

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 665**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)
<b>C07F 7/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/14</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2013 PCT/US2013/037934**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13163270**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2013 E 13719696 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2850072**

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

30 Prioridad:

**25.04.2012 US 201261637956 P**  
**07.03.2013 US 201361773977 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.02.2017**

73 Titular/es:

**THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC**  
**(100.0%)**  
**901 Gateway Boulevard**  
**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**MCKINNELL, ROBERT MURRAY y**  
**LONG, DANIEL D.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 599 665 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores del virus de la hepatitis C

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y hallan utilidad en métodos de uso de dichos compuestos para el tratamiento de una infección por el VHC. Se divulgan procesos e intermedios útiles para la preparación de dichos compuestos.

15 Estado de la técnica

Estimaciones recientes colocan el número de personas infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) en todo el mundo en más de 170 millones, incluyendo 3 millones de personas en los Estados Unidos. Se cree que la tasa de infección es aproximadamente entre 4 y 5 veces la del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aunque en algunos individuos la respuesta inmunitaria natural es capaz de superar el virus, en la mayoría de los casos se establece una infección crónica, dando lugar a un aumento en el riesgo de desarrollar cirrosis hepática y carcinomas hepatocelulares. Por lo tanto, la infección por hepatitis C representa un grave problema de salud pública.

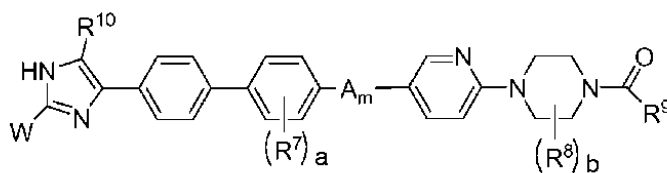
25 Antes de mediados del año 2011, el estándar aceptado para el tratamiento del VHC implicaba el uso de un interferón pegilado que se cree que actúa estimulando la respuesta inmunitaria del cuerpo, junto con ribavirina. Desafortunadamente, la duración del tratamiento es larga, normalmente de 48 semanas, acompañada a menudo por unos efectos adversos secundarios graves, que incluyen depresión, síntoma gripales, fatiga y anemia hemolítica, y es ineficaz en hasta el 50 % de los pacientes. A mediados del año 2011 se aprobaron dos inhibidores de la proteasa del VHC en los Estados Unidos, para ser usados junto con el interferón y la ribavirina. Aunque se han notificado unas mejores tasas de curación, la duración de la terapia es todavía larga y está acompañada por unos efectos secundarios indeseables. Consecuentemente, sigue habiendo una importante necesidad no satisfecha en el tratamiento del VHC.

35 El virus responsable de la infección por VHC ha sido identificado como un virus de ARN de hebra positiva perteneciente a la familia *Flaviviridae*. El genoma del VHC codifica para una poliproteína que durante el ciclo de vida vírico es escindida en diez proteínas individuales, incluyendo tanto proteínas estructurales como no estructurales. Se ha demostrado que las seis proteínas no estructurales, denominadas NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B, son necesarias para la replicación del ARN. En particular, parece que la proteína NS5A juega un papel significativo en la replicación vírica, así como en la modulación de la fisiología de la célula hospedadora. También se han identificado los efectos de la NS5A sobre la señalización del interferón, la regulación del crecimiento celular y la apoptosis (Macdonald et al., *Journal of General Virology* (2004), 85, 2485-2502). Se espera que los compuestos que inhiben la función de la proteína NS5A proporcionen una nueva metodología para la terapia del VHC.

45 El documento US 2010/215618 y el documento WO 2011/091417 divulgan compuestos como inhibidores de la replicación del VHC.

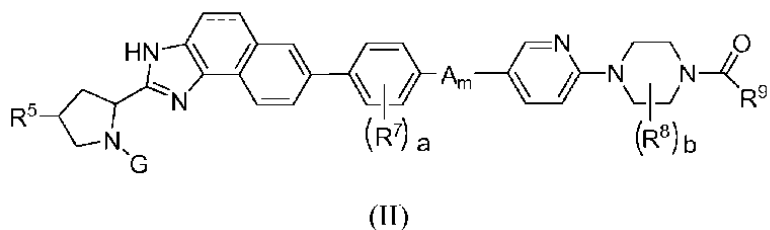
Sumario de la invención

50 En un aspecto, la invención proporciona nuevos compuestos que inhiben la replicación del virus VHC. Consecuentemente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



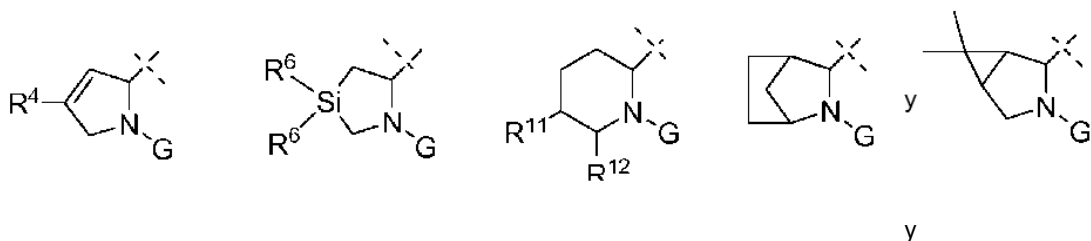
(I)

o de fórmula (II):

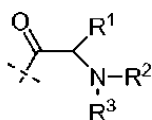


en las que

5 el enlace discontinuo de la fórmula (II) puede estar presente o ausente;  
W se selecciona entre



G es



10  $R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclo y heteroarilo, en los que alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con  $-OR^a$ , amino,  $-SR^e$ , heterociclo o heteroarilo, alcoxi  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con  $-OR^a$  y heterociclo está opcionalmente sustituido con  $-OR^a$ , amino o  $-C(O)O$  alquilo  $C_{1-6}$ , o con uno o dos alquilo  $C_{1-3}$ ;  
15  $R^2$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)O$  alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-C(O)$  cicloalquilo  $C_{3-6}$  y  $-S(O)_2$  alquilo  $C_{1-3}$ ;  
 $R^4$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y halo;  
20  $R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-OR^d$ , halo,  $-S(O)$  alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-S(O)_2$  alquilo  $C_{1-3}$ ,  $NR^bR^c$ ,  $-CN$  y  $-C(O)NR^bR^c$ ;  
 $R^6$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y halo;  
 $R^7$  se selecciona entre halo, alquilo  $C_{1-3}$  y alcoxi  $C_{1-3}$  en los que alquilo  $C_{1-3}$  y alcoxi  $C_{1-3}$  están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo;  
25  $R^8$  es alquilo  $C_{1-3}$ , opcionalmente sustituido con  $-OR^d$ ;  
 $R^9$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-NR^fR^g$ , heteroarilo, heterociclo y  $-CH_2$ -heteroarilo;  
en los que:

30 alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-OR^h$ ,  $-NR^iR^k$ ,  $-NHC(O)$  alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-NHC(O)$  cicloalquilo  $C_{3-6}$  y  $-NHC(O)O$  alquilo  $C_{1-3}$ ;  
alcoxi  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con  $-OR^h$ ;  
cualquier cicloalquilo  $C_{3-6}$  está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-3}$ , halo,  $-OR^h$  y  $-CD_3$ ;  
35 cualquier heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-3}$ , halo,  $-C(O)O$  alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-C(O)$  alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)$  cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-C(O)NH$  alquilo  $C_{1-6}$  y  $-C(O)NH$  cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;

40 en los que cualquier  $-C(O)$  alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con  $-NHC(O)O$  alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-OR^h$  o  $-NR^iR^k$ ,

40 cualquier heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo  $C_{1-3}$ ;

45 cada uno de  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^h$ ,  $R^i$  y  $R^k$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^9$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;

$R^{10}$  es hidrógeno, halo o alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con uno, dos o tres halo o con  $-OR^d$ ;

$R^{11}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y halo;

$R^{12}$  es hidrógeno, o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tomados conjuntamente forman  $-CH_2-$ ;

$A_m$  es -NHC(O)- o -C(O)NH-  
 $a$  es 0, 1 o 2;  $y$   
 $b$  es 0, 1 o 2;

5 o una sal o un estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Según se usa en lo sucesivo, la expresión "compuesto de fórmula (I)" significa un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; es decir, esta expresión significa un compuesto de fórmula (I) en forma de base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, salvo que se indique de otro modo, y de forma similar para "compuesto de fórmula (II)".

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Además, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C.

La invención halla utilidad en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el método la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una composición farmacéutica de la invención. Además, la invención halla utilidad en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el método la administración al mamífero de un compuesto o de una composición farmacéutica de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C. Además, la invención halla utilidad en un método para la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el método la administración de un compuesto o de una composición farmacéutica de la invención.

La invención también proporciona un compuesto de la invención según se describe en el presente documento para su uso en una terapia médica, así como para el uso de un compuesto de la invención en la elaboración de una formulación o de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero.

30 Descripción detallada de la invención

Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos de esta invención. Estos valores representativos pretenden definir adicionalmente dichos aspectos y no pretenden excluir otros valores o limitar el ámbito de la invención.

35 En un aspecto específico,  $R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclo y heteroarilo, en los que alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con  $-OR^a$ , amino,  $-SR^e$ , heterociclo o heteroarilo, alcoxi  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con  $-OR^a$  y heterociclo está opcionalmente sustituido con  $-OR^a$ , amino o  $-C(O)O$  alquilo  $C_{1-6}$ , o con uno o dos alquilo  $C_{1-3}$ .

40 En otro aspecto específico,  $R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo y heterociclo, en los que alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con  $-OR^a$  y heterociclo tiene seis átomos en el anillo y está opcionalmente sustituido con  $-OR^a$  o amino o con uno o dos metilo.

