuesto 157: MS: m/z 838,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 3H), 5,68 (s, 1H), 5,64 (q, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (q, 1H), 1,94-1,07 (m, 21H), 0,95-0,83 (m, 2H).
- 15    Compuesto 158: MS: m/z 842,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 4H), 5,72 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,75-4,69 (m, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,91-1,07 (m, 21H), 0,97-0,84 (m, 2H).
- Compuesto 159: MS: m/z 872,3 ( $M^+ + 1$ ).
- 20    Compuesto 160: MS: m/z 872,1 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,48 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,23-7,17 (m, 4H), 5,74 (m, 2H), 5,68 (q, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,27 (q, 1H), 1,92-1,06 (m, 21H), 0,97-0,84 (m, 2H).
- 25    Compuesto 161: MS: m/z 860,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,34 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,29-7,16 (m, 5H), 5,68 (m, 2H), 5,23 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,69-4,63 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,27 (q, 1H), 1,92-0,83 (m, 15H), 1,20 (s, 9H).
- 30    Compuesto 162: MS: m/z 856,1 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 5H), 5,73 (m, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,20 (q, 1H), 1,93-0,83 (m, 15H).
- 30    Compuesto 163: MS: m/z 854,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,94-1,07 (m, 21H), 0,97-0,84 (m, 2H).
- 35    Compuesto 164: MS: m/z 830,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 4H), 5,68 (m, 2H), 5,25 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,91-1,06 (m, 13H), 1,20 (s, 9H), 0,97-0,84 (m, 2H).
- 35    Compuesto 165: MS: m/z 868,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 5,72 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (q, 1H), 1,90-1,06 (m, 21H), 0,97-0,83 (m, 2H).
- 40    Compuesto 166: MS: m/z 868,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (q, 1H), 1,92-1,08 (m, 21H), 0,97-0,83 (m, 2H).
- 45    Compuesto 167: MS: m/z 872,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,04 (m, 3H), 5,73 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,90-1,05 (m, 21H), 0,97-0,83 (m, 2H).
- 50    Compuesto 168: MS: m/z 826,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,68 (m, 2H), 5,21 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 (q, 1H), 1,94-1,07 (m, 13H), 1,20 (s, 9H), 0,97-0,84 (m, 2H).
- Compuesto 169: MS: m/z 858,3, 859,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,35 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,92-0,83 (m, 23H).
- Compuesto 170: MS: m/z 772,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,59 (m, 2H),

7,41 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 4H), 6,12 (d, 1H), 5,72 (m, 2H), 4,96 (dd, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,92-1,05 (m, 13H), 1,91 (s, 3H), 0,97-0,85 (m, 2H).

5 Compuesto 171: MS: m/z 768,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 6,16 (d, 1H), 5,69 (m, 2H), 4,94 (dd, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (q, 1H), 1,94-1,05 (m, 13H), 1,92 (s, 3H), 0,97-0,84 (m, 2H).

10 Compuesto 172: MS: m/z 788,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,32 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 4H), 5,72 (m, 2H), 5,39 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 1,91-1,06 (m, 13H), 0,93-0,83 (m, 2H).

Compuesto 173: MS: m/z 822,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,15 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 4,91 (dd, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (q, 1H), 1,96-1,08 (m, 13H), 0,96-0,83 (m, 2H).

15 Compuesto 174: MS: m/z 826,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,24-7,13 (m, 5H), 5,73 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,89 (dd, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,24 (q, 1H), 1,93-1,04 (m, 13H), 0,93-0,82 (m, 2H).

20 Compuesto 175: MS: m/z 842,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,61-7,14 (m, 7H), 6,91 (s, 1H), 5,67 (m, 2H), 5,38 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,87-0,88 (m, 23H).

Compuesto 176: MS: m/z 844,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 5,68 (m, 2H), 5,19 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,94-1,05 (m, 13H), 1,20 (s, 9H), 0,98-0,83 (m, 2H).

25 Compuesto 177: MS: m/z 840,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,25 (s, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,35-7,11 (m, 6H), 5,73 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 4,93 (dd, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,23 (q, 1H), 1,95-1,04 (m, 13H), 0,96-0,82 (m, 2H).

Compuesto 178: MS: m/z 784,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 5,70 (m, 2H), 5,45 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (q, 1H), 1,96-1,06 (m, 13H), 0,97-0,83 (m, 2H).

30 Compuesto 179: MS: m/z 856,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,68 (m, 2H), 5,22 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (q, 1H), 1,94-0,82 (m, 15H), 1,21 (s, 9H).

35 Compuesto 180: MS: m/z 814,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,35 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,33-7,21 (m, 4H), 7,10 (dd, 1H), 5,66 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (q, 1H), 1,94-1,07 (m, 13H), 0,93-0,83 (m, 2H).

40 Compuesto 181: MS: m/z 852,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,30-7,15 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,64 (q, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,30 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (q, 1H), 1,95-0,84 (m, 15H).

Compuesto 182: MS: m/z 798,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,11 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,70 (q, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (q, 1H), 1,95-0,83 (m, 15H), 1,91 (s, 3H).

45 Compuesto 183: MS: m/z 802,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,39 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 5,66 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,93-1,06 (m, 13H), 0,97-0,83 (m, 2H).

50 Compuesto 184: MS: m/z 786,2 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,12 (d, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,27 (q, 1H), 1,92-0,82 (m, 15H), 1,91 (s, 3H).

Compuesto 185: MS: m/z 812,3 ( $M^+$ +1);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,19 (d, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (q, 1H), 1,91-1,10 (m, 14H), 0,97-0,80 (m, 2H), 0,80-0,68 (m, 4H).

## ES 2 588 204 T3

- Compuesto 186: MS: m/z 856,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,25-7,13 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 1,93-1,06 (m, 21H), 0,97-0,83 (m, 2H).
- 5 Compuesto 187: MS: m/z 830,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,29 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,67 (m, 2H), 5,19 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,94-1,05 (m, 13H), 1,19 (s, 9H), 0,97-0,84 (m, 2H).
- Compuesto 188: MS: m/z 842,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,27 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,57 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,95-0,83 (m, 23H).
- 10 Compuesto 189: MS: m/z 882,4 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 190: MS: m/z 884,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 5,70 (m, 2H), 5,27 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,94-0,83 (m, 23H), 1,29 (d, 6H).
- 15 Compuesto 191: MS: m/z 898,2 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 192: MS: m/z 880,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,57 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,93-1,05 (m, 21H), 1,36 (s, 9H), 0,97-0,82 (m, 2H).
- 20 Compuesto 193: MS: m/z 894,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,41 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,57 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,93-0,82 (m, 23H), 1,46 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).
- Compuesto 194: MS: m/z 857,3 ( $M^+ + 1$ ).
- 25 Compuesto 195: MS: m/z 857,3 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 196: MS: m/z 784,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,20 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 1,93-0,85 (m, 15H), 1,92 (s, 3H).
- 30 Compuesto 197: MS: m/z 856,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,34 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,00 (d, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,31 (q, 1H), 1,91-0,82 (m, 15H), 1,22 (s, 9H).
- Compuesto 198: MS: m/z 784,2 ( $M^+ + 1$ ).
- 35 Compuesto 199: MS: m/z 798,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,91-0,83 (m, 15H), 1,91 (s, 3H).
- Compuesto 200: MS: m/z 852,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,64 (q, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,93 (dd, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,30 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,66-2,40 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,22 (q, 1H), 1,95-0,82 (m, 15H).
- Compuesto 201: MS: m/z 814,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 5,64 (m, 2H), 5,29 (m, 2H), 4,93 (dd, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (q, 1H), 1,94-0,82 (m, 15H).
- 45 Compuesto 202: MS: m/z 838,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,23 (q, 1H), 1,94-1,08 (m, 13H), 0,94-0,87 (m, 2H).
- 50 Compuesto 203: MS: m/z 842,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H), 5,71 (m, 2H), 5,22 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,85-0,83 (m, 15H), 1,19

## ES 2 588 204 T3

(s, 9H).

- 5 Compuesto 204: MS: m/z 784,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,92-1,105 (m, 13H), 1,91 (s, 3H), 0,97-0,84 (m, 2H).
- 10 Compuesto 205: MS: m/z 801,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,34 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,39-7,25 (m, 4H), 6,93 (dd, 1H), 5,70 (m, 2H), 5,44 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,89-0,82 (m, 15H).
- 10 Compuesto 206: MS: m/z 838,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,97 (dd, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,63 (q, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,23 (q, 1H), 1,94-1,03 (m, 13H), 0,95-0,84 (m, 2H).
- 15 Compuesto 207: MS: m/z 800,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,24 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,47 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 1,91-1,03 (m, 13H), 0,98-0,82 (m, 2H).
- 20 Compuesto 208: MS: m/z 838,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,39 (m, 5H), 7,12 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,63 (q, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,90 (dd, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,71-2,52 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,20 (q, 1H), 1,94-0,84 (m, 15H).
- 20 Compuesto 209: MS: m/z 896,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,20 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 5,68 (s, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,78-4,51 (m, 4H), 4,37 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,94-0,83 (m, 23H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (d, 6H).
- 25 Compuesto 210: MS: m/z 882,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,24 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,78-4,52 (m, 4H), 4,36 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,94-1,05 (m, 21H), 1,37 (d, 6H), 0,97-0,83 (m, 2H).
- 30 Compuesto 211: MS: m/z 922,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,13 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,90-0,84 (m, 23H), 0,85 (s, 3H).
- 30 Compuesto 212: MS: m/z 892,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,91-1,05 (m, 23H).
- 35 Compuesto 213: MS: m/z 880,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,27 (q, 1H), 1,92-1,06 (m, 13H), 1,19 (s, 9H), 0,97-0,82 (m, 2H).
- Compuesto 214: MS: m/z 780,2 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 215: MS: m/z 822,2 ( $M^+ + 1$ ).
- 40 Compuesto 216: MS: m/z 910,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 5,72 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,91-0,85 (m, 15H), 1,20 (s, 9H).
- 45 Compuesto 217: MS: m/z 922,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,17 (m, 3H), 7,74 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,90-1,05 (m, 21H), 0,97-0,83 (m, 2H).
- 50 Compuesto 218: MS: m/z 892,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,58 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,92-0,83 (m, 23H).
- Compuesto 219: MS: m/z 880,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,90-0,83 (m, 15H), 1,18 (s,

## ES 2 588 204 T3

9H).

Compuesto 220: MS: m/z 892,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,93 (dd, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,67 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,92-0,84 (m, 23H).

5

Compuesto 221: MS: m/z 880,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,67 (m, 2H), 5,21 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,93-0,84 (m, 15H), 1,17 (s, 9H).

Compuesto 222: MS: m/z 814,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,69 (m, 2H), 5,24 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,90-1,06 (m, 21H), 0,96-0,83 (m, 2H).

10

Compuesto 223: MS: m/z 802,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,66 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,89-1,04 (m, 13H), 1,19 (s, 9H), 0,97-0,83 (m, 2H).

15

Compuesto 224: MS: m/z 848,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,12-6,95 (m, 4H), 5,70 (m, 2H), 5,20 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,89-1,06 (m, 13H), 1,24 (s, 9H), 0,94-0,83 (m, 2H).

20

Compuesto 225: MS: m/z 760,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,35 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,66 (m, 2H), 5,42 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,92-0,83 (m, 15H).

Compuesto 226: MS: m/z 798,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,20 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,66 (m, 2H), 4,94 (dd, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,96-0,83 (m, 15H).

25

Compuesto 227: MS: m/z 744,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,95-0,83 (m, 15H), 1,90 (s, 3H).

30

Compuesto 228: MS: m/z 857,3 ( $M^+ + 1$ ).

Compuesto 229: MS: m/z 830,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,25 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,72 (q, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,27 (q, 1H), 1,90-0,80 (m, 23H).

35

Compuesto 230: MS: m/z 860,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09-6,97 (m, 4H), 5,72 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,90-1,05 (m, 21H), 0,95-0,84 (m, 2H).

Compuesto 231: MS: m/z 848,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,65 (m, 2H), 5,10 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,94-0,83 (m, 15H), 1,22 (s, 9H).

40

Compuesto 232: MS: m/z 836,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,68 (m, 2H), 5,18 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,92-0,83 (m, 15H), 1,20 (s, 9H).

45

Compuesto 233: MS: m/z 806,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,14-6,97 (m, 4H), 5,70 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 1,88-0,82 (m, 15H).

Compuesto 234: MS: m/z 860,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,93-1,04 (m, 21H), 0,97-0,82 (m, 2H).

50

Compuesto 235: MS: m/z 844,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,24 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31



(m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,20 (q, 1H), 1,91-0,83 (m, 15H).

5 Compuesto 236: MS: m/z 832,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,27 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,69 (m, 2H), 5,18 (d, 1H), 4,93 (dd, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,91-0,83 (m, 15H), 1,19 (s, 9H).

10 Compuesto 237: MS: m/z 844,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,91-0,83 (m, 23H).

Compuesto 238: MS: m/z 844,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,70 (m, 2H), 5,21 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,26 (q, 1H), 1,92-1,04 (m, 21H), 0,95-0,83 (m, 2H).

15 Compuesto 239: MS: m/z 790,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,34 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,68 (m, 2H), 5,43 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,93-1,06 (m, 13H), 0,94-0,82 (m, 2H).

20 Compuesto 240: MS: m/z 828,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,18 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,66 (q, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,29 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,23 (q, 1H), 1,96-1,05 (m, 13H), 0,95-0,83 (m, 2H).

25 Compuesto 241: MS: m/z 778,1 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,22 (q, 1H), 1,96-0,82 (m, 15H), 1,91 (s, 3H).

Compuesto 242: MS: m/z 846,4 ( $M^+ + 1$ ).

Compuesto 243: MS: m/z 858,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,66 (m, 2H), 5,24 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,85 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,28 (q, 1H), 1,94-0,84 (m, 26H).

30 Compuesto 244: MS: m/z 872,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,13 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,69 (m, 2H), 5,23 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,87 (q, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,94-0,84 (m, 26H), 0,83 (s, 3H).

35 Compuesto 245: MS: m/z 831,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,69 (m, 2H), 5,09 (d, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,62 (m, 3H), 4,27 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,94-0,84 (m, 23H).

Compuesto 246: MS: m/z 761,4 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,80 (d, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,61 (m, 2H), 5,21 (d, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,56-2,21 (m, 2H), 1,94-0,84 (m, 15H), 1,87 (s, 3H).

40 Compuesto 247: MS: m/z 803,4 ( $M^+ + 1$ ).

Compuesto 248: MS: m/z 845,3 ( $M^+ + 1$ ).

Compuesto 249: MS: m/z 917,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,22 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (m, 2H), 5,64 (m, 2H), 5,32 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,73-2,43 (m, 2H), 2,33 (q, 1H), 2,15-1,20 (m, 30H), 0,83 (s, 3H).

45 Compuesto 250: MS: m/z 905,4 ( $M^+ + 1$ ).

Compuesto 251: MS: m/z 901,3 ( $M^+ + 1$ ).