45 En otro aspecto específico,  $R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo y tetrahidropiraniilo, en los que alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con  $-OR^a$ ; en el que  $R^a$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ .

En un aspecto específico,  $R^1$  es alquilo  $C_{1-3}$ .

50 En otro aspecto específico,  $R^1$  es isopropilo.

En otro aspecto específico más,  $R^1$  es fenilo.

55 Aún en otro aspecto específico,  $R^1$  es tetrahidropiraniilo.

Aún en otro aspecto específico,  $R^1$  es tetrahidropiran-4-ilo.

En un aspecto específico,  $R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

60 En otros aspectos específicos,  $R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ ; o  $R^2$  es hidrógeno.

En un aspecto específico,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)O$  alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-C(O)$  cicloalquilo  $C_{3-6}$  y  $-S(O)_2$  alquilo  $C_{1-3}$ ; o  $R^2$  y  $R^3$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo.

65

- En otro aspecto específico, R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)O alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(O) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -S(O)<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>.
- 5 En otro aspecto específico, R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)O alquilo C<sub>1-6</sub>.
- En otro aspecto específico más, R<sup>3</sup> es -C(O)O alquilo C<sub>1-3</sub>.
- En un aspecto específico, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es -C(O)O alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 10 En otro aspecto específico, R<sup>1</sup> es isopropilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es -C(O)OCH<sub>3</sub>.
- En otros aspectos específicos más, R<sup>1</sup> es fenilo y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno alquilo C<sub>1-3</sub>; o R<sup>1</sup> es fenilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, y R<sup>3</sup> es -C(O)O alquilo C<sub>1-3</sub>; o R<sup>1</sup> es tetrahidropiraniilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es -C(O)O alquilo C<sub>1-3</sub>.
- 15 En un aspecto específico, R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y halo;
- En un aspecto específico, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;
- En otro aspecto específico, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 20 En otro aspecto específico, R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.
- En otro aspecto específico, R<sup>4</sup> es metilo o ciclopropilo.
- 25 En un aspecto específico, R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>d</sup>, halo, -S(O) alquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CN y -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>.
- En otro aspecto específico, R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y -OR<sup>d</sup>;
- 30 En un aspecto específico, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>.
- En otro aspecto específico, R<sup>5</sup> es metilo.
- En un aspecto específico, R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y halo.
- 35 En otro aspecto específico, R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>.
- En otro aspecto específico, R<sup>6</sup> es metilo.
- 40 En un aspecto específico, R<sup>7</sup> se selecciona entre halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, y alcoxi C<sub>1-3</sub> en los que alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo.
- En otro aspecto específico R<sup>7</sup> se selecciona entre halo, alquilo C<sub>1-3</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub> en los que alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> están sustituidos con uno, dos o tres halo.
- 45 En otro aspecto específico más, R<sup>7</sup> se selecciona entre flúor, cloro, -CF<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>.
- En un aspecto específico, R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, opcionalmente sustituido con -OR<sup>d</sup>; en el que R<sup>d</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>.
- 50 En un aspecto específico, R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>.
- En otro aspecto específico, R<sup>8</sup> es metilo.
- 55 En un aspecto específico, R<sup>9</sup> se define como en las fórmulas (I) y (II).
- En otro aspecto específico, R<sup>9</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, heteroarilo y heterociclo; en los que cualquier heteroarilo o heterociclo tiene 5 o 6 átomos en el anillo; alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR<sup>h</sup>, -NR<sup>i</sup>R<sup>k</sup>, -NHC(O) alquilo C<sub>1-3</sub> y -NHC(O)O alquilo C<sub>1-3</sub>; cualquier cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub> y halo; cualquier heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, halo, -C(O)O alquilo C<sub>1-3</sub>, -C(O) alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cualquier -C(O) alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con -NHC(O)O alquilo C<sub>1-3</sub> u -OR<sup>h</sup>.
- 60
- 65

En otro aspecto más, R<sup>9</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con -OR<sup>h</sup> en el que R<sup>h</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1-3</sub>.

5 En un aspecto adicional más, R<sup>9</sup> se selecciona entre ciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, *terc*-butilo y 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo.

En un aspecto específico, R<sup>10</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-3</sub>, en los que alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo, o con -OR<sup>d</sup>.

10 En un aspecto específico, R<sup>10</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno, dos o tres halo.

En otros aspectos específicos, R<sup>10</sup> es hidrógeno o halo; o R<sup>10</sup> es hidrógeno, cloro o flúor.

15 En otro aspecto específico, R<sup>10</sup> es cloro.

En otro aspecto específico más, R<sup>10</sup> es hidrógeno.

En un aspecto específico, R<sup>11</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y halo.

20 En otro aspecto específico, R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otro aspecto específico más, R<sup>11</sup> es metilo.

25 En un aspecto específico, R<sup>12</sup> es hidrógeno.

En otro aspecto específico, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> tomados conjuntamente forman -CH<sub>2</sub>-.

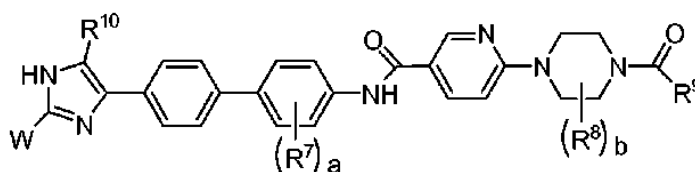
En un aspecto específico, a es 0, 1 o 2.

30 En otro aspecto específico, a es 1 o 2.

En un aspecto específico, b es 0, 1 o 2.

En otros aspectos específicos, b es 1 o 2; o b es 1.

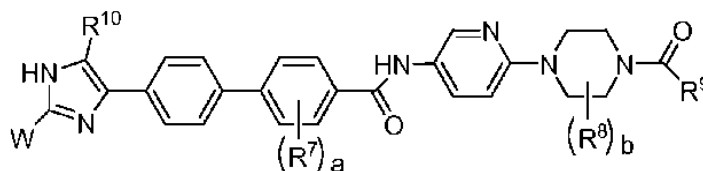
35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

40 en la que las variables de la fórmula (Ia) son según se han definido en el presente documento.

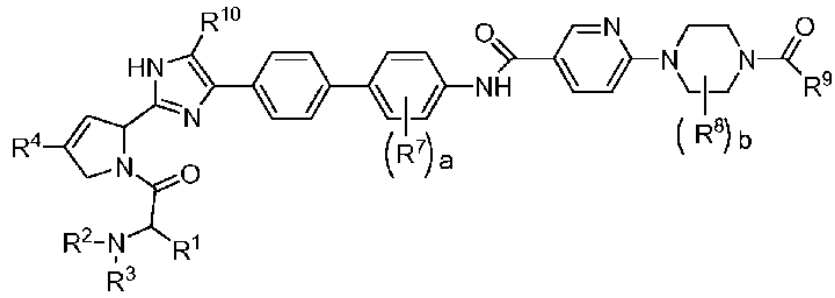
En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (Ib):



(Ib)

45 en la que las variables de la fórmula (Ib) son según se han definido en el presente documento.

En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula (III):

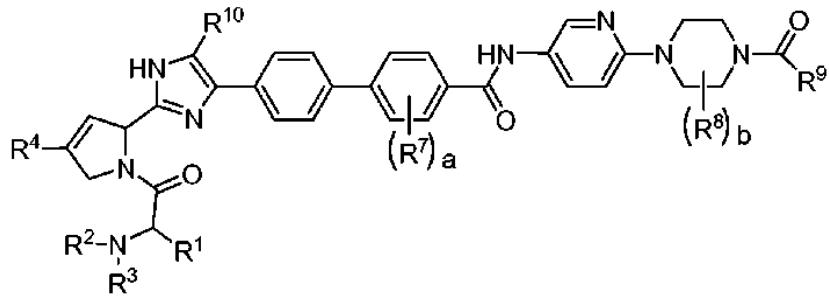


(III)

en la que las variables de la fórmula (III) son según se han definido en el presente documento.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (IV):

5

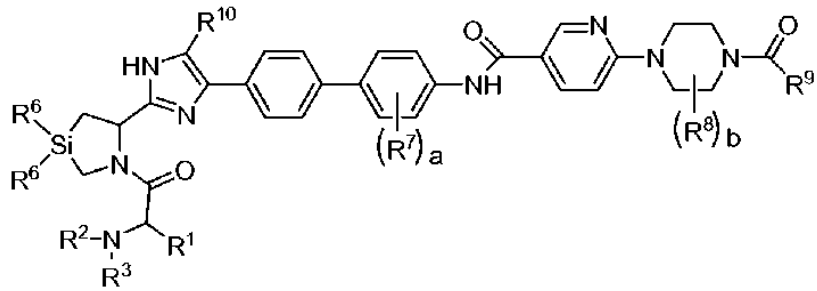


(IV)

en la que las variables de la fórmula (IV) son según se han definido en el presente documento.