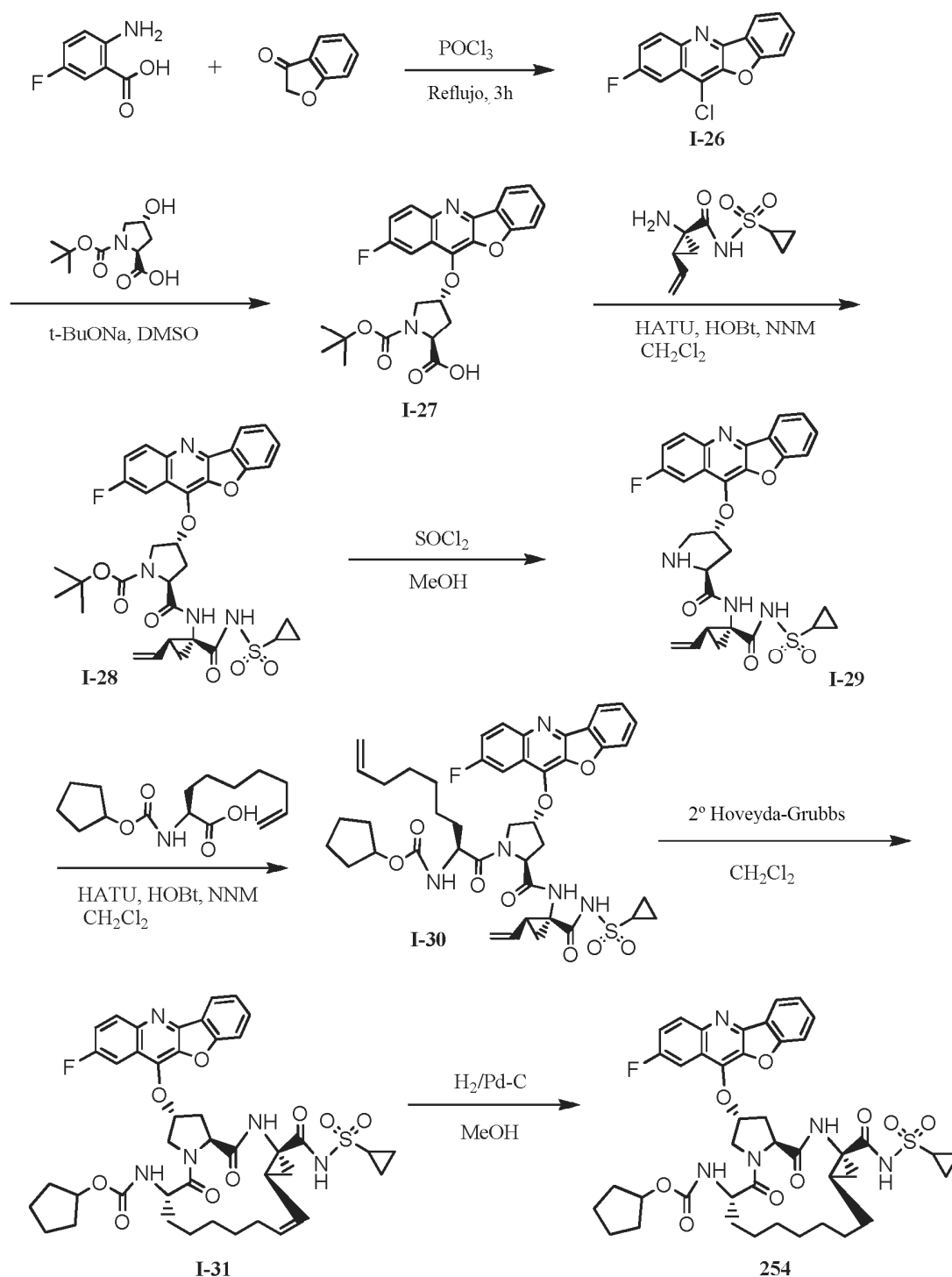
Compuesto 252: MS: m/z 917,4 ( $M^+ + 1$ ).

Compuesto 253: MS: m/z 903,3 ( $M^+ + 1$ ).

50 Ejemplo 254: Síntesis de éster ciclopentílico de ácido [4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-(2-fluorobenzo[4,5]furo[3,2-b]quinolin-11-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.04,6]nonadec-14-il]-carbámico

(Compuesto 254)

El compuesto 254 se preparó por medio de la vía mostrada a continuación.



5 A una suspensión de Boc-trans-4-hidroxi-L-prolina (0,53 g, 2,30 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió *t*-BuONa (0,49 g, 5,08 mmol) a 0 °C. Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante otra hora, se añadió lentamente el intermedio I-26 (0,62 g, 2,31 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se neutralizó con disolución acuosa de HCl al 10% hasta pH 6~7. El sólido bruto en suspensión se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar I-27 (0,92 g, 86%). MS:  $m/z$  467,1 ( $M^+ + 1$ ).

10 A una disolución de I-27 (0,90 g, 1,93 mmol), HATU (58,9 g, 1,55 mmol), HOBT (7,0 g, 0,52 mmol) y NMM (38,3 g, 3,86 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se le añadió gota a gota una mezcla de (1-amino-2-vinil-ciclopropanocarbonil)-amida

de ácido ciclopropanosulfónico (54,0 g, 2,03 mmol) y NMM (0,19 g, 1,93 mmol) disueltos en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 5 °C. Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante otras 16 h, la mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar un producto bruto I-28 (0,89 g, rendimiento del 80%). MS: m/z 679,1 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

- 5 El compuesto I-28 (1,20 g, 1,77 mmol) se disolvió en MeOH (18 mL) a temperatura ambiente y después la disolución se enfrió mediante el uso de un baño de hielo. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de tionilo (0,39 mL, 5,30 mmol) gota a gota. Tras la retirada del baño de hielo, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1 h. La disolución resultante se enfrió a 40 °C, se filtró, y se lavó con MeOH y éter frío para proporcionar un polvo blanco de I-29, usado en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. MS: m/z 579,1 ( $\text{M}^+ + 1$ ).
- 10 A una disolución de ácido 2-ciclopentiloxicarbonilamino-non-8-enoico (0,87 g, 2,34 mmol), HATU (1,16 g, 3,05 mmol) y HOBt (0,14 g, 1,02 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se le añadió gota a gota una mezcla de I-29 (1,18 g, 2,03 mmol) y NMM (0,49 g, 4,87 mmol) disueltos en DMF (10 mL) a 5 °C. Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante otras 16 h, se añadió HCl al 10% (1 mL) y se concentró la mezcla de reacción. El residuo se enfrió a 5 °C y se lavó con HCl (ac.) al 5% (10 mL x 2) y  $\text{NaHCO}_3$  (ac.) (10 mL x 2) de manera secuencial para proporcionar un sólido amarillo claro. El sólido se disolvió en MeOH (10 mL) y se precipitó adicionalmente añadiendo lentamente una pequeña porción de éter para proporcionar I-30 (1,51 g, rendimiento del 88%). MS: m/z 844,3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

- Una disolución de compuesto I-30 (0,50 g, 0,59 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 mL) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno durante 1 h. Se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (48 mg, 0,076 mmol), y después se calentó la mezcla de reacción a 40 °C durante 16 h. Tras la finalización de la reacción indicada mediante HPLC, se enfrió la mezcla de reacción a 30 °C, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto I-31 (0,30 g, rendimiento del 62%). MS: m/z 816,3 ( $\text{M}^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,64 (q, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 2,93-2,46 (m, 3H), 2,31 (q, 1H), 1,92-0,80 (m, 25H).
- 20
- 25 A una disolución de compuesto I-31 (50 mg, 0,061 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió un 5% de Pd-C (5 mg) a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$ . Después, la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a una presión de 413,7 kPa a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto 254 (27,6 mg, 55%). MS: m/z 818,3 ( $\text{M}^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,50 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,96 (s ancho, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,02-2,57 (m, 3H), 1,92-0,80 (m, 29H).
- 30

#### Ejemplo 255-281: Síntesis de los Compuestos 255-281

Cada uno de los Compuestos 255-281 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 254.

- 35 Compuesto 255: MS: m/z 764,2 ( $\text{M}^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,47 (s, 1H), 7,88-7,84 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,64 (q, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,90-1,03 (m, 15H).
- Compuesto 256: MS: m/z 815,6 ( $\text{M}^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,23-7,12 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,75-4,64 (m, 3H), 4,31 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,92-0,84 (m, 23H).
- 40 Compuesto 257: MS: m/z 804,1 ( $\text{M}^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,52 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,63-7,42 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,60 (q, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,85 (dd, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,88-3,62 (m, 2H), 2,87-2,58 (m, 5H), 2,33 (q, 1H), 1,90-0,78 (m, 15H), 0,97 (s, 6H).
- Compuesto 258: MS: m/z 806,1 ( $\text{M}^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,91-2,58 (m, 4H), 2,20 (q, 1H), 1,90-0,86 (m, 15H).
- 45 Compuesto 259: MS: m/z 788,1 ( $\text{M}^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,51 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60-7,43 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,62 (m, 2H), 5,30-5,19 (m, 2H), 4,93 (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,58-4,36 (m, 3H), 4,02 (m, 1H), 2,87-2,56 (m, 4H), 2,26 (q, 1H), 1,86-0,86 (m, 15H).
- Compuesto 260: MS: m/z 762,2 ( $\text{M}^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,63 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,67-7,44 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,91-2,60 (m, 4H), 2,25 (q, 1H), 1,89-0,89 (m, 15H).
- 50 Compuesto 261: MS: m/z 704,2 ( $\text{M}^+ + 1$ );  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,26 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,97-7,82 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,74 (q, 1H), 5,13 (dd, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,72-3,58 (m, 2H), 2,97-2,81 (m, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,33 (q, 1H), 1,99-1,06 (m, 15H).

- Compuesto 262: MS: m/z 818,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,49-7,33 (m, 5H), 6,10 (s, 1H), 5,66 (m, 2H), 5,08-4,66 (m, 4H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,86-3,58 (m, 4H), 2,86-2,57 (m, 4H), 2,34 (q, 1H), 2,03-0,87 (m, 17H).
- 5 Compuesto 263: MS: m/z 780,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,60 (s, 1H), 8,04-7,92 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,94-2,63 (m, 4H), 2,23 (q, 1H), 1,88-1,09 (m, 15H).
- Compuesto 264: MS: m/z 931,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,43 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,62-7,34 (m, 5H), 6,08 (s, 1H), 5,60 (q, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,90-4,62 (m, 4H), 4,26 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,85-2,55 (m, 4H), 2,33 (q, 1H), 1,83-0,86 (m, 19H), 1,44 (s, 9H).
- 10 Compuesto 265: MS: m/z 780,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,45 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,63-7,25 (m, 4H), 6,04 (m, 2H), 5,63 (q, 1H), 4,91 (dd, 1H), 4,72-4,63 (m, 3H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,78-3,58 (m, 1H), 2,85-2,35 (m, 6H), 2,03-0,86 (m, 15H).
- Compuesto 266: MS: m/z 776,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,61-7,42 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,91 (dd, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,25-3,96 (m, 4H), 2,86-2,57 (m, 4H), 2,29 (q, 1H), 1,81-0,88 (m, 18H).
- 15 Compuesto 267: MS: m/z 812,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,47 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,76-7,43 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 6,03-5,85 (m, 2H), 5,61 (q, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,72-4,61 (m, 2H), 4,25-3,98 (m, 4H), 2,86-2,58 (m, 4H), 2,30 (q, 1H), 1,84-0,88 (m, 15H).
- Compuesto 268: MS: m/z 832,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,50 (s, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 8,15-8,01 (m, 1H), 7,84-7,32 (m, 5H), 7,13-7,03 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,05-4,83 (m, 2H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 2,88-2,51 (m, 4H), 2,12-0,88 (m, 24H).
- 20 Compuesto 269: MS: m/z 834,3 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 270: MS: m/z 792,2 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 271: MS: m/z 822,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,41-7,25 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,89 (dd, 1H), 4,78-4,67 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,30 (q, 1H), 1,90-0,82 (m, 15H), 1,23 (s, 9H).
- 25 Compuesto 272: MS: m/z 822,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42-7,27 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,78-4,67 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,32 (q, 1H), 1,90-0,82 (m, 15H), 1,23 (s, 9H).
- 30 Compuesto 273: MS: m/z 850,3, 852,3 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 274: MS: m/z 834,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,43 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,72-4,67 (m, 4H), 4,27 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,89-2,67 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,90-0,87 (m, 23H).
- Compuesto 275: MS: m/z 780,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,61 (s, 1H), 8,06-7,92 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,93-2,67 (m, 4H), 2,24 (q, 1H), 1,87-1,09 (m, 15H).
- 35 Compuesto 276: MS: m/z 818,1 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,35 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,60 (q, 1H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,55-4,48 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,23 (q, 1H), 1,85-1,05 (m, 15H).
- 40 Compuesto 277: MS: m/z 856,3 ( $M^+ + 1$ ).
- Compuesto 278: MS: m/z 764,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,49 (s, 1H), 7,94-7,82 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,27 (q, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,90-1,03 (m, 15H).
- Compuesto 279: MS: m/z 834,3 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,43 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,57 (q, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,79-4,67 (m, 4H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,87-2,67 (m, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,29 (q, 1H), 1,90-0,87 (m, 23H).
- 45 Compuesto 280: MS: m/z 818,2 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54-7,51 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,60 (q, 1H), 4,86-4,72 (m, 2H), 4,56-4,48 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,23 (q, 1H), 1,88-1,05 (m, 15H).
- 50 El Compuesto 281 se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1: Compuesto 281: MS: m/z

901,2 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,25 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,69 (ddd, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,34 (tt, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,24-2,26 (m, 1H), 2,01-0,69 (m, 34H).

Ejemplo 282: Inhibición de la Proteasa NS3/4A

#### 5 Expresión y purificación de proteínas

Un plásmido que contenía un gen que codificaba NS4A<sub>(21-32)</sub>-GSGS-NS3<sub>(3-181)</sub> marcado con His<sub>6</sub> en posición N-terminal se transformó en la cepa BL21(DE3) pLysS de *E. coli* (Novagen) para sobreexpresar la proteína. Se cultivó una única colonia de BL21 (DE3) pLysS transformada en 200 mL de medio Luria-Bertani (LB) con kanamicina y cloranfenicol a 37 °C durante la noche. El cultivo bacteriano se transfirió a 6 L de medio LB (Difco) que contenía antibióticos y se incubó con agitación a 22 °C. Después de que la absorbancia a 600 nm alcanzase 0,6, el cultivo se indujo con isopropil-1-tio-β-D-galactopiranosido (IPTG) 1 mM a 22 °C durante 5 horas. El cultivo se recogió posteriormente mediante centrifugación (6.000 xg durante 15 minutos a 4 °C). Los sedimentos celulares se resuspendieron en 150 mL de tampón A (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 0,3 M, 0,1% (p/v) de CHAPS, imidazol 10 mM, 10% (v/v) de glicerol). Después de homogeneizar la mezcla mediante cuatro pases a través de un aparato Microfluidizer utilizado a 206,8 kPa, los restos celulares se eliminaron mediante centrifugación (58.250 x g durante 30 minutos a 4 °C). El lisado celular que contenía proteínas marcadas con His<sub>6</sub> se cargó a 3 mL/min en una columna Ni-NTA (Qiagen) de 25 mL en presencia de imidazol 10 mM mediante el uso de un sistema gradiFrac (Pharmacia). La columna se lavó con 10 volúmenes de columna del tampón de lisis. El NS4A<sub>(21-32)</sub>-GSGS-NS3<sub>(3-181)</sub> unido se eluyó con 8 volúmenes de columna de tampón A complementado con imidazol 300 mM. Las fracciones mezcladas se purificaron adicionalmente mediante una columna de Q-Sepharose equilibrada con tampón B (HEPES 50 mM, pH 7,4, 0,1% (p/v) de CHAPS, 10% (v/v) de glicerol, ditiotreitól 5 mM (DTT), y NaCl 1 M). El eluyente que contenía NS4A<sub>(21-32)</sub>-GSGS-NS3<sub>(3-181)</sub> se recogió y se purificó adicionalmente mediante cromatografía de exclusión por tamaño a un caudal de 0,5 mL/min mediante el uso de la columna sephacryl-75 (16 x 100 cm, Pharmacia) pre-equilibrada con tampón C (HEPES 50 mM, pH 7,4, 0,1% (p/v) de CHAPS, DTT 5 mM, 10% (v/v) de glicerol). La proteína purificada se congeló y se almacenó a -80 °C antes del uso.

#### Ensayo de HPLC de microorificios

Se preparó una disolución que contenía Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, 20% de glicerol, 0,012% de CHAPS, DTT 10 mM, sustrato Ac-Asp-Glu-Asp(EDANS)-Glu-Glu-Abu-ψ-[COOAla]-Ser-Lys(DABCYL)-NH<sub>2</sub> 5 μM (RET S1, ANASPEC), y compuesto de ensayo 10 μM. Se añadieron 80 μL de la disolución a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. La reacción se inició mediante la adición de 20 μL de proteasa NS3/4A 10 nM en un tampón que contenía tampón Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, 20% de glicerol, y 0,012% de CHAPS. La concentración final de la proteasa NS3/4A fue 2 nM, que fue inferior a la Km del sustrato RET S1.

La disolución de ensayo se incubó durante 30 minutos a 30 °C. La reacción se paró después mediante la adición de 100 μL de TFA al 1%. Se transfirió una alícuota de 200 μL a cada pocillo de placas de 96 pocillos Agilent.

Los productos de la reacción se analizaron mediante el uso de la HPLC de fase inversa descrita a continuación. El sistema de HPLC incluyó: Agilent 1100, desgasificador G1379A, bomba binaria G1312A, automuestreador G1367A, cámara termostatazada de columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, columna: Agilent, ZORBAX Eclipse XDB-C18, 4,6 mm, 5 μm, P/N 993967-902, termostato de la columna: temperatura ambiente, volumen de inyección: 100 μL, Disolvente A = agua de calidad HPLC + 0,09% de TFA, Disolvente B = acetonitrilo de calidad HPLC + 0,09% de TFA. El tiempo de funcionamiento de HPLC total fue 7,6 minutos con un gradiente lineal del 25 al 50% del disolvente B en 4 minutos, 50% del disolvente B durante 30 segundos, y un gradiente del 50 al 25% del disolvente B durante otros 30 segundos. La columna se reequilibró con un 25% del disolvente B durante 2,6 minutos antes de inyectar la siguiente muestra. El valor de Cl<sub>50</sub> (la concentración a la que se observó una inhibición del 50% de la actividad de NS3/4A) se calculó para cada compuesto de ensayo basándose en los resultados de la HPLC.

Los compuestos 1-281 se ensayaron en el ensayo de inhibición anterior. Los resultados mostraron que 274 compuestos exhibieron valores de Cl<sub>50</sub> inferiores a 20 nM y 7 compuestos exhibieron valores de Cl<sub>50</sub> en el intervalo de 20-100 nM.

Además, se descubrió que ciertos compuestos de esta invención inhiben inesperadamente de manera eficaz los mutantes de la proteasa de HCV resistentes a uno o más fármacos contra el HCV.

#### 50 Ejemplo 283: Protocolo de Ensayo de Células con Replicón de HCV

Se mantuvieron células que contenían un replicón de HCV en DMEM que contenía un 10% de suero bovino fetal (FBS), 1,0 mg/ml de G418, y complementos adecuados (medio A).

En el día 1, la monocapa de células con replicón se trató con una mezcla de tripsina/EDTA, se retiró, y se diluyó con medio A hasta una concentración final de 48.000 células/ml. La disolución (1 ml) se añadió a cada pocillo de una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos, y se cultivó durante la noche en un incubador de cultivo de tejidos a 37 °C con un 5% de CO<sub>2</sub>.

En el día 2, se diluyó un compuesto de ensayo (en un 100% de DMSO) en serie mediante DMEM que contenía un 10% de FBS y complementos adecuados (medio B). La concentración final de DMSO se mantuvo al 0,2% a lo largo de la serie de dilución.

5 Se retiró el medio de la monocapa de células con replicón, y después se añadió medio B que contenía diversas concentraciones de compuestos. Se añadió medio B sin ningún compuesto a otros pocillos como controles sin compuesto.

10 Las células se incubaron con un compuesto o con un 0,2% de DMSO en medio B durante 72 horas en un incubador de cultivo de tejidos con un 5% de CO<sub>2</sub> a 37 °C. Después, se eliminó el medio y la monocapa de células con replicón se lavó una vez con PBS. Se añadieron reactivos de extracción de ARN de kits RNeasy o reactivos TRIZOL a las células inmediatamente para evitar la degradación del ARN. El ARN total se extrajo según las instrucciones proporcionadas por el fabricante con modificaciones para mejorar la eficacia y la coherencia de la extracción. Finalmente, se eluyó el ARN celular total, que incluye el ARN del replicón de HCV, y se almacenó a -80 °C hasta el procesamiento posterior.

15 Se estableció un ensayo de cuantificación mediante RT-PCR en tiempo real TaqMan® con dos grupos de cebadores específicos: uno fue para HCV y el otro fue para ACTB (beta-actina). Se añadió el ARN total a las reacciones de PCR para la cuantificación del ARN de HCV y de ACTB en el mismo pocillo de PCR. Se marcó el fallo experimental y se rechazó basándose en el nivel de ARN de ACTB en cada pocillo. El nivel de ARN de HCV en cada pocillo se calculó según una curva patrón realizada en la misma placa de PCR. El porcentaje de inhibición del nivel de ARN de HCV mediante el tratamiento con el compuesto se calculó mediante el uso de DMSO o control sin compuesto como un 0% de inhibición. Se calculó la CE<sub>50</sub> (concentración a la que se alcanzó una inhibición del 50% del nivel de ARN de HCV) a partir de la curva de titulación de cualquier compuesto concreto.

20 Los Compuestos 1-281 se ensayaron en el ensayo de células con replicón de HCV. Los resultados mostraron que 274 compuestos exhibieron valores de CE<sub>50</sub> inferiores a 20 nM y 7 compuestos exhibieron valores de CE<sub>50</sub> en el intervalo de 20-100 nM.

25 Ejemplo 284: Estudio farmacocinético

30 Se implantó quirúrgicamente a ratas macho Sprague-Dawley (300-400 g) una cánula de polietileno en la vena yugular para tomar muestras de sangre mientras estaban bajo anestesia con pentobarbital el día antes de la fase *in vivo*. Se sometieron a ayuno durante la noche con agua a voluntad, y después se les administró al día siguiente un compuesto de ensayo mediante sonda oral (PO). Se recogieron muestras de sangre en serie de los animales hasta 48 hrs tras la dosis, y se recuperó el plasma heparinizado tras la centrifugación. Se extrajo el compuesto de ensayo del plasma sanguíneo y se determinó mediante análisis de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS).

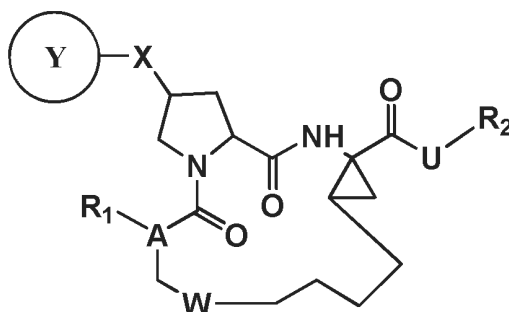
35 Se estudiaron los parámetros farmacocinéticos habituales mediante análisis no compartimental con el uso de WinNonlin (Versión 4.0, Pharsight, CA, EE.UU.). El máximo de la curva de la concentración de compuesto de ensayo en plasma sanguíneo frente al tiempo se indica como C<sub>max</sub>. Se calculó la eliminación en fase terminal aparente ( $t_{1/2}$ ) como  $\ln(2)/\lambda_z$ , en la que  $\lambda_z$  es una constante de velocidad de eliminación. El área bajo la curva de concentración frente al tiempo desde el momento de la dosificación hasta el infinito ( $ABC_{(0-\text{inf})}$ ) se calculó según el método trapezoidal lineal.

Ciertos compuestos de esta invención mostraron una semivida prolongada y valores elevados de ABC.

40

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula siguiente:



en la que

5  $R_1$  es -H, -OH, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, heteroarilo, o -NH-Z-R; en la que R es H, o es un resto seleccionado de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 10 alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, o heteroarilo; y Z es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)C(O)O-, -C(O)C(O)NH-, -C(O)NR'-, -OC(S)-, -C(S)NR'-, o -C(NH)O-, R' es H, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo;

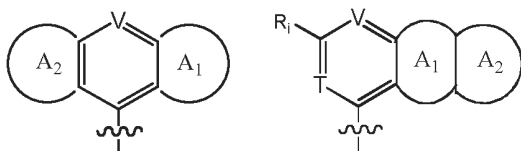
$R_2$  es H, o es un resto seleccionado de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, o heteroarilo;

A es N o CH;

15 U es -O-, -NH-, -NH(CO)-, -NHSO-, o -NHSO<sub>2</sub>-;

W es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S-, -SO-, -SO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO-, -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>-, m es 1, 2, o 3 y n es 0, 1, o 2;

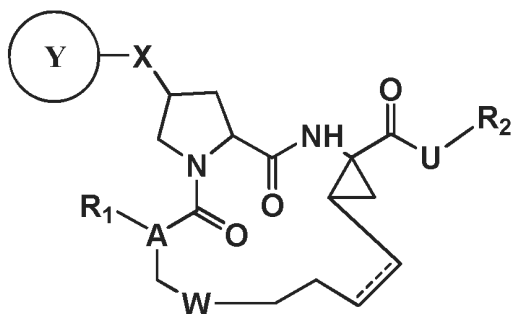
X es -O-, -S-, o -NH-; y



Y es  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{V})(\text{A}_1)(\text{A}_2)$  o  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{V})(\text{T})(\text{A}_1)(\text{A}_2)$ , en los que cada V y T, independientemente, es -CH- o -N-;  
 20 cada A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, independientemente, es un resto seleccionado de cicloalquilo  $C_{4-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 25 alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, o heteroarilo, o condensado opcionalmente con cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-10}$ , arilo, o heteroarilo; y R<sub>i</sub> es H, halógeno, nitro, ciano, o amino, o es un resto seleccionado de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ ,  
 30 arilo, y heteroarilo, cada alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , y alquinilo  $C_{2-6}$  está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo, y cada cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo, o condensado opcionalmente con cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es CH y W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>-, o -SOCH<sub>2</sub>-.

3. Un compuesto de la fórmula siguiente:



en la que

5  $R_1$  es -H, -OH, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, heteroarilo, o -Z-R; en la que R es H, o es un resto seleccionado de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, o heteroarilo; y Z es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)C(O)O-, -C(O)C(O)NH-, -C(O)NR', -OC(S)-, -C(S)NR', o -C(NH)O-, R' es H, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo;

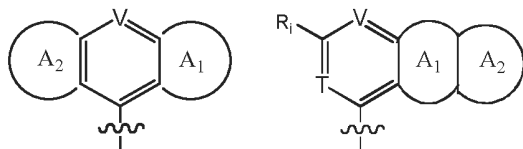
10  $R_2$  es H, o es un resto seleccionado de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, o heteroarilo;

A es CH o N;

U es -O-, -NH-, -NH(CO)-, -NHSO-, o -NHSO<sub>2</sub>-;

15 W es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S-, -SO-, -SO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO-, -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>-, m es 1, 2, o 3 y n es 0, 1, o 2;

X es -O-, -S-, o -NH-;



20 Y es  $\text{---}$  o  $\text{---}$ , en los que cada V y T, independientemente, es -CH- o -N-; cada  $A_1$  y  $A_2$ , independientemente, es un resto seleccionado de cicloalquilo  $C_{4-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-10}$ , arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, o heteroarilo, o condensado opcionalmente con cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo; y  $R_1$  es H, halógeno, nitro, ciano, o amino, o es un resto seleccionado de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo, cada alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , y alquinilo  $C_{2-6}$  está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo, y cada cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo, o condensado opcionalmente con cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo;

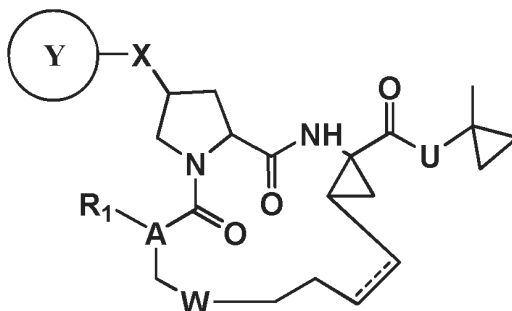
30 y

$\text{---}$  es un enlace simple o un enlace doble.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>-, o -SOCH<sub>2</sub>-; y  $\text{---}$  es un enlace doble.



5. Un compuesto de la fórmula siguiente:



en la que

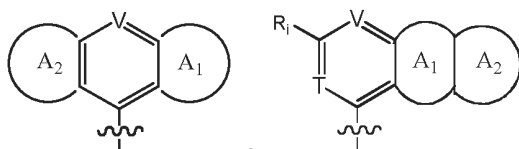
5  $R_1$  es -H, -OH, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, heteroarilo, -Z-R, o -NH-Z-R; en la que R es H, o es un resto seleccionado de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo, o heteroarilo; y Z es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)C(O)O-, -C(O)C(O)NH-, -C(O)NR'-, -OC(S)-, -C(S)NR'-, o -C(NH)O-, R' es H, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo;

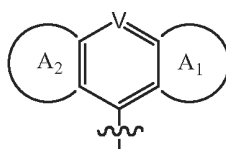
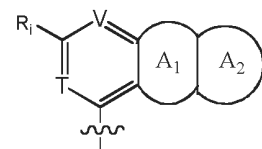
10 A es N o CH;

U es -O-, -NH-, -NH(CO)-, -NHSO-, o -NHSO<sub>2</sub>-;

W es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S-, -SO-, -SO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO-, -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>-, m es 1, 2, o 3 y n es 0, 1, o 2;

X es -O-, -S-, o -NH-;



15 Y es  o , en los que cada V y T, independientemente, es -CH- o -N-; cada A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, independientemente, es un resto seleccionado de cicloalquilo  $C_{4-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-10}$ , arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo, o heteroarilo, o condensado opcionalmente con cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo; y R<sub>1</sub> es H, halógeno, nitro, ciano, o amino, o es un resto seleccionado de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo, cada alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , y alquino  $C_{2-6}$  está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo, y cada cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, y heteroarilo está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo, o condensado opcionalmente con cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo  $C_{1-10}$ , arilo, o heteroarilo;

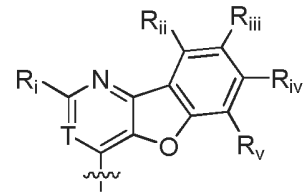
y

--- es un enlace simple o un enlace doble.

30 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que A es CH; W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>-, o -SOCH<sub>2</sub>-; y --- es un enlace doble.

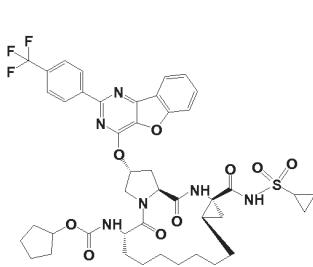
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X es O.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que U es -NHSO<sub>2</sub>-.

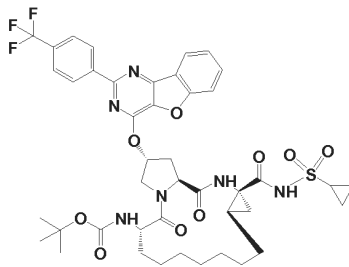


9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Y es  $\text{CH}_2$ , en la que T es CH o N y cada R<sub>i</sub>, R<sub>ii</sub>, R<sub>iii</sub>, R<sub>iv</sub>, y R<sub>v</sub>, independientemente, es H, halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, o es un resto seleccionado de cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, o heteroarilo, o condensado opcionalmente con cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, o heteroarilo.