En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula (V):

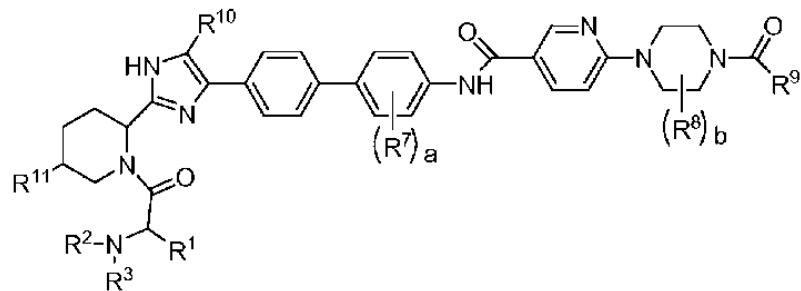
10



(V)

en la que las variables de la fórmula (V) son según se han definido en el presente documento.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (VI):

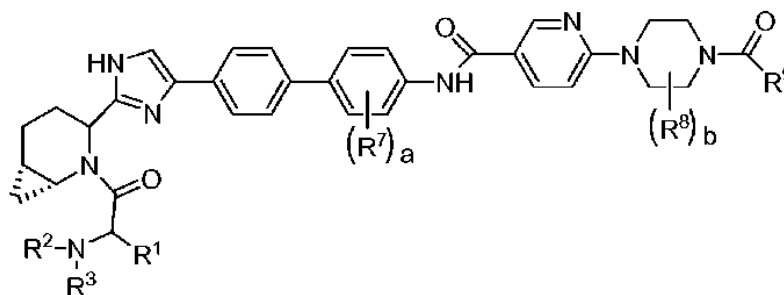


(VI)

15

en la que las variables de la fórmula (VI) son según se han definido en el presente documento.

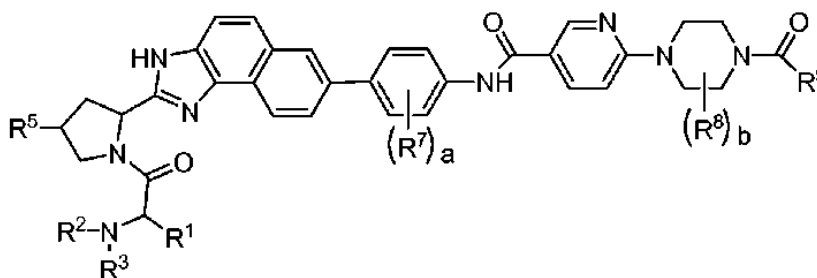
En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (VII):



(VII)

5 en la que las variables de la fórmula (VII) son según se han definido en el presente documento.

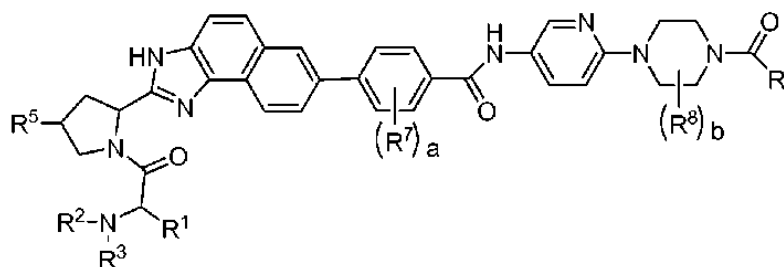
En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de fórmula (VIII):



(VIII)

10 en la que las variables de la fórmula (VIII) son según se han definido en el presente documento.

En un aspecto adicional más, la invención proporciona compuestos de fórmula (IX):

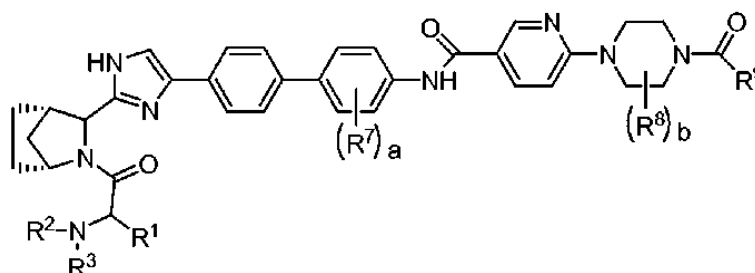


(IX)

en la que las variables de la fórmula (IX) son según se han definido en el presente documento.

15

En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula (X):

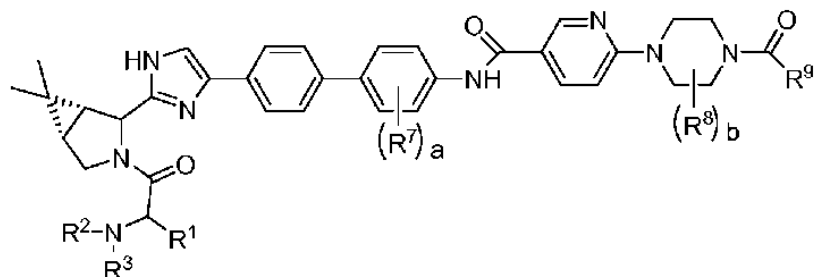


(X)



en la que las variables de la fórmula (X) son según se han definido en el presente documento.

En aún otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula (XI):



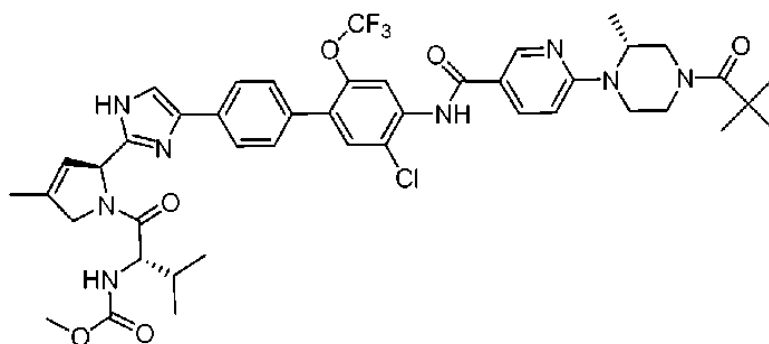
(XI)

5

en la que las variables de la fórmula (XI) son según se han definido en el presente documento.

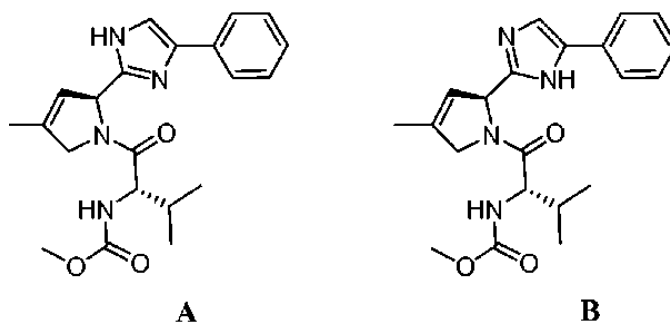
En un aspecto, la invención proporciona los compuestos de los Ejemplos 1-15 y de las Tablas 1-5, a continuación.

10 Se ilustra la convención de nomenclatura química usada en el presente documento para el compuesto del Ejemplo 1:



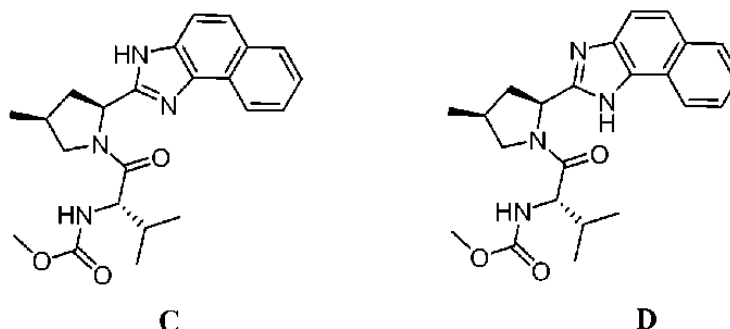
15 que es metil éster del ácido [(S)-1-((S)-2-{4-[5'-cloro-4'-{(R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbon-il]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-4-metil-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil]-2-metil-propil]-carbámico, según las convenciones de la IUPAC implementadas en el programa informático AutoNom (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania).

20 La fracción de imidazol de la estructura de la fórmula (I) existe en formas tautómeras, ilustradas a continuación para un fragmento del compuesto del Ejemplo 1



25 Según la convención de la IUPAC, estas representaciones dan lugar a diferentes numeraciones de los átomos de la fracción de imidazol: metil éster del ácido {(S)-2-metil-1-[(S)-4-metil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil]-propil]-carbámico (estructura A) frente a metil éster del ácido {(S)-2-metil-1-[(S)-4-metil-2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil]-propil]-carbámico (estructura B).

De forma análoga, la estructura del naftimidazol de fórmula (II), ilustrada para un fragmento del compuesto del Ejemplo 8, existe en formas tautómeras:



que también dan lugar a una diferente numeración: metil éster del ácido {(S)-2-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico (estructura C) frente a metil éster del ácido {(S)-2-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-(1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico (estructura D). Se entenderá que aunque las estructuras se muestran o se nombran de una forma en particular, la invención también incluye los tautómeros de las mismas.

Los compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales, y por lo tanto, dichos compuestos (y los intermedios de los mismos) pueden existir en forma de mezclas racémicas; de estereoisómeros puros (es decir, enantiómeros o diastereómeros); de mezclas enriquecidas en un estereoisómero, y similares. Los compuestos quirales mostrados o nombrados en el presente documento sin una estereoquímica definida en un centro quiral pretenden incluir cualquiera o todas las posibles variaciones de los estereoisómeros en el estereocentro no definido, salvo que se indique de otro modo. La representación o la nomenclatura de un estereoisómero en particular significa que el estereocentro indicado tiene la estereoquímica indicada, con la comprensión de que también puede haber presentes cantidades menores de otros estereoisómeros, salvo que se indique de otro modo, con la condición de que la utilidad del compuesto representado o nombrado no sea eliminada por la presencia de otro estereoisómero.

Los compuestos de fórmula (I) también contienen diversos grupos básicos (por ejemplo, grupos amino) y por lo tanto, dichos compuestos pueden existir en forma de la base libre o en diversas formas salinas, tales como una forma salina monoprotonada, una forma salina diprotonada, una forma salina triprotonada, o mezclas de las mismas. Todas esas formas están incluidas en el ámbito de esta invención, salvo que se indique de otro modo.