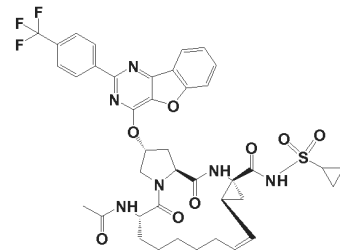
10. Un compuesto, en el que el compuesto es uno de los compuestos siguientes:



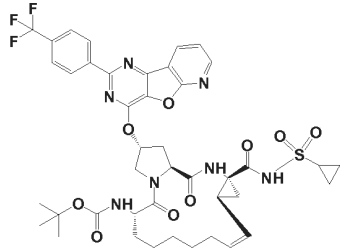
Compuesto 1



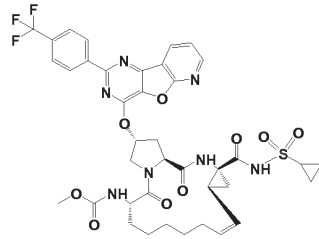
Compuesto 2



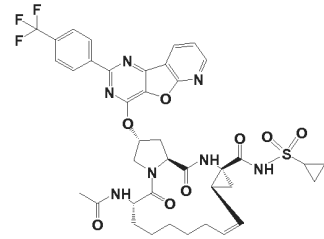
Compuesto 3



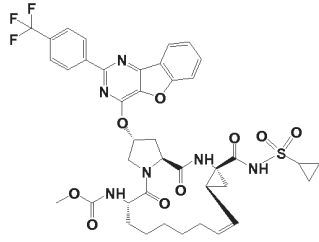
Compuesto 4



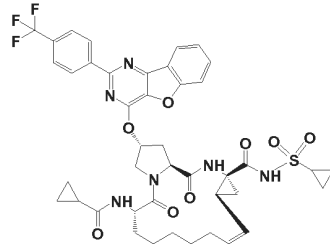
Compuesto 5



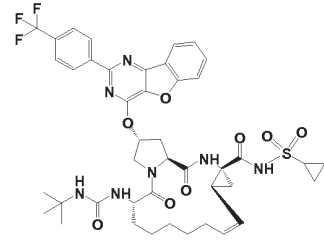
Compuesto 6



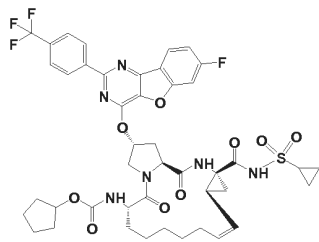
Compuesto 7



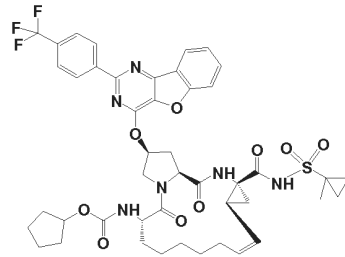
Compuesto 8



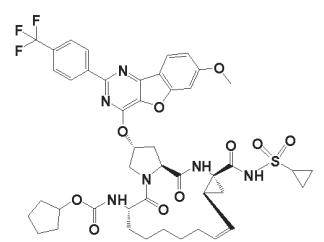
Compuesto 9



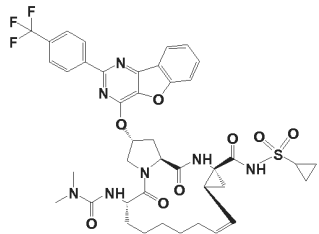
Compuesto 10



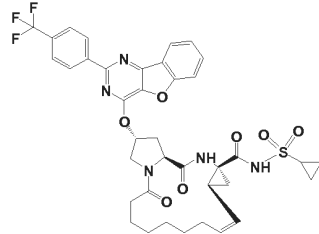
Compuesto 11



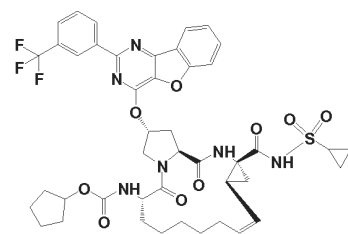
Compuesto 12



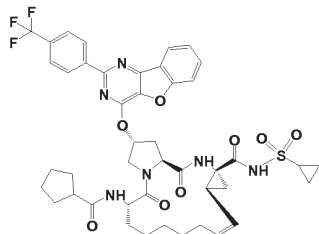
Compuesto 13



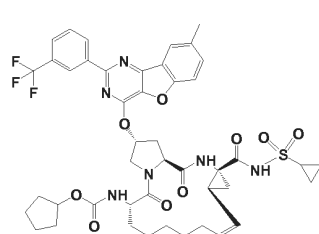
Compuesto 14



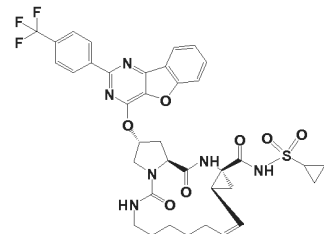
Compuesto 15



Compuesto 16

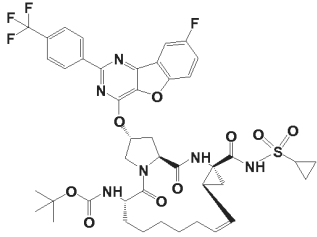


Compuesto 17

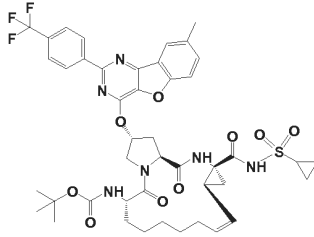


Compuesto 18

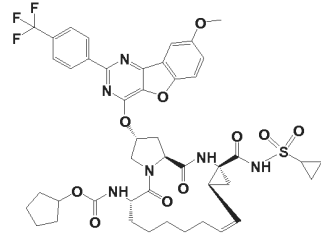
ES 2 588 204 T3



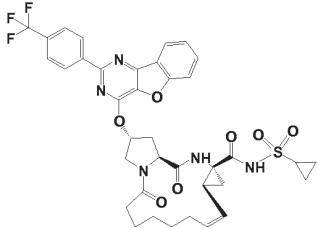
Compuesto 19



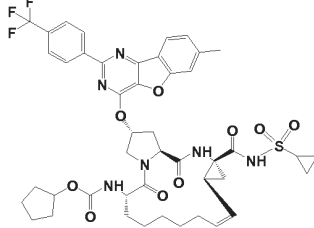
Compuesto 20



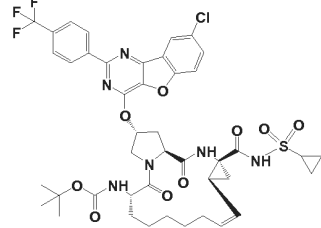
Compuesto 21



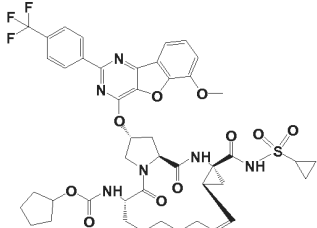
Compuesto 22



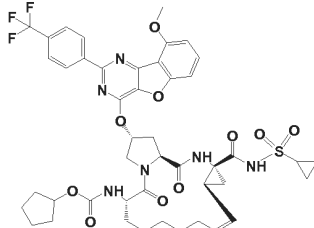
Compuesto 23



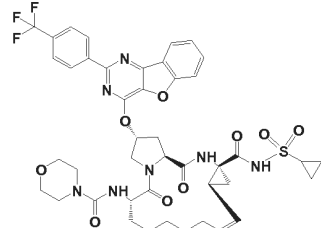
Compuesto 24



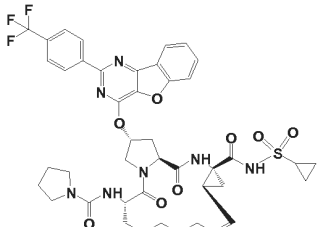
Compuesto 25



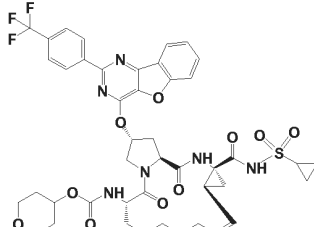
Compuesto 26



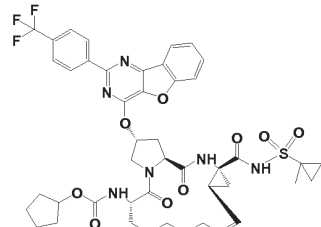
Compuesto 27



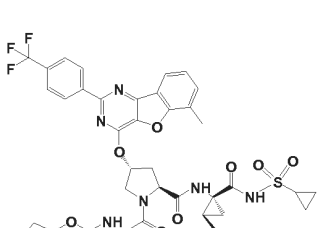
Compuesto 28



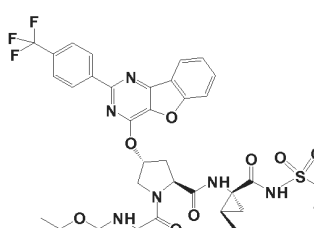
Compuesto 29



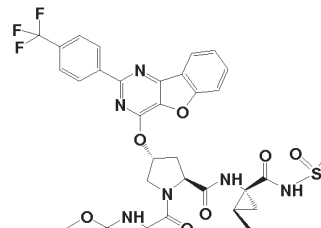
Compuesto 30



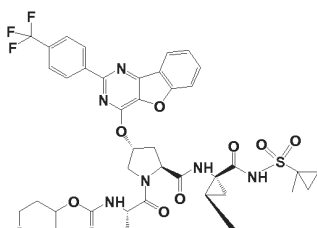
Compuesto 31



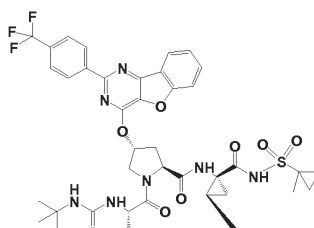
Compuesto 32



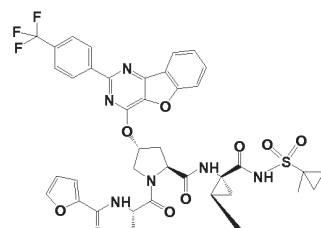
Compuesto 33



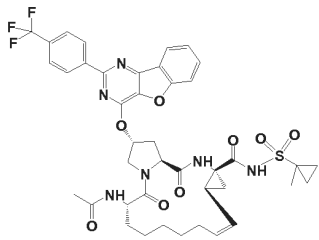
Compuesto 34



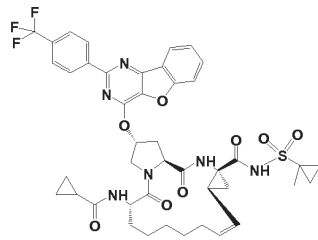
Compuesto 35



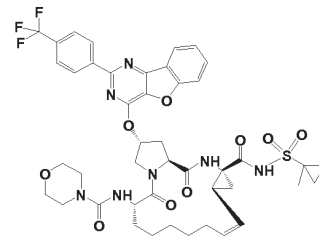
Compuesto 36



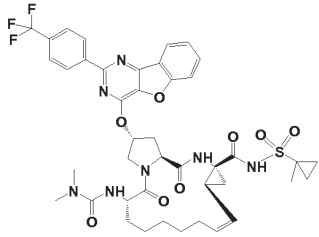
Compuesto 37



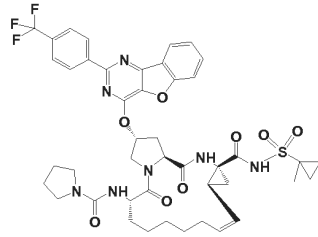
Compuesto 38



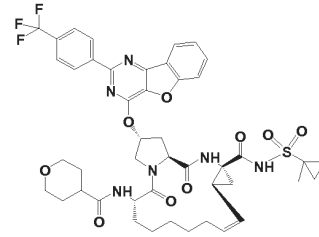
Compuesto 39



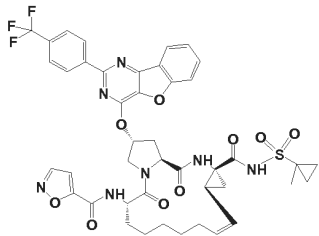
Compuesto 40



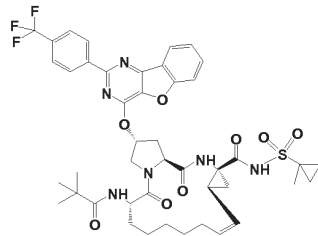
Compuesto 41



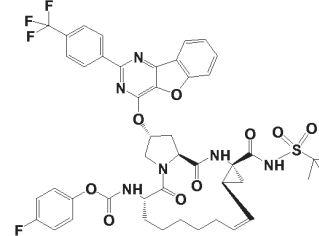
Compuesto 42



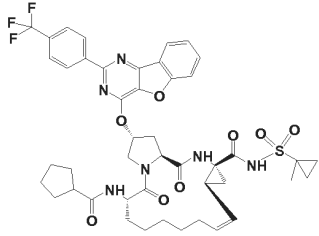
Compuesto 43



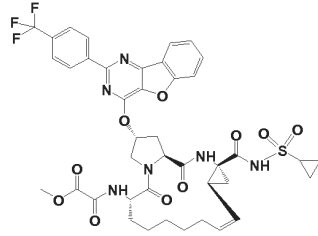
Compuesto 44



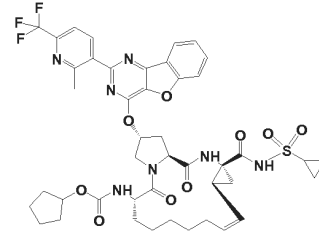
Compuesto 45



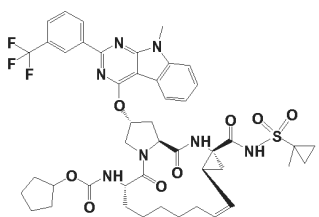
Compuesto 46



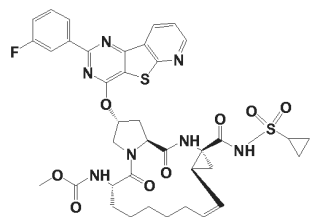
Compuesto 47



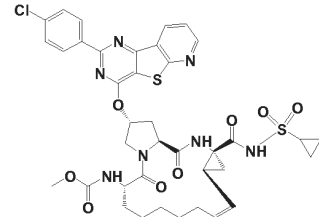
Compuesto 48



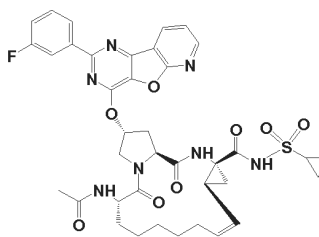
Compuesto 49



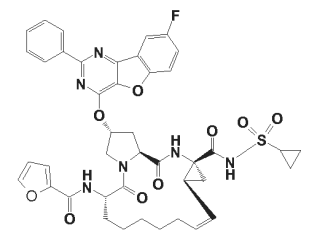
Compuesto 50



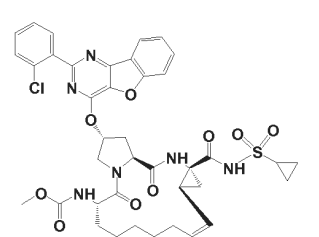
Compuesto 51



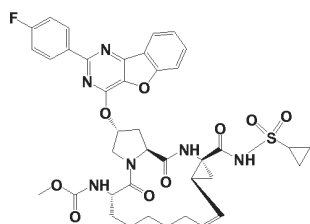
Compuesto 52



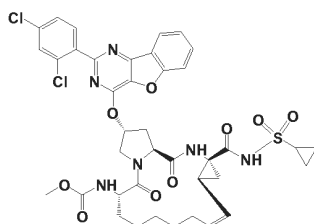
Compuesto 53



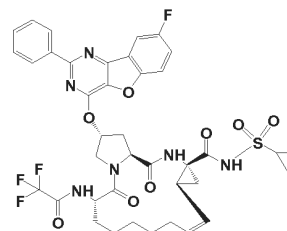
Compuesto 54



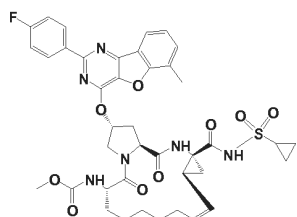
Compuesto 55



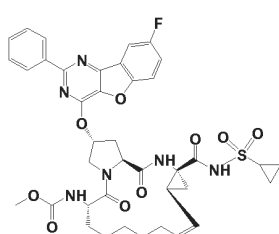
Compuesto 56



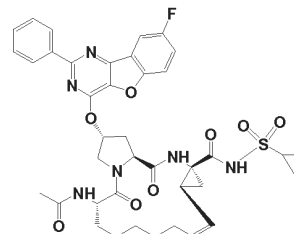
Compuesto 57



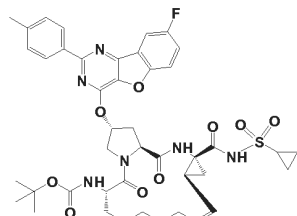
Compuesto 58



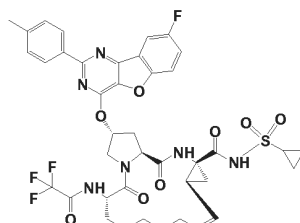
Compuesto 59



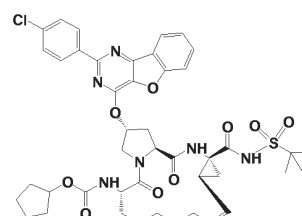
Compuesto 60



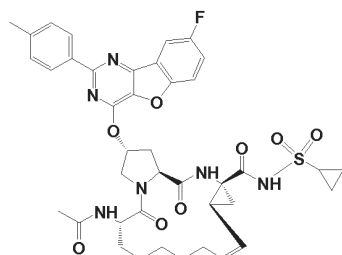