Esta invención también incluye los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos, es decir, compuestos de fórmula (I) en los que un átomo sido sustituido por, o enriquecido en, un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que predomina en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en un compuesto de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{18}\text{F}$ . Son de particular interés los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en tritio o en carbono-14, compuestos que pueden usarse, por ejemplo, en estudios de distribución tisular. También son de particular interés los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en deuterio, especialmente en un sitio de metabolismo, compuestos que se espera que tengan una mayor estabilidad metabólica. Adicionalmente, son de particular interés los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en un isótopo emisor de positrones, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , compuestos que pueden usarse, por ejemplo, en estudios por tomografía de emisión de positrones (PET).

#### Definiciones

Cuando se describe esta invención, incluyendo sus diversos aspectos y realizaciones, los siguientes términos tienen los siguientes significados, salvo que se indique de otro modo.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarbonado saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado, o combinaciones del mismo. Salvo que se defina de otro modo, dichos grupos alquilo normalmente contienen entre 1 y 10 átomos de carbono. Algunos grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (n-Pr) o (nPr), isopropilo (i-Pr) o (iPr), n-butilo (n-Bu) o (nBu), sec-butilo, isobutilo, terc-butilo (t-Bu) o (tBu), n-pentilo, n-hexilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilpentilo y 2-propilpentilo.

Cuando se indica un número específico de átomos de carbono para un término en particular, el número de átomos de carbono se muestra después del término. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-3</sub>" significa un grupo alquilo que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono en el que los átomos de carbono están en cualquier configuración química aceptable, incluyendo configuraciones lineales o ramificadas.

El término "alcoxi" significa el grupo -O-alquilo monovalente, en el que alquilo se define como anteriormente. Algunos grupos alcoxi representativos incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término "cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico saturado monovalente que puede ser monocíclico o multicíclico. Salvo que se defina de otro modo, dichos grupos cicloalquilo normalmente contienen desde 3 hasta 10

átomos de carbono. Algunos grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo (cPr), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y adamantilo.

5 El término "heterociclo", "heterocíclico" o "anillo heterocíclico" significa un grupo no aromático cíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado, que tiene entre 3 y 10 átomos en total en el anillo, en el que el anillo contiene entre 2 y 9 átomos de carbono en el anillo y entre 1 y 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclicos puede ser monocíclicos o multicíclicos (es decir, condensados o con puente). Algunos grupos heterocíclicos representativos incluyen, a modo de ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolilo, indolin-3-ilo, 2-imidazolinilo, tetrahidropiraniilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, quinuclidinilo, 7-azanorbomanilo y nortropanilo, en los que el punto de unión está en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno del anillo disponible. Cuando el contexto hace evidente el punto de unión del grupo heterocíclico, dichos grupos pueden denominarse como alternativa especies no valentes, por ejemplo pirrolidina, piperidina, piperazina, imidazol, tetrahidropirano.

15 El término "heteroarilo" o "anillo de heteroarilo" significa un grupo aromático monovalente que tiene entre 5 y 10 átomos en total en el anillo, en el que el anillo contiene entre 1 y 9 átomos de carbono en el anillo y entre 1 y 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Algunos grupos heteroarilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, pirroilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, piridilo (o, de forma equivalente, piridinilo), pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo y benzotiazolilo, en los que el punto de unión está en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno del anillo disponible. Cuando el contexto hace evidente el punto de unión del grupo heteroarilo, dichos grupos pueden denominarse como alternativa especies no valentes, por ejemplo pirrol, isoxazol, isotiazol, pirazol, imidazol.

25 El término "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar un tratamiento cuando es administrada a un paciente en necesidad de tratamiento.

30 El término "tratamiento" según se usa en el presente documento significa el tratamiento de una enfermedad, de un trastorno o de una afección médica en un paciente (tal como una infección por el virus de la hepatitis C), tal como en un mamífero (particularmente en un ser humano) que incluye uno más de los siguientes:

35 (a) la prevención de la aparición de la enfermedad, del trastorno o de la afección médica, es decir, la prevención de la reaparición de la enfermedad o de la afección médica, o el tratamiento profiláctico de un paciente que está predispuesto a la enfermedad o a la afección médica;

40 (b) la mejora de la enfermedad, del trastorno o de la afección médica, es decir, causar la eliminación o la regresión de la enfermedad, del trastorno o de la afección médica en un paciente, incluyendo contrarrestar los efectos de otros agentes terapéuticos;

(c) la supresión de la enfermedad, del trastorno o de la afección médica, es decir, la ralentización o la detención del desarrollo de la enfermedad, del trastorno o de la afección médica en un paciente; o

(d) el alivio de los síntomas de la enfermedad, del trastorno o de la afección médica en un paciente.

45 El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para su administración a un paciente o a un mamífero, tal como un ser humano (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Algunas sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen sales del ácido acético, ascórbico, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etansulfónico, edisílico, fumárico, géntísico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, naftalensulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2,6-disulfónico, nicotínico, nítrico, orótico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y xinafoico.

55 El término "sal del mismo" significa un compuesto formado cuando un hidrógeno de un ácido es sustituido por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico. Por ejemplo, el catión puede ser una forma protonada de un compuesto de fórmula (I), es decir, una forma en la que uno o más grupos amino han sido protonados por un ácido. Normalmente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para las sales de los compuestos intermedios que no están destinadas a su administración a un paciente.

60 El término "grupo protector de amino" significa un grupo protector adecuado para impedir reacciones no deseadas en un nitrógeno de un amino. Algunos grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo; grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanilo, tales como acetilo y trifluoroacetilo; grupos alcocarbonilo, tales como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil) metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), [2-(trimetilsilil)etoxi] metilo (SEM).

Numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York.

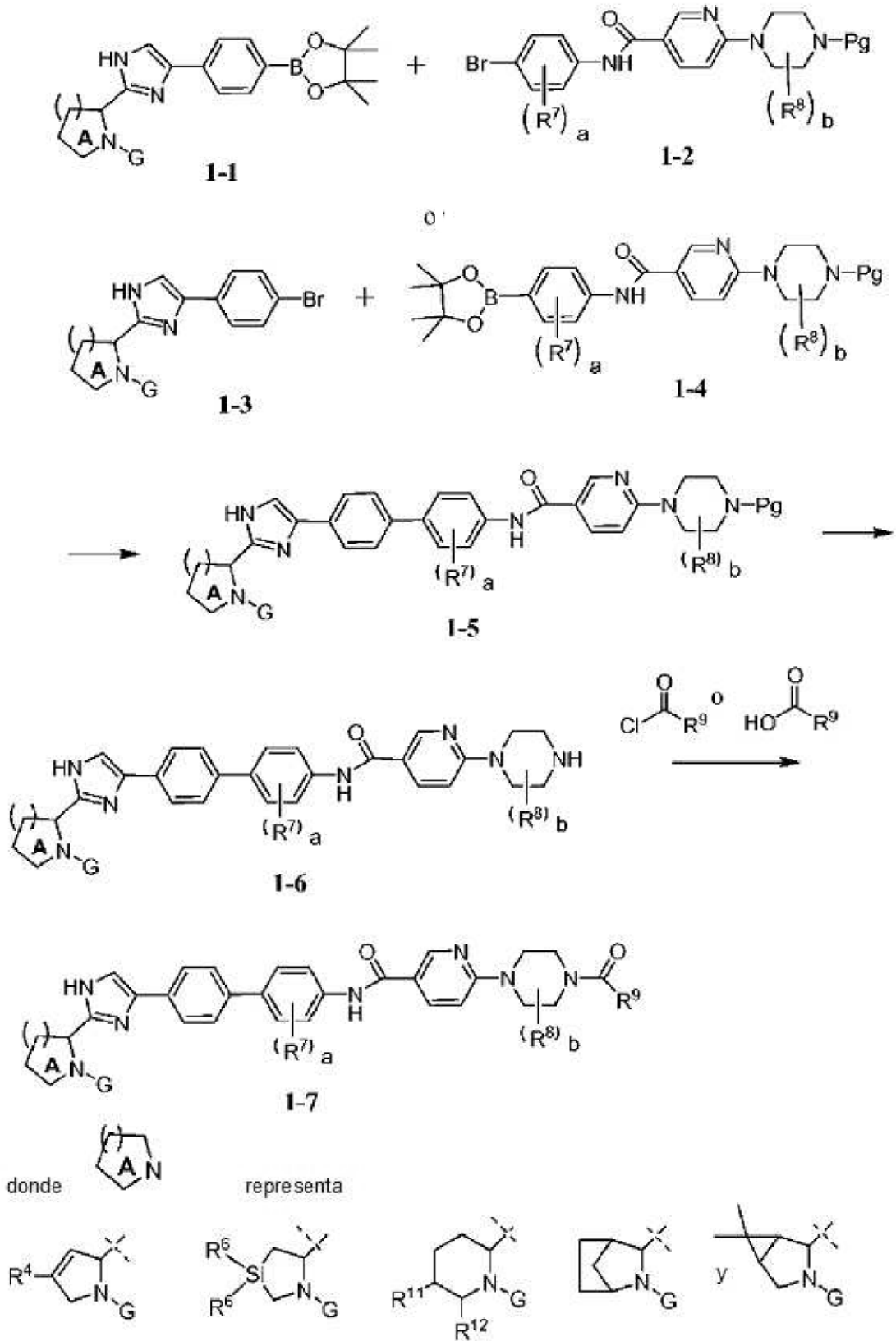
#### Procedimientos sintéticos generales

5 Los compuestos de esta invención y los intermedios de los mismos, pueden ser preparados según los siguientes métodos y procedimientos generales mediante el uso de materiales y reactivos de partida disponibles comercialmente o preparados de forma rutinaria. Los sustituyentes y las variables (por ejemplo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, etc.)  
10 usados en los siguientes esquemas tienen los mismos significados a los definidos en cualquier parte del presente documento, salvo que se indique de otro modo. Adicionalmente, los compuestos tienen un átomo ácido o básico, o puede usarse o producirse un grupo funcional en forma de una sal salvo que se indique de otro modo (en algunos casos, el uso de una sal en una reacción en particular requerirá la conversión de la sal en una forma no salina, por ejemplo, una base libre, mediante el uso de procedimientos rutinarios, antes de llevar a cabo la reacción).

15 Aunque en los siguientes procedimientos puede mostrarse o describirse una realización particular de la presente invención, los expertos en la materia reconocerán que también pueden prepararse otras realizaciones o aspectos de la presente invención mediante el uso de dichos procedimientos o mediante el uso de otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la materia. En particular, se apreciará que los compuestos de la invención pueden ser preparados mediante diversas rutas de proceso en las que los reactivos se combinan en  
20 diferente orden para proporcionar diferentes intermedios en la ruta para producir los productos finales.

En un ejemplo de método de síntesis, los compuestos de fórmula (1-7) en los que A<sub>m</sub> se define como -NHC(O)-, se preparan mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio (Miyaura y Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483). Según se muestra en el siguiente Esquema 1A, cualquiera de los  
25 compañeros de acoplamiento puede portar la fracción de boronato. Alternativamente, puede usarse un reactivo de ácido borónico en lugar del reactivo de boronato, tal como el boronato de pinacol representado en el Esquema 1A.

Esquema 1A

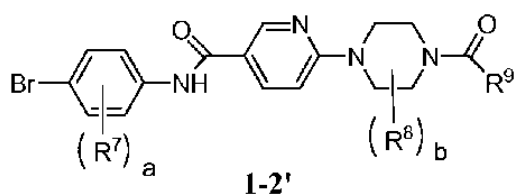


y Pg representa un grupo protector de amino. El intermedio protegido 1-5 formado mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki, se desprotege a continuación, por ejemplo, mediante un tratamiento con un ácido, para

proporcionar el compuesto 1-6, que se hace reaccionar con un cloruro de ácido en presencia de base o con un ácido carboxílico en unas condiciones de formación de enlaces amida, para la preparación de un compuesto de la invención de fórmula 1-7. Cuando se usa un reactivo de un ácido carboxílico HO-C(O)-R<sup>9</sup> para la reacción de formación de los enlaces de amida, normalmente se incluye en la reacción un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il) uronio (HATU) u otros agentes de acoplamiento conocidos en la materia.

5

Si el intermedio protegido 1-2 fuera sustituido por un intermedio 1-2'

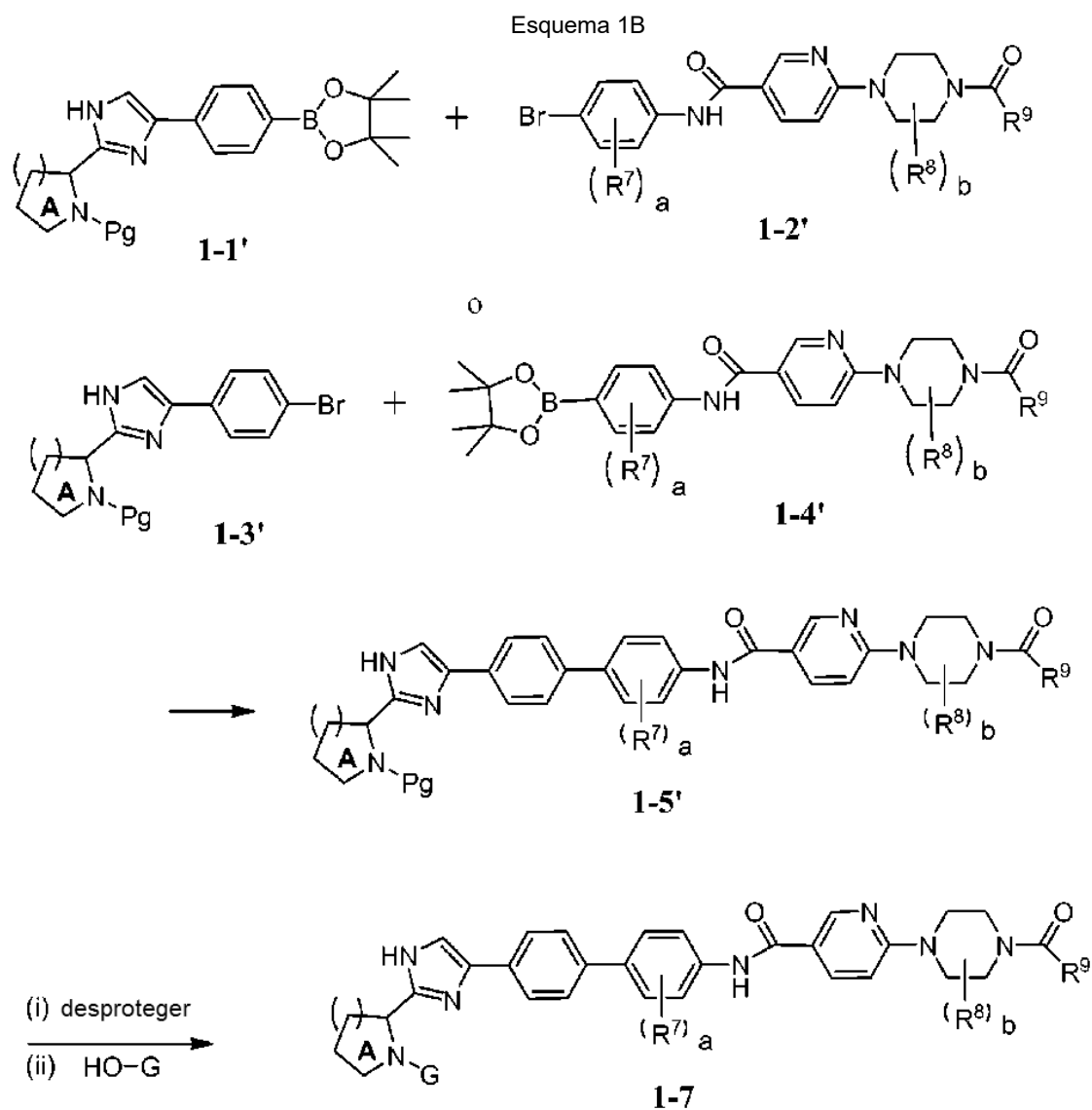


10

entonces el acoplamiento de Suzuki del boronato 1-1 en la primera etapa del Esquema 1A proporcionaría directamente un compuesto final de la invención.

15

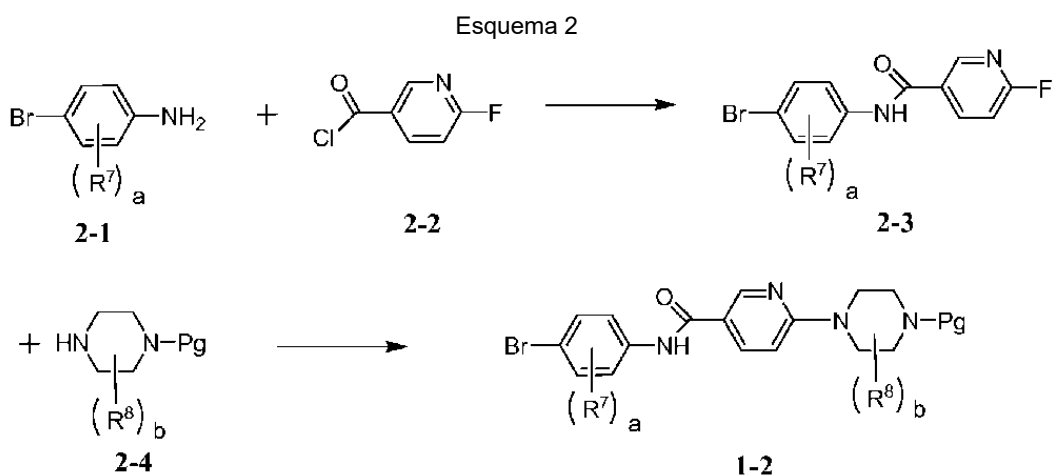
Otra secuencia útil para la preparación de los compuestos finales de la invención se ilustra en el Esquema 1B:



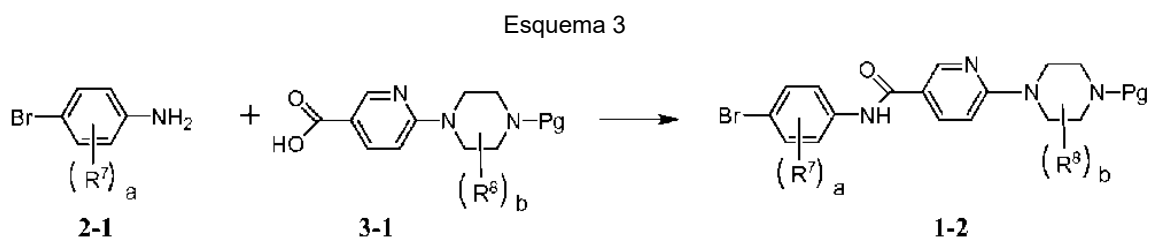
20

en la que una forma protegida de los compañeros de acoplamiento de Suzuki 1-1' o 1-3' en los que el nitrógeno del anillo marcado como A porta un grupo protector Pg y los intermedios 1-2' o 1-4' portan el sustituyente R<sup>9</sup>, se usan en la primera etapa para formar un intermedio protegido 1-5'. El intermedio protegido 1-5' (i) es desprotegido convencionalmente, y después (ii) se hace reaccionar con un reactivo HO-G para proporcionar un compuesto de la invención.