Compuesto 61



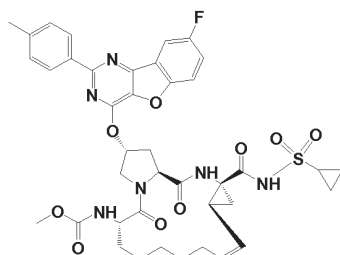
Compuesto 62



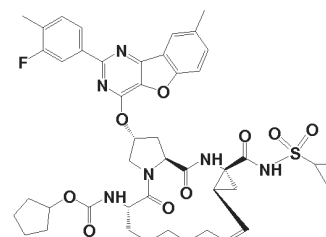
Compuesto 63



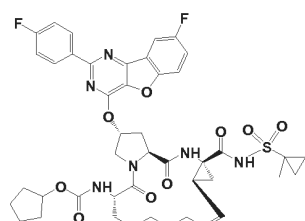
Compuesto 64



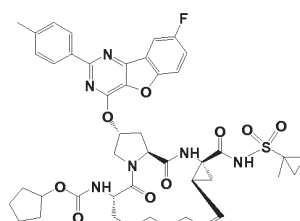
Compuesto 65



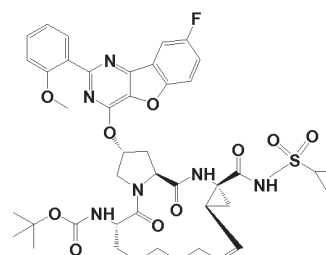
Compuesto 66



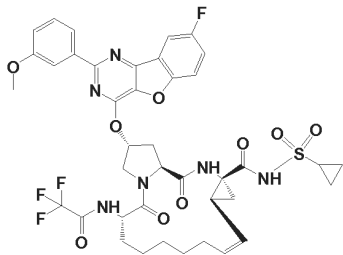
Compuesto 67



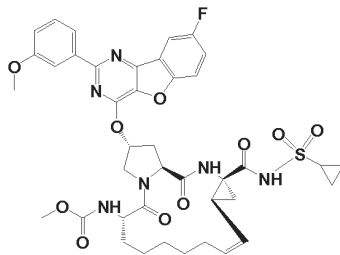
Compuesto 68



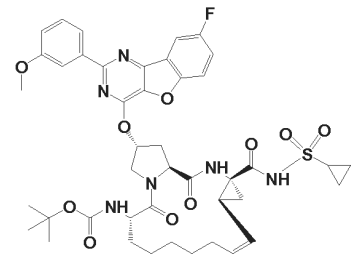
Compuesto 69



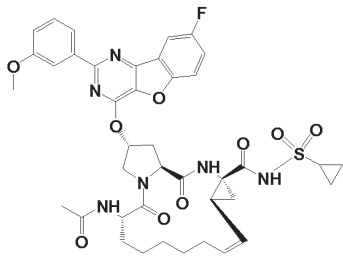
Compuesto 70



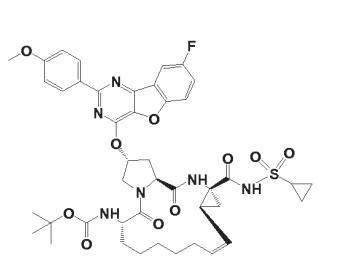
Compuesto 71



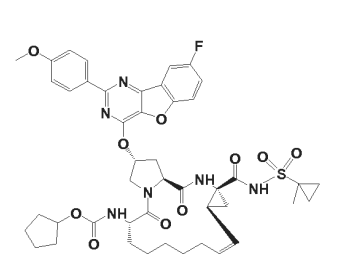
Compuesto 72



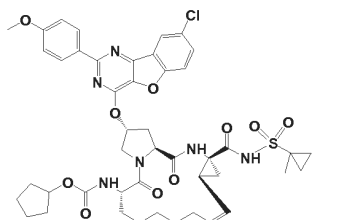
Compuesto 73



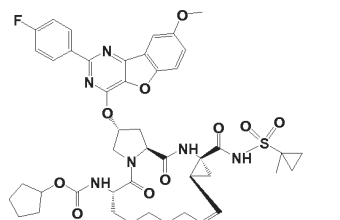
Compuesto 74



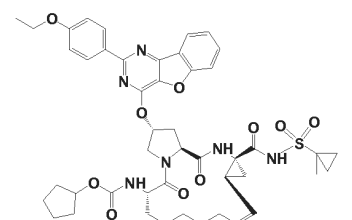
Compuesto 75



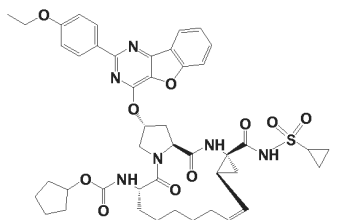
Compuesto 76



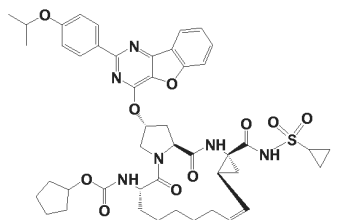
Compuesto 77



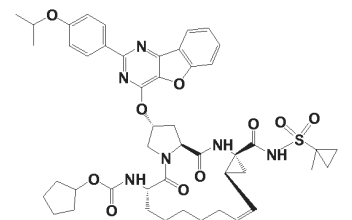
Compuesto 78



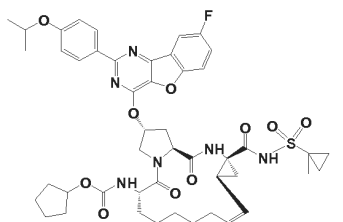
Compuesto 79



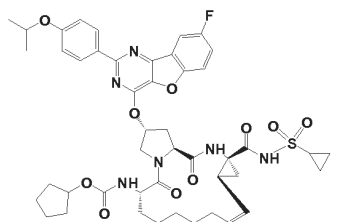
Compuesto 80



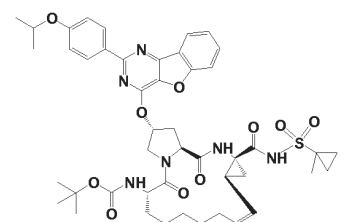
Compuesto 81



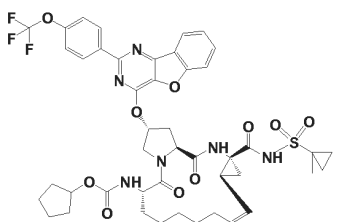
Compuesto 82



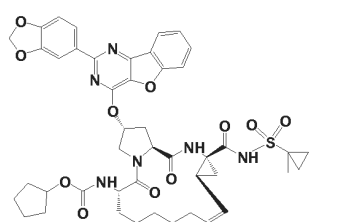
Compuesto 83



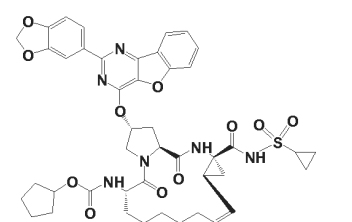
Compuesto 84



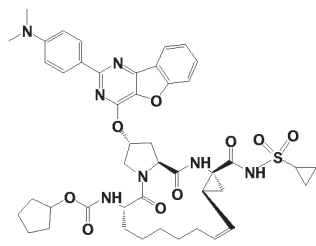
Compuesto 85



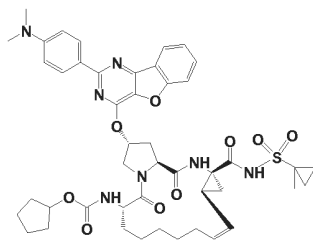
Compuesto 86



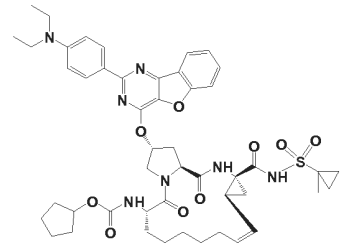
Compuesto 87



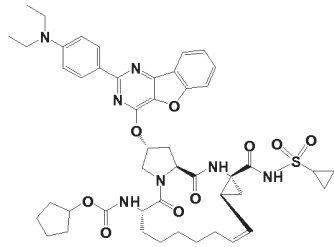
Compuesto 88



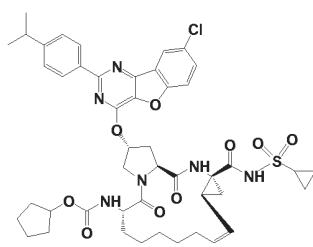
Compuesto 89



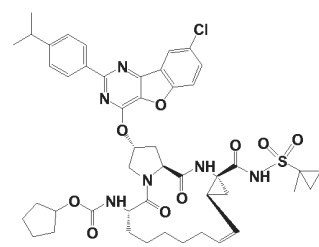
Compuesto 90



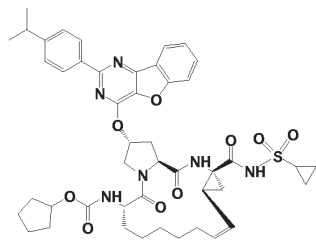
Compuesto 91



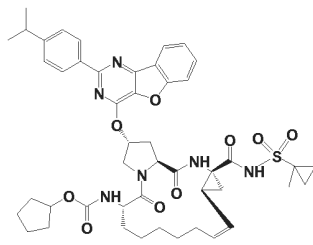
Compuesto 92



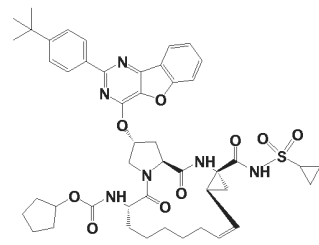
Compuesto 93



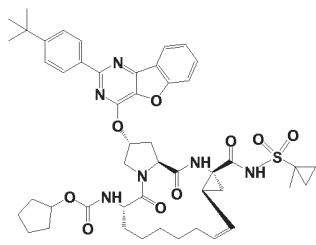
Compuesto 94



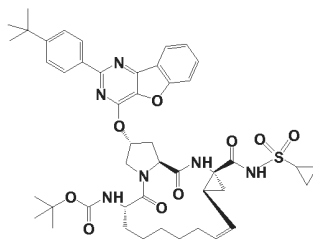
Compuesto 95



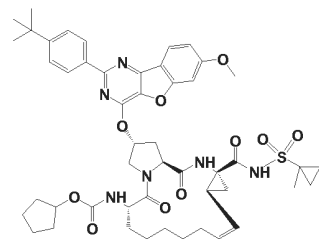
Compuesto 96



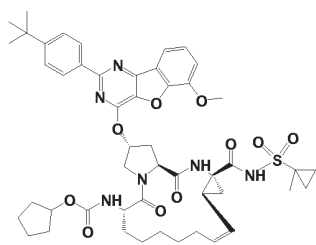
Compuesto 97



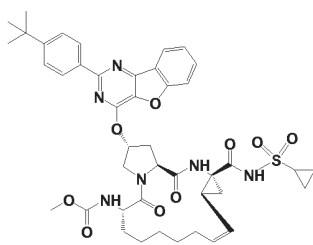
Compuesto 98



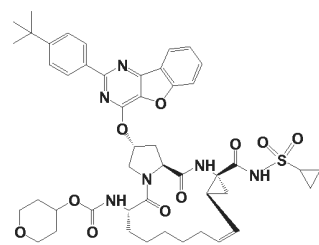
Compuesto 99



Compuesto 100

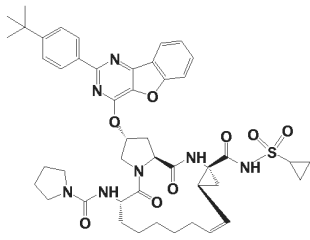


Compuesto 101

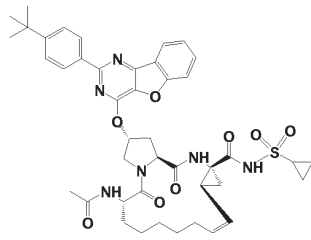


Compuesto 102

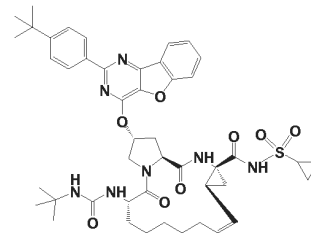




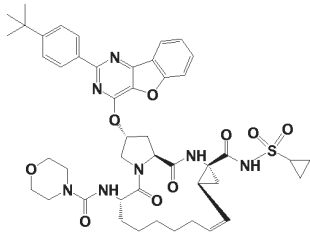
Compuesto 103



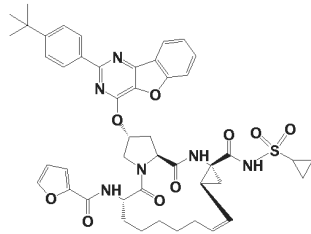
Compuesto 104



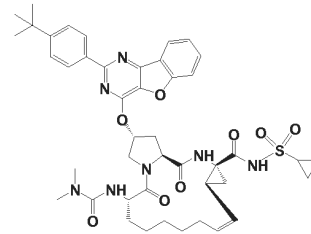
Compuesto 105



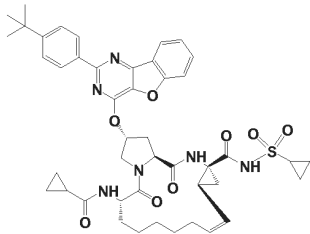
Compuesto 106



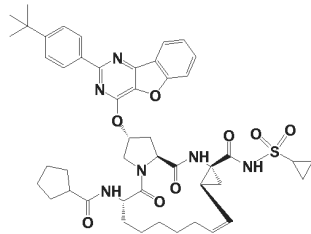
Compuesto 107



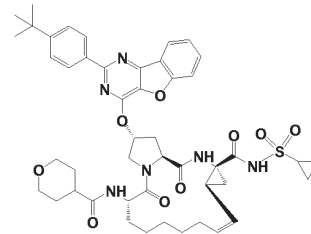
Compuesto 108



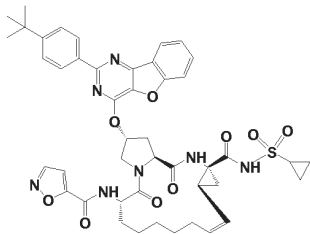
Compuesto 109



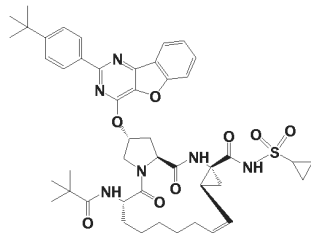
Compuesto 110



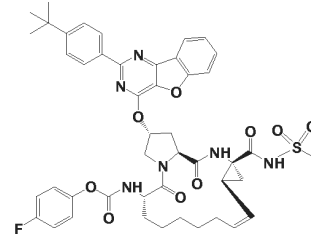
Compuesto 111



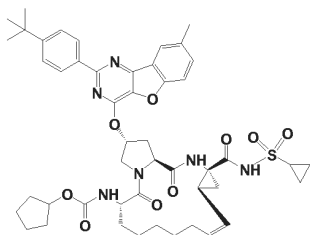
Compuesto 112



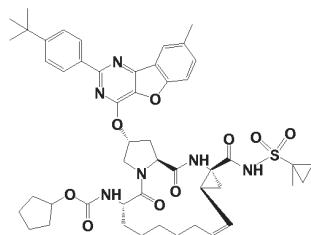
Compuesto 113



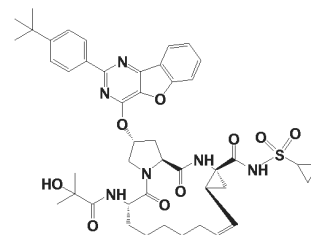
Compuesto 114



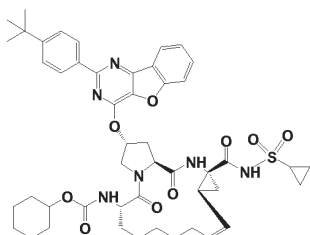
Compuesto 115



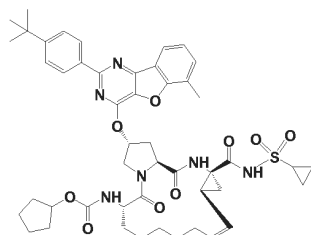
Compuesto 116



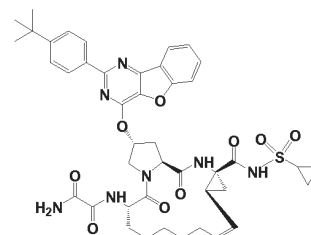
Compuesto 117



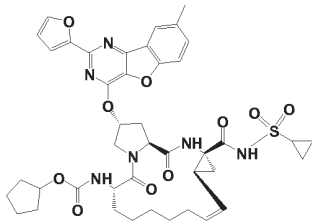
Compuesto 118



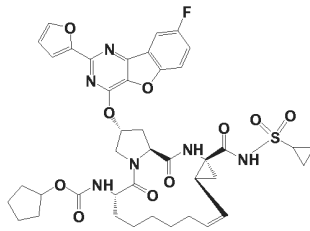
Compuesto 119



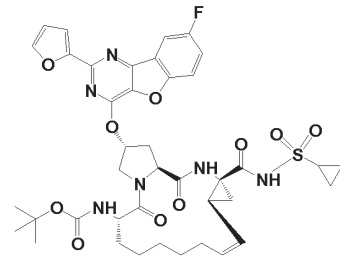
Compuesto 120



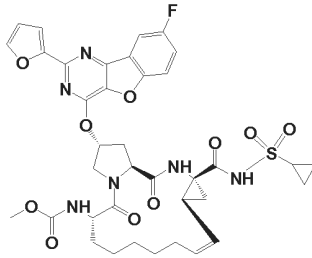
Compuesto 121



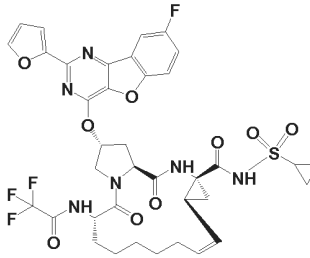
Compuesto 122



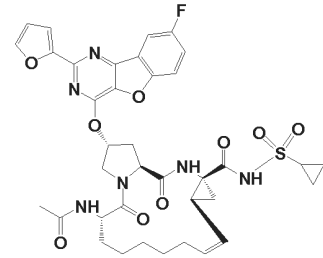