El intermedio de bromo 1-2 puede prepararse, por ejemplo, mediante un acoplamiento de amida de la arilamina 2-1 con un cloruro de fluoropiridin carbonilo 2-2, seguido de una reacción con una piperazina 2-4 protegida, según se muestra en el Esquema 2.

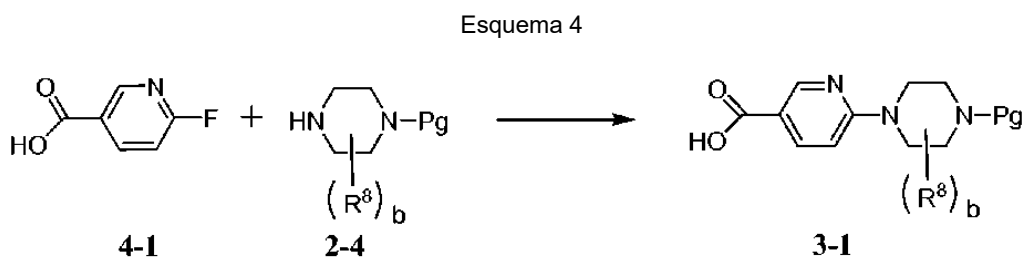


Alternativamente, el intermedio 1-2 puede prepararse mediante la reacción de la arilamina 2-1 con el intermedio ácido carboxílico 3-1 según se proporciona en el Esquema 3.



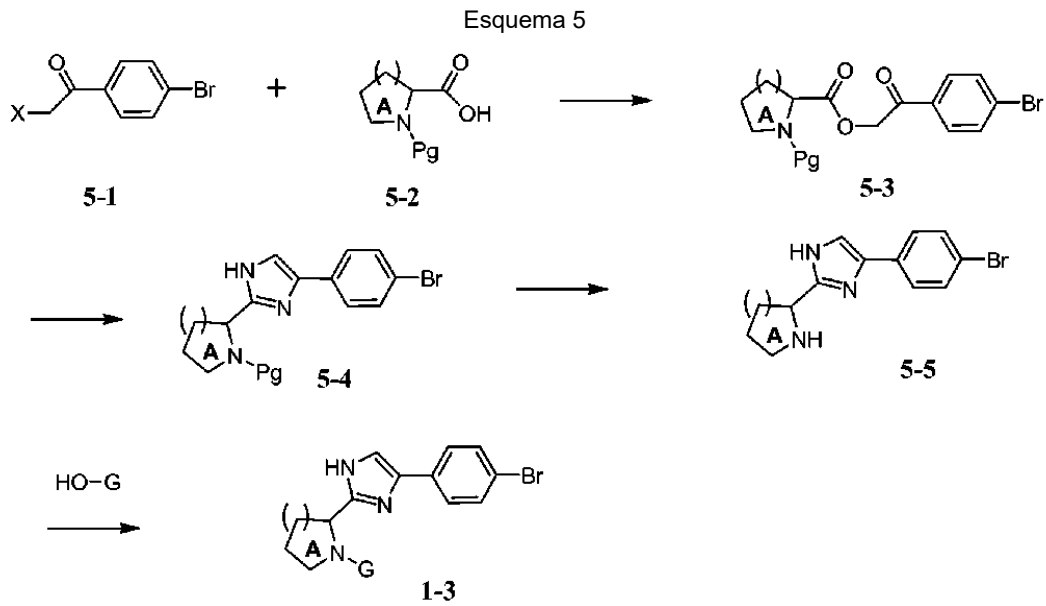
Se comprenderá fácilmente que los intermedios portadores del sustituyente R<sup>9</sup> pueden ser preparados a partir del correspondiente compuesto protegido. Por ejemplo, el intermedio de bromo 1-2', puede ser preparado mediante la desprotección del intermedio 1-2 y haciéndolo reaccionar después con un cloruro de ácido o con un ácido carboxílico como en el Esquema 1A.

En el siguiente esquema se proporciona un proceso para la preparación de intermedio 3-1.



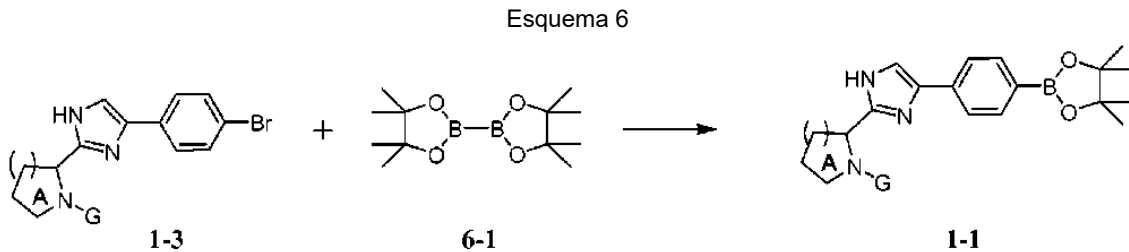
La reacción del Esquema 4 de un ácido fluoronicotínico 4-1 con la piperazina protegida 2-4 para proporcionar el intermedio 3-1 se lleva a cabo normalmente mediante el uso de cloruro de isopropilmagnesio a una temperatura inferior a aproximadamente -20 °C.

Los intermedios 1-1 y 1-3 usados en la reacción de Suzuki del Esquema 1 pueden prepararse, por ejemplo, según se muestra en los Esquemas 5 y 6.



5 El reactivo 5-1, en el que X representa bromo o cloro, se hace reaccionar con una prolina protegida o con un ácido piperidin carboxílico 5-2 para proporcionar el intermedio 5-3, que se convierte en el intermedio 5-4 en presencia de un exceso de acetato de amonio. La reacción de cierre del anillo normalmente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 120 °C durante un periodo de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 24 horas. Para proporcionar el compuesto 1-3, normalmente se desprotege el intermedio 5-4 y se acopla con un reactivo HO-G para proporcionar el compuesto 1-3.

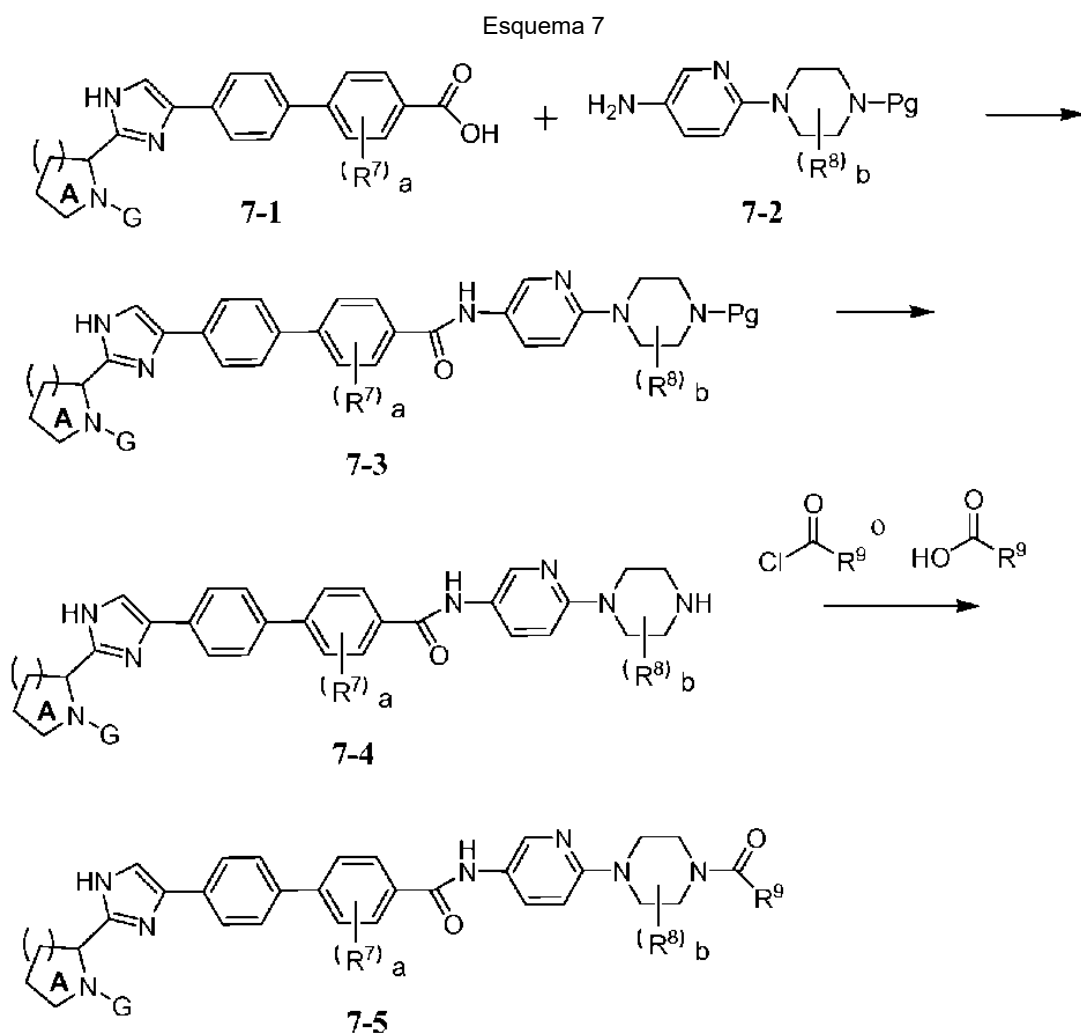
10 Finalmente, para proporcionar el intermedio de boronato 1-1, se hace reaccionar el intermedio 1-3 con el di-boronato 6-1 en presencia de un catalizador de paladio, según se muestra en el Esquema 6.



15 Los compuestos de Fórmula 7-5 en los que la variable A<sub>m</sub> se define como -C(O)NH- se preparan mediante procesos análogos a los descritos anteriormente. Un ejemplo de un proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula 7-5 se muestra en el Esquema 7.