Compuesto 123



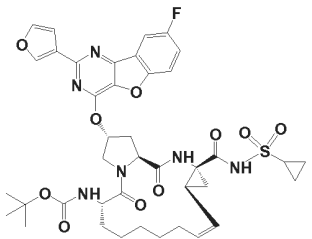
Compuesto 124



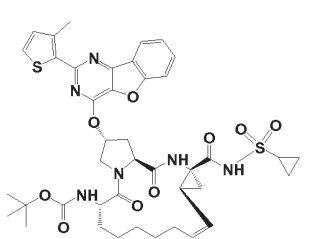
Compuesto 125



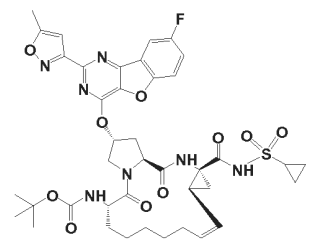
Compuesto 126



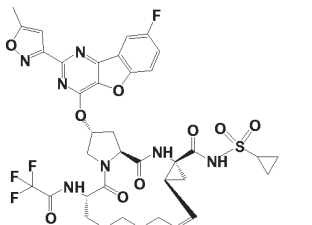
Compuesto 127



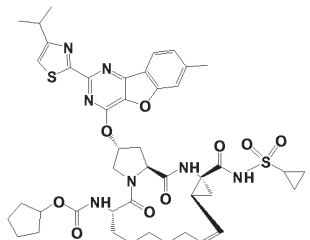
Compuesto 128



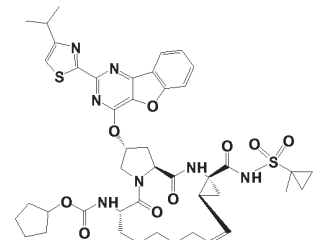
Compuesto 129



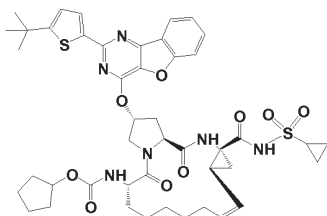
Compuesto 130



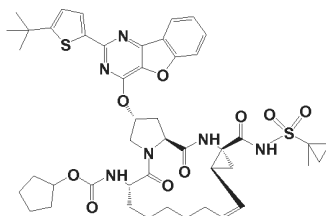
Compuesto 131



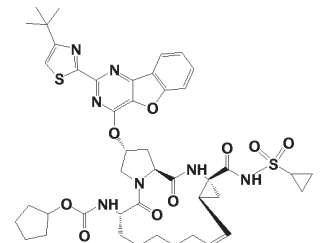
Compuesto 132



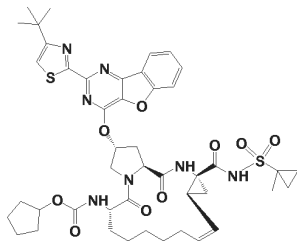
Compuesto 133



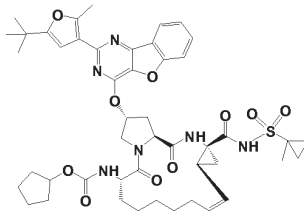
Compuesto 134



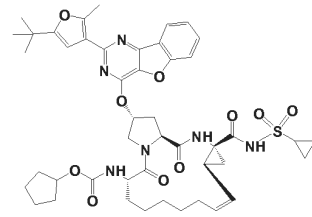
Compuesto 135



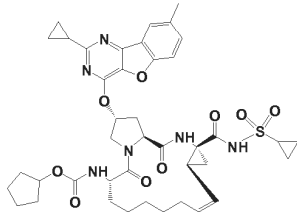
Compuesto 136



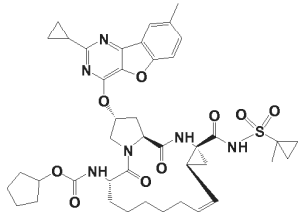
Compuesto 137



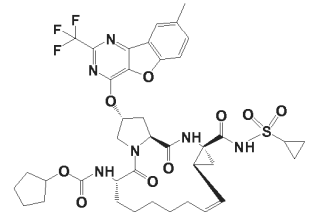
Compuesto 138



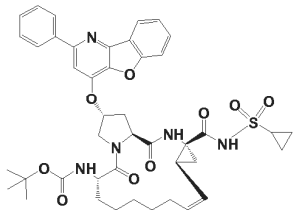
Compuesto 139



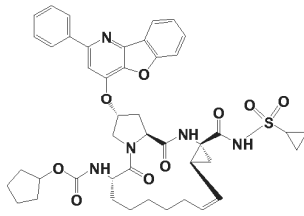
Compuesto 140



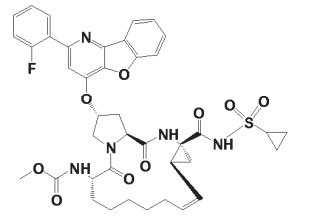
Compuesto 141



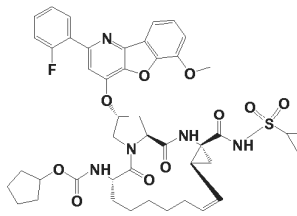
Compuesto 142



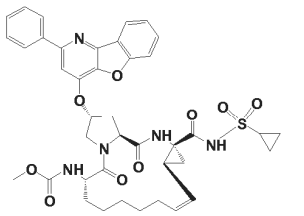
Compuesto 143



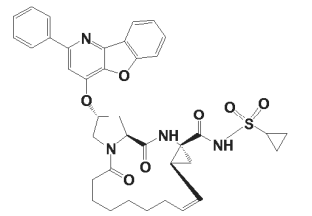
Compuesto 144



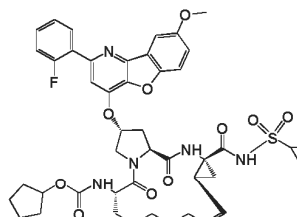
Compuesto 145



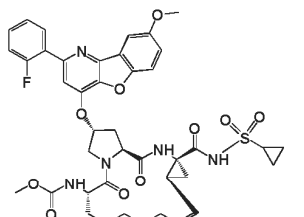
Compuesto 146



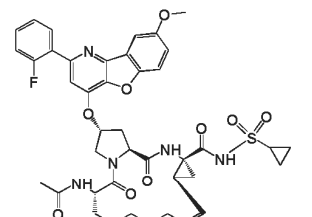
Compuesto 147



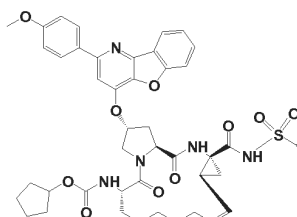
Compuesto 148



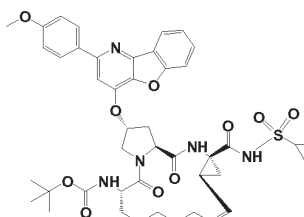
Compuesto 149



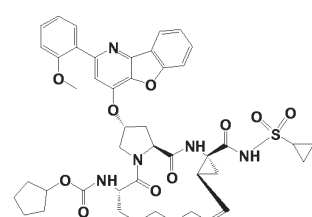
Compuesto 150



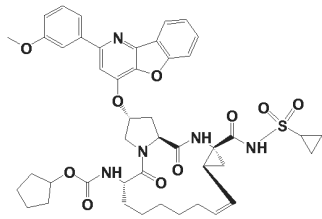
Compuesto 151



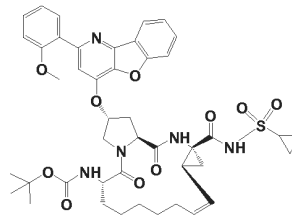
Compuesto 152



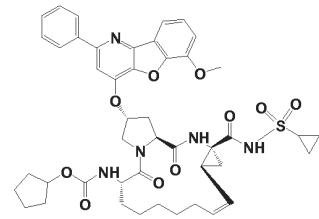
Compuesto 153



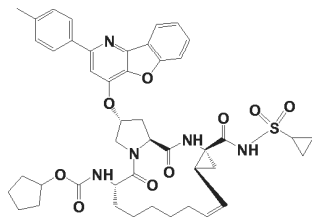
Compuesto 154



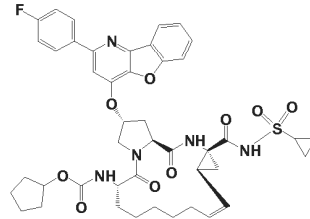
Compuesto 155



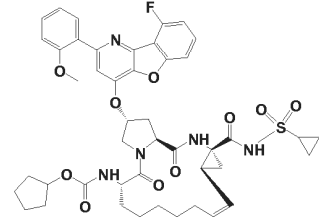
Compuesto 156



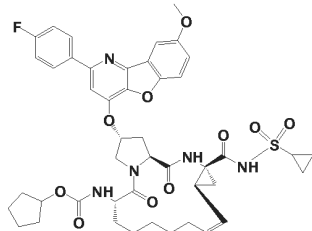
Compuesto 157



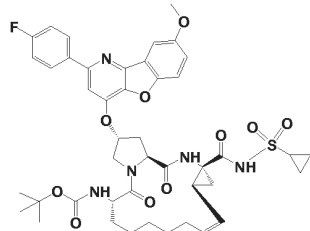
Compuesto 158



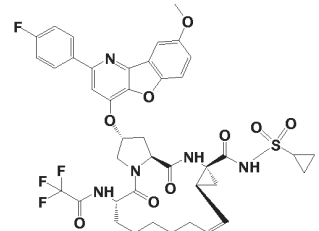
Compuesto 159



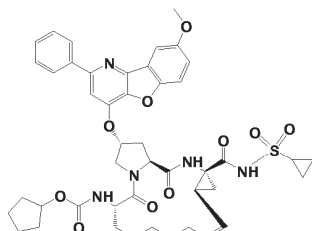
Compuesto 160



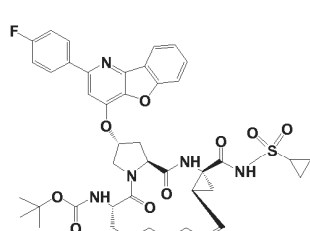
Compuesto 161



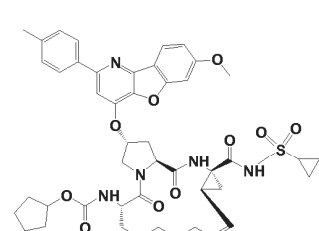
Compuesto 162



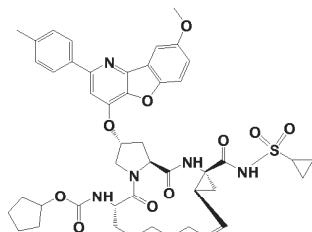
Compuesto 163



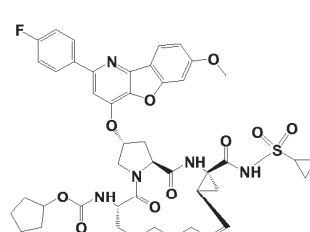
Compuesto 164



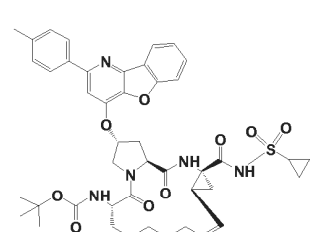
Compuesto 165



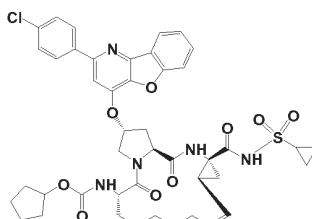
Compuesto 166



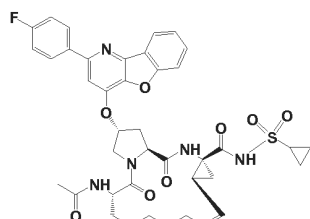
Compuesto 167



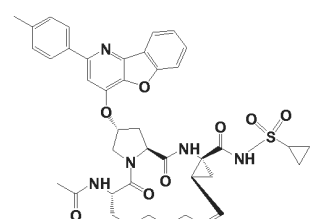
Compuesto 168



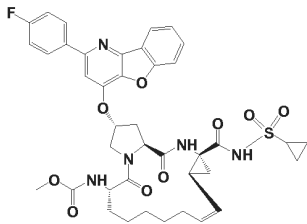
Compuesto 169



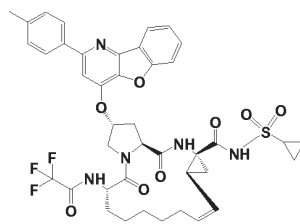
Compuesto 170



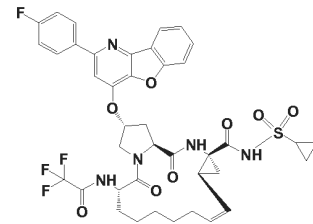
Compuesto 171



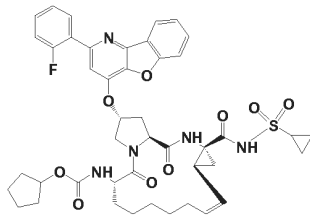
Compuesto 172



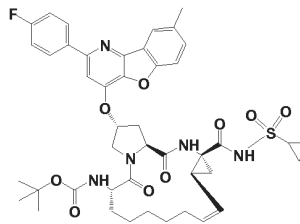
Compuesto 173



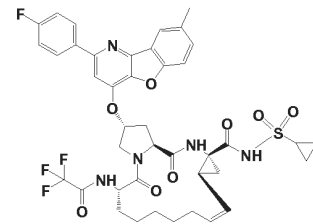
Compuesto 174



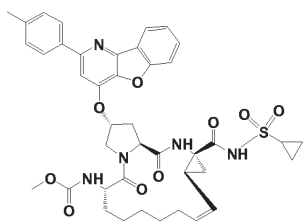
Compuesto 175



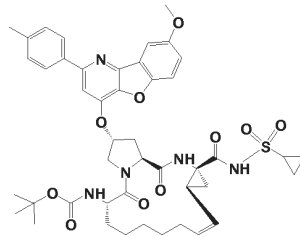
Compuesto 176



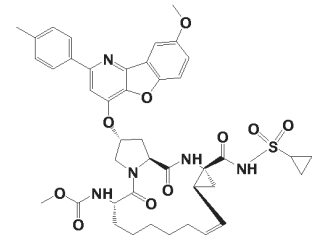
Compuesto 177



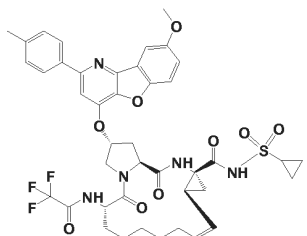
Compuesto 178



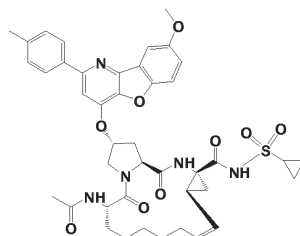
Compuesto 179



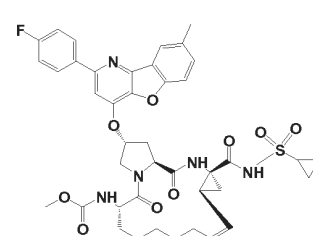
Compuesto 180



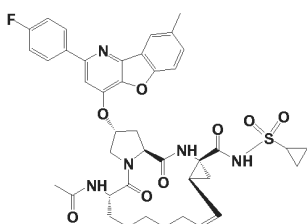
Compuesto 181



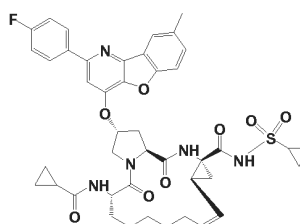
Compuesto 182



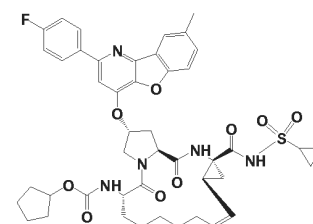
Compuesto 183



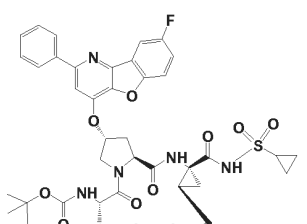
Compuesto 184