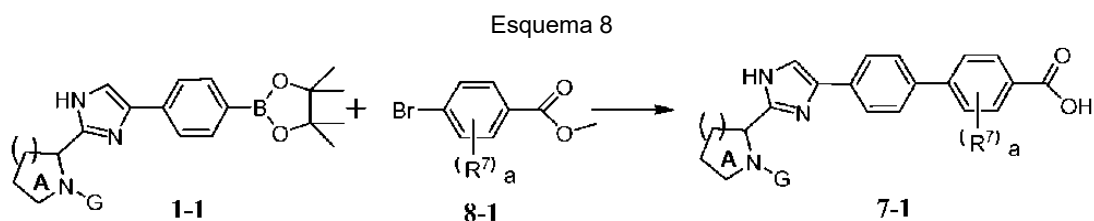
20





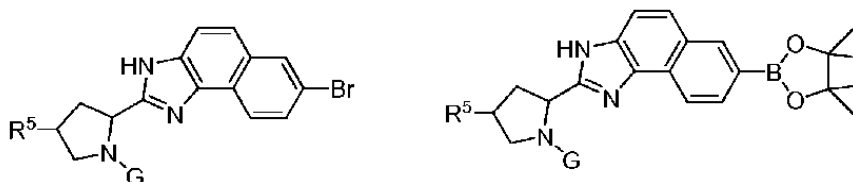
5 El ácido 7-1 y la aminopiridina 7-2 se hacen reaccionar en unas condiciones de formación de enlaces amida para proporcionar un intermedio protegido de fórmula 7-3 que después se desprotege y se hace reaccionar con un cloruro de ácido o con un ácido carboxílico como en el Esquema 1 para proporcionar los compuestos finales de la invención.

10 Los intermedios del Esquema 7 pueden prepararse mediante reacciones sintéticas convencionales. Por ejemplo, el bifenil ácido 7-1 puede prepararse mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del intermedio de boronato de boronato 1-1 con un éster del ácido bromo-benzoico, seguido de una hidrólisis al ácido (no mostrada) para proporcionar el ácido de bi-fenilo 7-1.



15 Alternativamente, los compuestos de fórmula 7-5 pueden prepararse mediante el acoplamiento de Suzuki del intermedio de boronato 1-1 con un intermedio de bromo análogo al intermedio 1-2 del Esquema 1.

20 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse mediante reacciones análogas, mediante el uso de bromuro de naftimidazol o de reactivos de boronato.



en lugar de los intermedios 1-1 y 1-3 de, por ejemplo, el Esquema 1 y el Esquema 8, y las reacciones que siguen.

- 5 Los detalles relativos a las condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para la preparación de los compuestos o de los intermedios de los mismos representativos de la invención se describen en los siguientes ejemplos.

10 Por lo tanto, en uno de sus aspectos de método, la invención proporciona los procesos de los esquemas y las variaciones de los mismos descritos anteriormente, así como los procesos ejemplificados a continuación.

15 Adicionalmente, se entenderá que esta divulgación engloba los compuestos de fórmula (I) cuando son preparados mediante procesos sintéticos tales como los descritos anteriormente y a continuación, o mediante procesos metabólicos que incluyen aquellos que se producen *in vivo* en el cuerpo humano o animal, o *in vitro*.

#### Composiciones farmacéuticas

20 Los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan normalmente en forma de una composición o una formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas a un paciente mediante cualquier vía de administración aceptable que incluye, pero no se limita a, los modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo transdérmica) y parenteral.

25 Consecuentemente, en uno de sus aspectos de composiciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), en la que, como se ha definido anteriormente, el "compuesto de fórmula (I)" significa un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación si se desea. Cuando se analizan las composiciones y los usos de las mismas, el "compuesto de la invención" también puede denominarse en el presente documento como el "agente activo". Según se usa en el presente documento, el término "compuesto de la invención" pretende incluir  
30 todos los compuestos englobados por las fórmulas (III), hasta (XI) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Los expertos en la materia reconocerán sin embargo que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, composiciones a granel, o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales, diseñadas para una administración múltiple para conseguir una cantidad terapéuticamente eficaz.

40 Normalmente, dichas composiciones farmacéuticas contendrán desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 95 % en peso del agente activo; preferentemente, desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 70 % en peso; y más preferentemente desde aproximadamente un 10 hasta aproximadamente un 60 % en peso del agente activo.

45 En las composiciones farmacéuticas de la invención puede usarse cualquier portador o excipiente convencional. La elección de un portador o de un excipiente en particular, o de las combinaciones de portadores o de excipientes, dependerá del modo de administración que se va a usar para el tratamiento de un paciente en particular o del tipo de afección médica o de estado patológico. A este respecto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo de administración en particular está ampliamente en el ámbito de los expertos en el arte farmacéutico. Adicionalmente, los portadores o los excipientes usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención  
50 están disponibles comercialmente. A modo de ilustración adicional, algunas técnicas de formulación convencionales se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (2000); y en H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (1999).

55 Algunos ejemplos representativos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tales como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja;

60

glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tamponadas con fosfato; y otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan normalmente mezclando cuidadosamente e íntimamente el agente activo con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla resultante uniformemente mezclada puede después moldearse o cargarse comprimidos, en cápsulas, en píldoras y similares mediante el uso de procedimientos y de equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se envasan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente individual adecuada para su dosificación a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, tanto sola como junto con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares, o envases unitarios adecuados para su administración parenteral.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para su administración oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración oral pueden estar en forma de cápsulas, de comprimidos, de píldoras, de tabletas, de obleas, de grageas, de polvos, de gránulos; o en forma de una solución o de una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite; o en forma de un elixir o de un jarabe; y similares; conteniendo cada una, una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo.

Cuando están destinadas a una administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, en forma de cápsulas, de comprimidos, de píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán normalmente el agente activo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico. Opcionalmente o como alternativa, dichas formas de dosificación sólida también pueden comprender: agentes de relleno o diluyentes, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetil celulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y/o carbonato de sodio; agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes tamponantes.

En las composiciones farmacéuticas de la invención también puede haber presentes agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Algunos ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares. Algunos agentes de recubrimiento para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellos usados para los recubrimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, copolímeros de éster de ácido metacrílico ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulosa, carboximetil etil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo mediante el uso de, a modo de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa en unas proporciones variables; o de otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden formularse de forma que liberen el principio activo únicamente, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una forma retardada. Algunos ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en una forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Algunas formas de dosificación líquida adecuadas para su administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas comprenden normalmente el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (esp., aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de

sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del principio activo, pueden contener agentes suspensores tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, mediante una inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Para su administración parenteral, normalmente se mezcla el agente activo con un vehículo adecuado para su administración parenteral que incluye, a modo de ejemplo, soluciones acuosas estériles, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, y similares. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes tamponantes o agentes dispersantes. Estas formulaciones pueden esterilizarse mediante el uso de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, una filtración, irradiación o calor.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención están formuladas para su administración mediante inhalación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración mediante inhalación estarán normalmente en forma de un aerosol o de un polvo. Dichas composiciones se administran generalmente mediante el uso de dispositivos de administración bien conocidos, tales como un inhalador dosificador, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de administración similar.

Cuando se administran por inhalación mediante el uso de un recipiente presurizado, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán normalmente el principio activo y un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Adicionalmente, la composición farmacéutica puede estar en forma de una cápsula o de un cartucho (hecho, por ejemplo, de gelatina) que comprende un compuesto de la invención y un polvo adecuado para su uso en un inhalador de polvo. Algunas bases pulverulentas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, lactosa o almidón.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados por vía transdérmica mediante el uso de sistemas y de excipientes de administración transdérmica conocidos. Por ejemplo, el agente activo puede mezclarse con potenciadores de la penetración, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporarse en un parche o en un sistema de administración similar. Si se desea, en dichas composiciones transdérmicas pueden usarse excipientes adicionales que incluyen agentes gelificantes, emulsionantes y tampones.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran algunas composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

#### *Forma de dosificación sólida oral*

Un compuesto de la invención se disuelve en polietilenglicol acidificado a pH < 2 con calentamiento opcional para formar una solución que comprende un 10 % p/p o un 40 % p/p del agente activo. La solución se seca por pulverización para formar un polvo. El polvo resultante se carga en cápsulas, por ejemplo, en cápsulas de gelatina o de hidroxipropil metil celulosa, para proporcionar una dosis unitaria de 14 mg o de 56 mg, respectivamente, de agente activo por cápsula.

#### *Formulación líquida oral*

Se añade un compuesto de la invención (100 mg) a una mezcla de etanol (5 ml), propilenglicol (10 ml) y polietilenglicol (25 ml). Una vez conseguida la disolución se añade agua destilada acidificada (c. s. para 100 ml) para proporcionar una formulación líquida con una concentración de 1 mg/ml del agente activo.

#### *Formulación en emulsión lipídica*

Se forma una formulación en emulsión lipídica que comprende un compuesto de la invención (10 %), ácido oleico (78 %) polietilenglicol (10 %) y polisorbato 20 (2 %) p/p mediante la adición de un compuesto de la invención a una mezcla del resto de los ingredientes.

#### *Formulación en emulsión lipídica*

Se forma una formulación en emulsión lipídica que comprende un compuesto de la invención (10 %) y ácido oleico (90 %) p/p mediante la adición de un compuesto de la invención al ácido oleico.

#### *Formulación en microemulsión*

Se disuelve un compuesto de la invención (1 g) en una mezcla de etanol (2 ml), propilenglicol (2 ml), polietilenglicol

400 (4 ml) y polietilenglicol-15-hidroxiestearato (4 ml). Se añade agua destilada acidificada (c. s. para 100 ml) para formar una formulación en microemulsión autoemulsionante.