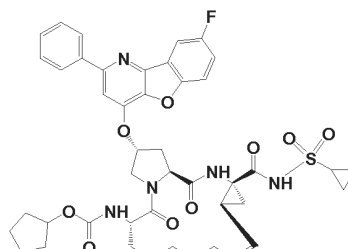
Compuesto 185



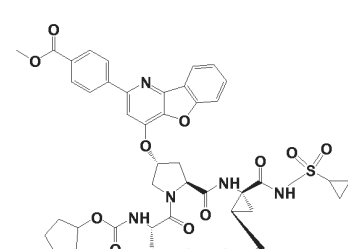
Compuesto 186



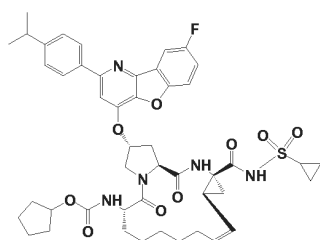
Compuesto 187



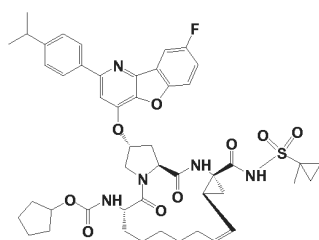
Compuesto 188



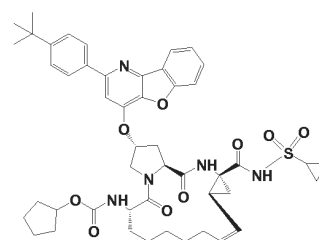
Compuesto 189



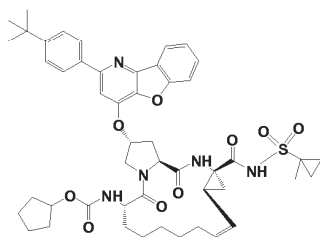
Compuesto 190



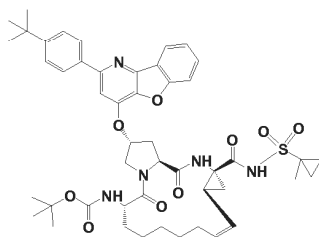
Compuesto 191



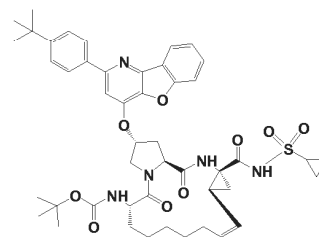
Compuesto 192



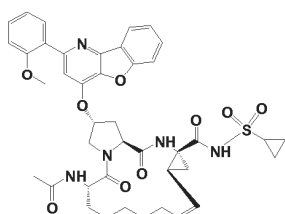
Compuesto 193



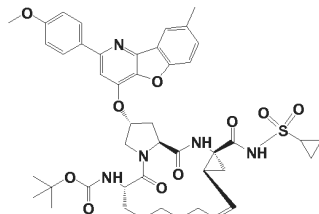
Compuesto 194



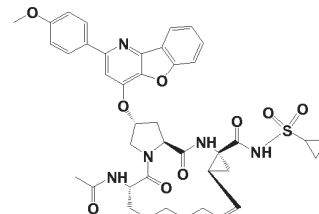
Compuesto 195



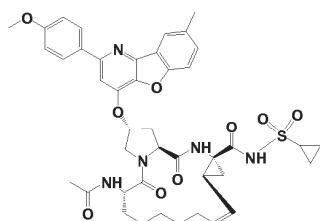
Compuesto 196



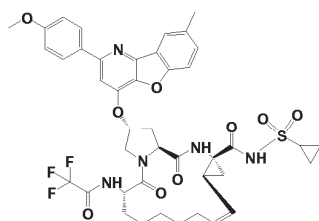
Compuesto 197



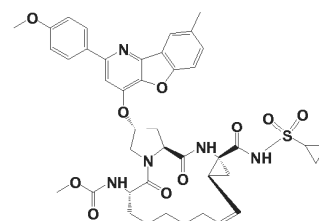
Compuesto 198



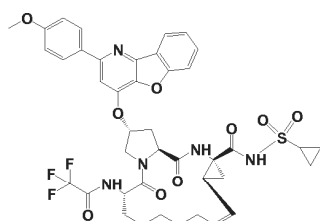
Compuesto 199



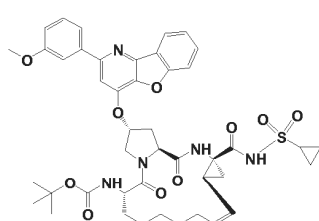
Compuesto 200



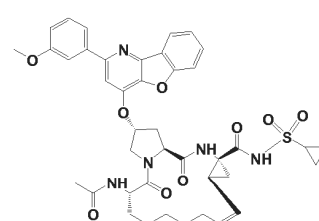
Compuesto 201



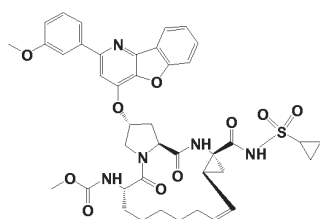
Compuesto 202



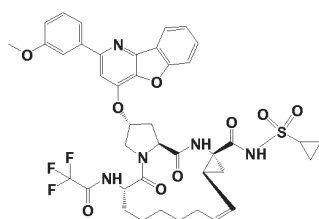
Compuesto 203



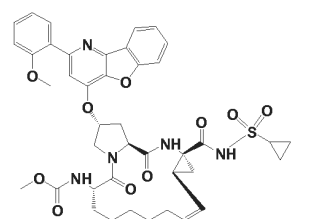
Compuesto 204



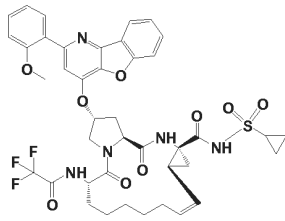
Compuesto 205



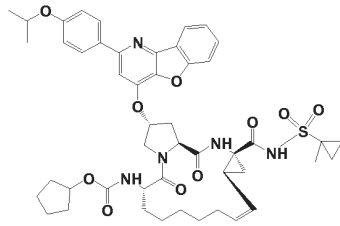
Compuesto 206



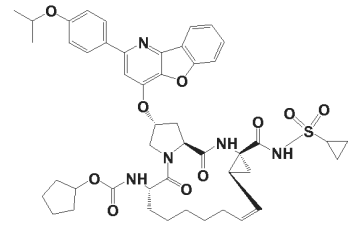
Compuesto 207



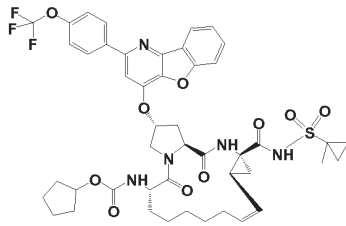
Compuesto 208



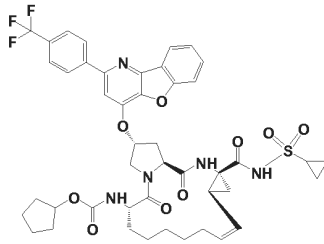
Compuesto 209



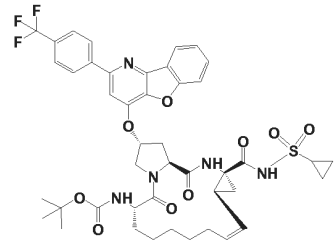
Compuesto 210



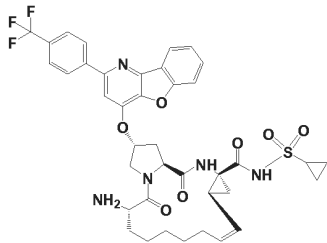
Compuesto 211



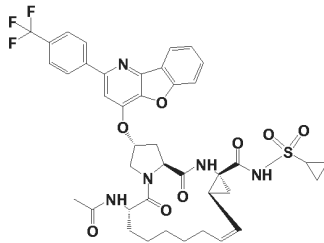
Compuesto 212



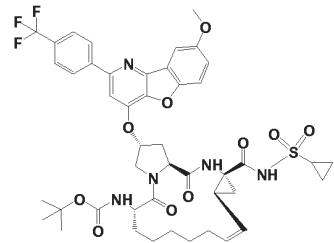
Compuesto 213



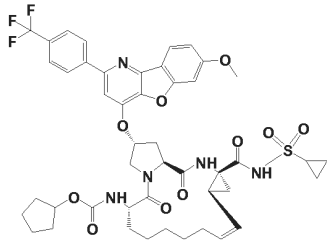
Compuesto 214



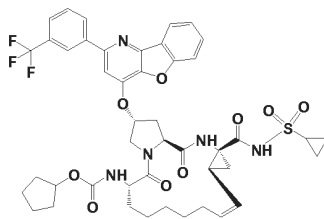
Compuesto 215



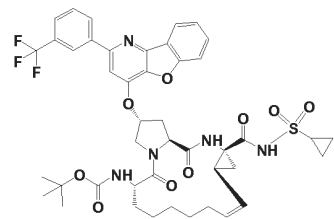
Compuesto 216



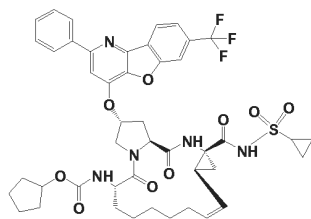
Compuesto 217



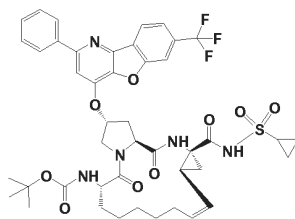
Compuesto 218



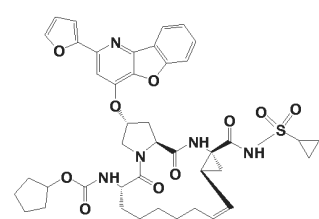
Compuesto 219



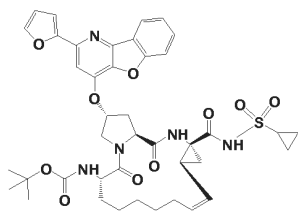
Compuesto 220



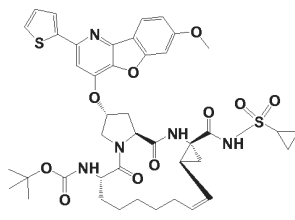
Compuesto 221



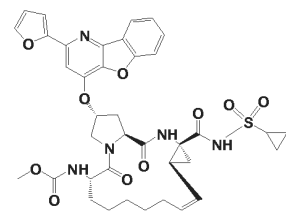
Compuesto 222



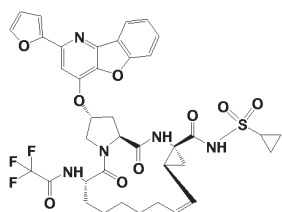
Compuesto 223



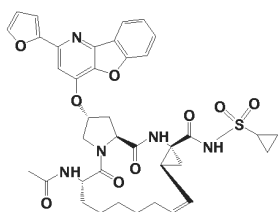
Compuesto 224



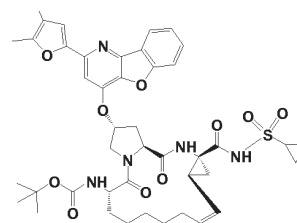
Compuesto 225



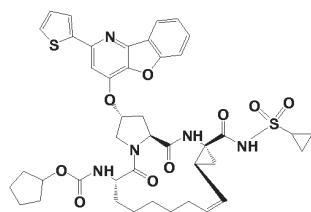
Compuesto 226



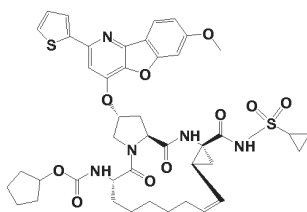
Compuesto 227



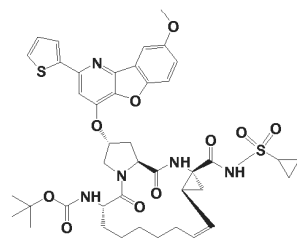
Compuesto 228



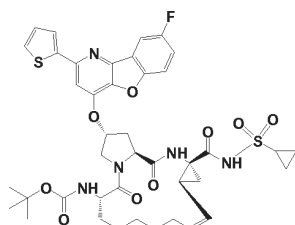
Compuesto 229



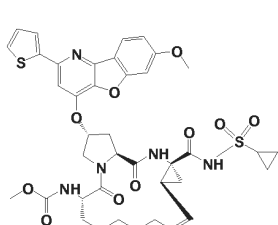
Compuesto 230



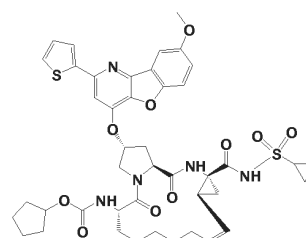
Compuesto 231



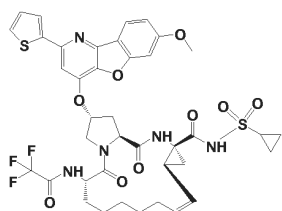
Compuesto 232



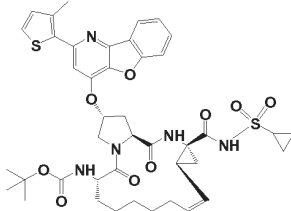
Compuesto 233



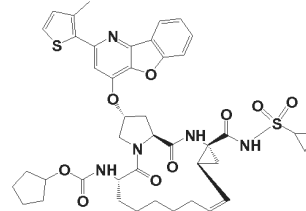
Compuesto 234



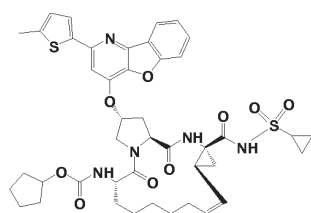
Compuesto 235



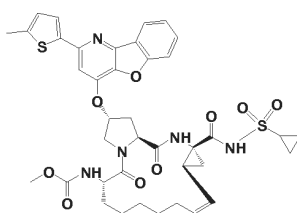
Compuesto 236



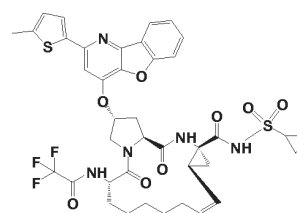
Compuesto 237



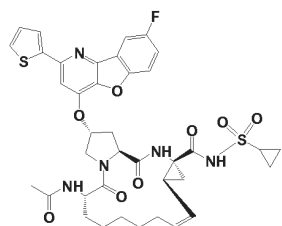
Compuesto 238



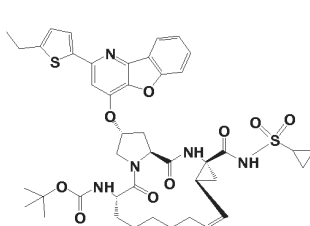
Compuesto 239



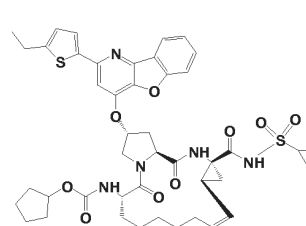
Compuesto 240



Compuesto 241

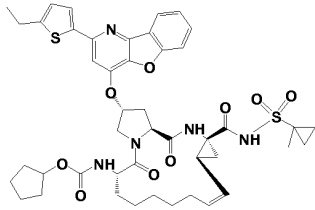


Compuesto 242

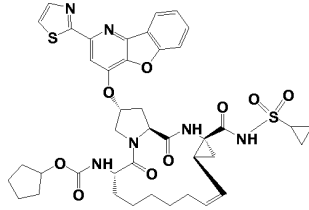


Compuesto 243

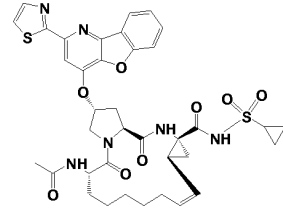




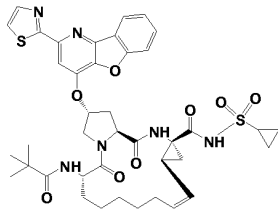
Compuesto 244



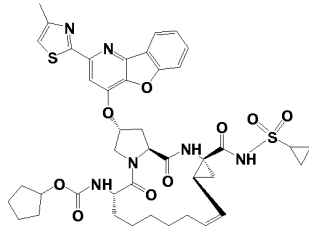
Compuesto 245



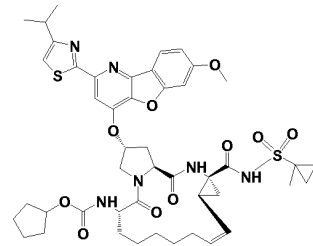
Compuesto 246



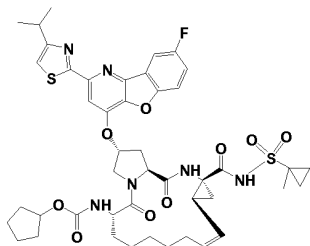
Compuesto 247



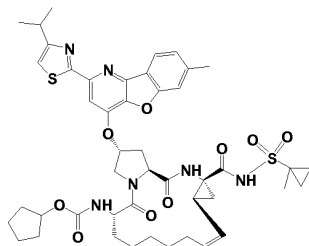
Compuesto 248



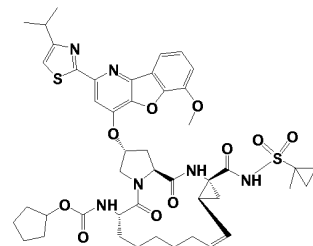
Compuesto 249



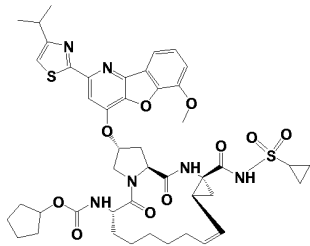
Compuesto 250



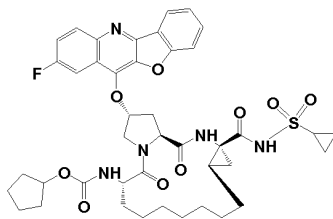
Compuesto 251



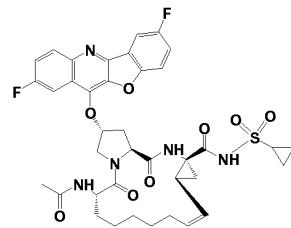
Compuesto 252



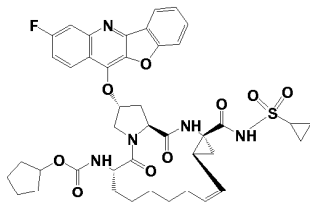
Compuesto 253



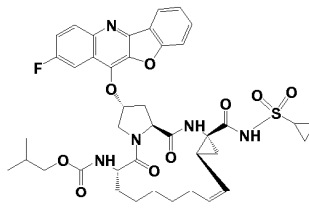
Compuesto 254



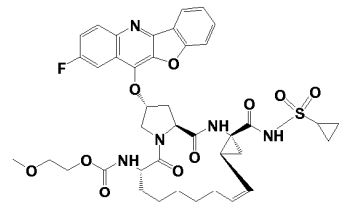
Compuesto 255



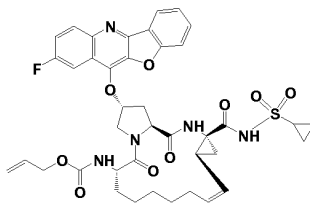
Compuesto 256



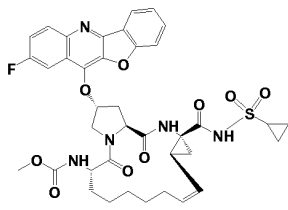
Compuesto 257



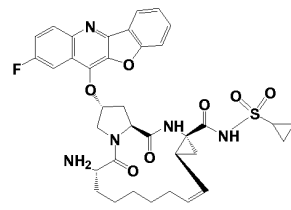
Compuesto 258



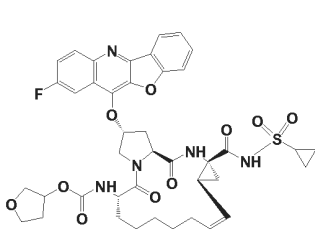
Compuesto 259



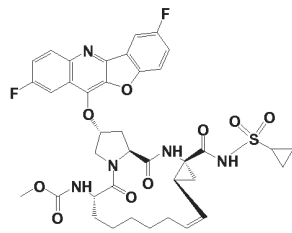
Compuesto 260



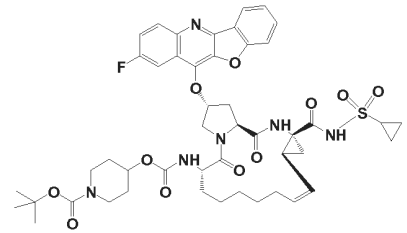
Compuesto 261



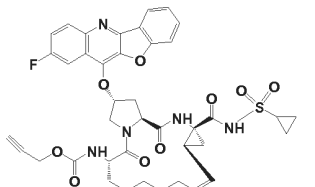
Compuesto 262



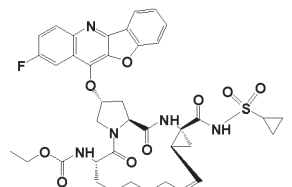
Compuesto 263



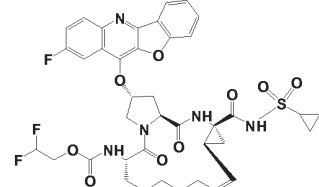
Compuesto 264



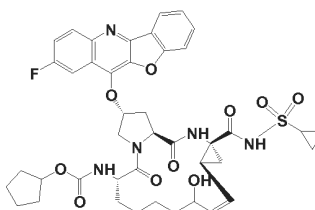
Compuesto 265



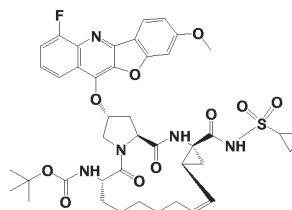
Compuesto 266



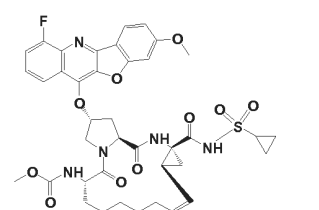
Compuesto 267



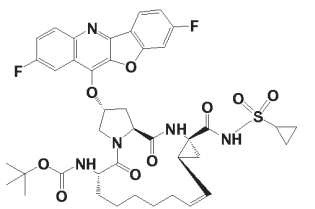
Compuesto 268



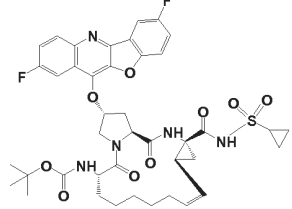
Compuesto 269



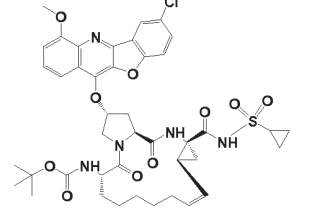
Compuesto 270



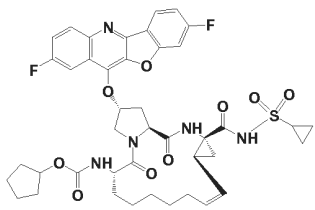
Compuesto 271



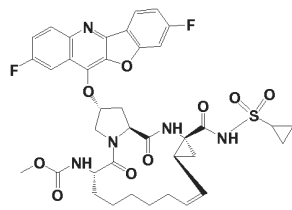
Compuesto 272



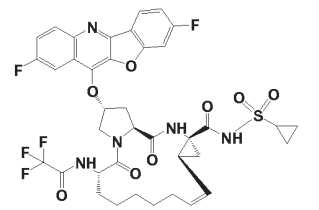
Compuesto 273



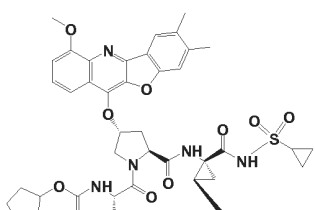
Compuesto 274



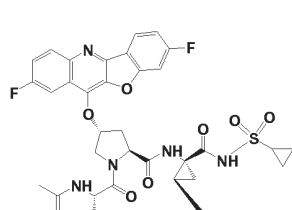
Compuesto 275



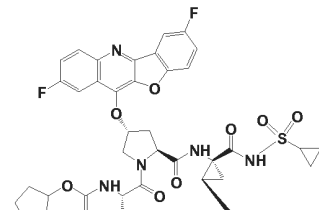
Compuesto 276



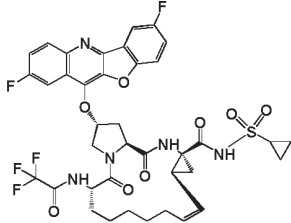
Compuesto 277



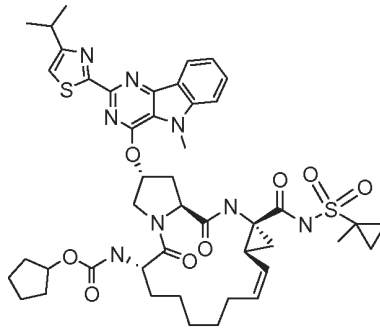
Compuesto 278



Compuesto 279

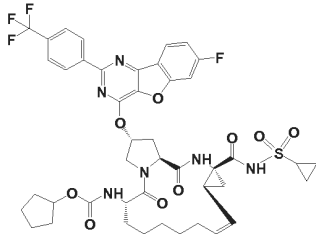


Compuesto 280

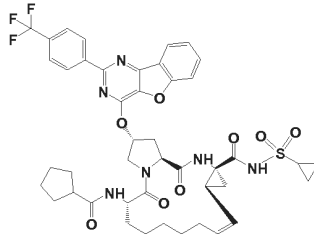


Compuesto 281

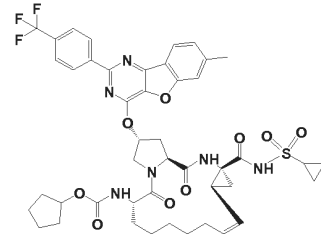
11. Un compuesto, en el que el compuesto es uno de los compuestos siguientes:



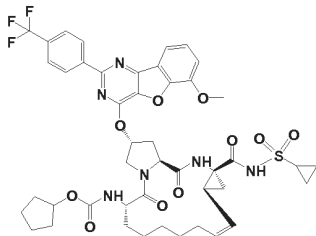
Compuesto 10



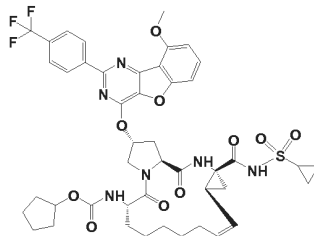
Compuesto 16



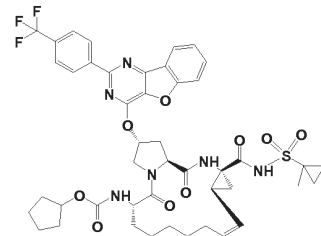
Compuesto 23



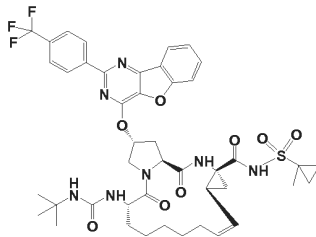
Compuesto 25



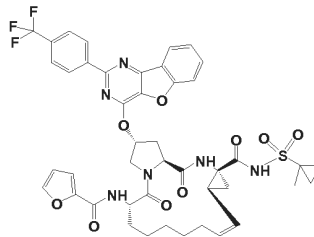
Compuesto 26



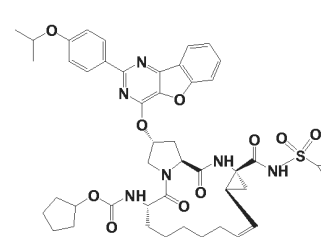
Compuesto 30



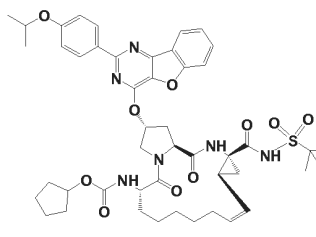
Compuesto 35



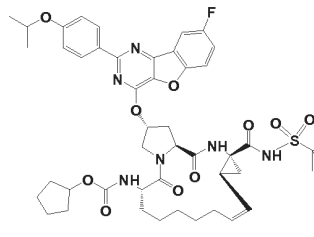
Compuesto 36



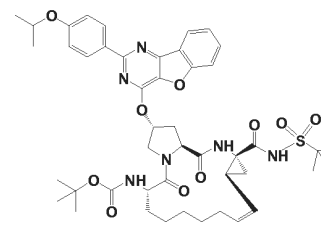
Compuesto 80



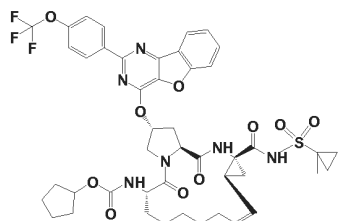
Compuesto 81



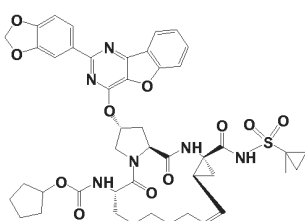
Compuesto 82



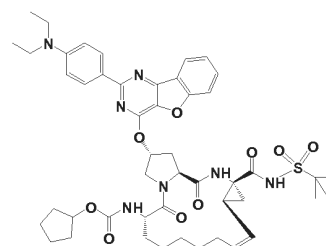
Compuesto 84



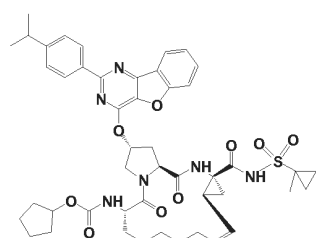
Compuesto 85



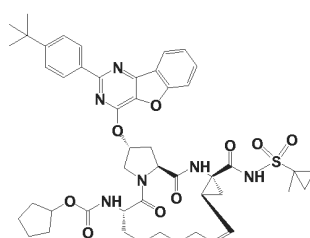
Compuesto 86



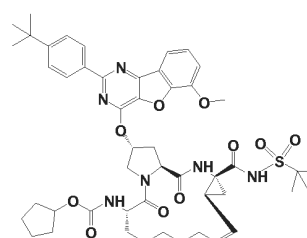
Compuesto 90



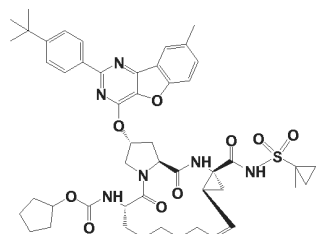
Compuesto 95



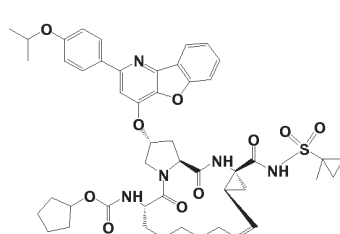
Compuesto 97



Compuesto 100



Compuesto 116



Compuesto 209

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C.
14. Un compuesto según la reivindicación 13 para el uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C, en el que el compuesto es para administrarlo de manera oral a un sujeto que necesita el tratamiento.
15. Un compuesto según la reivindicación 13 o 14 para el uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C, en el que el compuesto es para administrarlo una vez al día.