#### Utilidad

5 Se ha demostrado que los compuestos de la invención inhiben la replicación vírica en ensayos de replicación de VHC, y por lo tanto se espera que sean útiles para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C.

10 En un aspecto, por lo tanto, la invención halla utilidad en un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C en un mamífero (por ejemplo, en un ser humano), comprendiendo el método la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

15 La invención halla utilidad adicional en un método para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C en un mamífero (por ejemplo, en un ser humano), comprendiendo el método la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

20 Los compuestos de la invención pueden inhibir la replicación vírica mediante la inhibición de la función de la proteína NS5A codificada por el genoma del VHC. En un aspecto, por lo tanto, la invención halla utilidad en un método para la inhibición de la proteína NS5A del VHC en un mamífero, comprendiendo el método la administración al mamífero de un compuesto o de una composición de la invención.

25 Cuando se usan para el tratamiento de infecciones por el VHC, los compuestos de la invención se administrarán normalmente por vía oral en una única dosis diaria o en múltiples dosis al día, aunque pueden usarse otras formas de administración. La cantidad de agente activo administrada por dosis o la cantidad total administrada por día normalmente serán determinadas por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

30 Las dosis adecuadas para el tratamiento de infecciones por el VHC variarán desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2.000 mg/día de agente activo, incluyendo desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 300 mg/día y desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg por día de agente activo para un ser humano con un peso medio de 70 kg.

#### Terapia de combinación

40 Los compuestos de la invención también pueden usarse junto con uno o más agentes que actúan con el mismo mecanismo o con mecanismos diferentes para efectuar el tratamiento del VHC. Algunas clases útiles de agentes para una terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la helicasa, inhibidores de la proteína NS4B, inhibidores de la entrada vírica del VHC, inhibidores de la ciclofilina, agonistas del receptor de tipo toll, inhibidores de las proteínas de choque térmico, ARN de interferencia, ARN antisentido, inhibidores de los sitios de entrada de ribosomas internos del VHC (IRES), tiazolidas, análogos nucleosídicos tales como ribavirina y compuestos relacionados, interferones y otros agentes inmunomoduladores, inhibidores de la 5'-monofosfato deshidrogenasa de inosina (IMPDH) y otros inhibidores de la proteína NS5A. Junto con los presentes compuestos también pueden usarse agentes que actúan inhibiendo la replicación del VHC mediante cualquier otro mecanismo.

50 Algunos inhibidores de la proteasa NS3 del VHC que pueden usarse en una terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, Incivek® (telaprevir, VX-950), boceprevir (SCH-503034), simeprevir (TMC-435), narlaprevir (SCH-900518), vaniprevir (MK-7009), danoprevir (ITMN-191, R-7227), BI-201335, ABT-450/r, asunaprevir (BMS-650032), GS-9256, GS-9451, sofosbuvir (ACH-1625), ACH-2684, BMS-605339, VX-985, PHX-1766, BMS-791325, IDX-320 y MK-5172.

55 Algunos ejemplos de inhibidores nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC incluyen, pero no se limitan a, mericitabina (RG7128), IDX-184, sofosbuvir (GS-7977, PSI-7977), PSI-7851, PSI-938, BMS-986094 (INX-189, INX-08189), RG7348, MK-0608, TMC-649128, VHC-796 y ALS-2200 (VX-135), mientras que algunos inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, incluyen pero no se limitan a, filibuvir (PF-8685540), tegobuvir (GS-9190), VX-222, VX-759, setrobuvir (ANA-598), ABT-072, ABT-333, BI-207127, BMS-791325, MK-3281, IDX-37, BMS-824393, TMC-647055.

60 Con los presentes compuestos puede combinarse una amplia variedad de interferones y de interferones pegilados, incluyendo interferones alfa, beta, omega y gamma, que tienen efectos antivíricos, antiproliferativos o inmunomoduladores. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, Intron® A (interferón alfa2b), Actimmune® (interferón gamma-1 b), Alferon N, Advaféron®, Roferon-A (interferón alfa-2a) PegIntron® (peginterferón alfa 2b), Alfaferone, Pegasys® (peginterferón alfa-2a), Alfa native (interferón alfa), Zalbin™

(albinterferón alfa-2b), Infergon® (interferón alfacon-1), Omega DUROS® (interferón omega), Locteron™ (interferón alfa), PEG-rIL-29 (interferón pegilado lambda) y Rebif® (interferón beta-1a).

5 Algunos agentes antivíricos análogos nucleosídicos incluyen, pero no se limitan a, ribavirina (Copegus®, Rebetol®, Virazole®) y Viramidina (taribavirina). Los interferones y la ribavirina también se proporcionan en forma de kits que incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, Rebetron® (interferón alfa-2b/ribavirina) y Pegetron® (Peginterferón alfa-2b/ribavirina)

10 Algunos compuestos útiles que actúan mediante otros mecanismos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de la ciclofilina, tales como DEB-025, SCY-635, NIM-811 y ciclosporina y derivados; agonistas del receptor de tipo toll, tales como resiquimod, IMO-2125 y ANA-773, inhibidores de la entrada vírica del VHC, tales como civacir, tiazolidas, tales como nitazoxanida e inhibidores víricos de amplio espectro, tales como inhibidores de la deshidrogenasa de inosina-5'-monofosfato (IMPDH).

15 Además, los compuestos de la invención pueden combinarse con un inhibidor de la NS5A, por ejemplo, daclatasvir (BMS-790052), AZD-7295, PPI-461, PPI-1301, GS-5885, GSK2336805, ABT-267, ACH-2928, ACH-3102, EDP-239, IDX-719, MK-8742 o PPI-668.

20 En otro aspecto, por lo tanto, la invención proporciona una combinación terapéutica para su uso en el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C, comprendiendo la combinación un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento del VHC. Por ejemplo, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de la invención y uno o más agentes seleccionados entre inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, interferones e interferones pegilados, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la NS5A del VHC y ribavirina y los análogos nucleosídicos relacionados. Por lo tanto, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento del VHC.

25 Además, la invención halla utilidad en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el método la administración al mamífero de un compuesto de la invención y de uno o más de otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento del VHC.

30 La invención halla utilidad adicional en un método para la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el método la administración al mamífero de un compuesto de la invención y de uno o más de otros agentes terapéuticos útiles para la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C.

35 Por ejemplo, la invención halla utilidad en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el método la administración al mamífero de un compuesto de la invención, de un interferón o de un interferón pegilado y de ribavirina.

40 La invención halla utilidad adicional en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el método la administración al mamífero de un compuesto de la invención, de un interferón o de un interferón pegilado, de ribavirina y de un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC.

45 La invención halla utilidad adicional en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el método la administración al mamífero de un compuesto de la invención, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC y ribavirina.

50 Otras terapias de combinación orales más útiles en otros aspectos del método incluyen, por ejemplo, un compuesto de la invención y un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC; un compuesto de la invención y un inhibidor nucleosídico de la polimerasa NS5B del VHC; un compuesto de la invención, un inhibidor nucleosídico de la polimerasa NS5B del VHC y ribavirina; un compuesto de la invención, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC y un inhibidor nucleosídico de la polimerasa NS5B del VHC; un compuesto de la invención, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, un inhibidor nucleosídico de la polimerasa NS5B del VHC y ribavirina; un compuesto de la invención, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC y un inhibidor no nucleosídico de la polimerasa NS5B del VHC; y un compuesto de la invención, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, un inhibidor no nucleosídico de la polimerasa NS5B del VHC y ribavirina.

55 Cuando se usan en una terapia de combinación, los agentes pueden formularse en una única composición farmacéutica, como se han divulgado anteriormente, o los agentes pueden proporcionarse en composiciones individuales que se administran simultáneamente o en momentos diferentes, a través de la misma vía de administración o por vías distintas. Cuando se administran por separado, los agentes se administran lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar un efecto terapéutico deseado. Dichas composiciones pueden estar envasadas por separado o pueden estar envasadas conjuntamente en forma de un kit. Los dos o más agentes terapéuticos del kit pueden ser administrados por la misma vía de administración o por vías de administración diferentes.

60

65

Finalmente, los compuestos de la invención también pueden hallar utilidad como herramientas de investigación, por ejemplo, para el descubrimiento de nuevos inhibidores de la proteína NS5A del VHC o para explicar los mecanismos de replicación del VHC.

- 5 Se ha demostrado que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la replicación del VHC en ensayos de replicación de VHC, según se describe en los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

- 10 Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar la invención y no deben ser interpretados en modo alguno como limitantes del ámbito de la invención. En los siguientes ejemplos, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, salvo que se indique de otro modo. Las abreviaturas no definidas a continuación tienen los significados aceptados de forma general.

15	ACN	= acetonitrilo
	DCM	= diclorometano
	DIPEA	= N,N-diisopropiletilamina
	DMA	= N,N-dimetilacetamida
	DMF	= N,N-dimetilformamida
20	DMP	= 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin)
	DMSO	= dimetilsulfóxido
	EDC	= clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EtOAc	= acetato de etilo
	h	= hora(s)
25	HATU	= hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il) uronio
	HCTU	= hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio
	HOAt	= 1-hidroxi-7-azabenzotriazol min = minuto(s)
	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	= dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno) dipaladio (II)
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	= tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0)
30	MTBE	= metil <i>terc</i> -butil éter
	TA	= temperatura ambiente
	TFA	= ácido trifluoroacético
	THF	= tetrahidrofurano
35	bis(pinacolato) de diboro =	4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo]

- Los reactivos y los disolventes se adquirieron en proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.) y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno, salvo que se indique de otro modo. El progreso de las mezclas de reacción se controló mediante una cromatografía en capa fina (TLC), una cromatografía de líquidos de alta resolución analítica (anal. HPLC) y una espectrometría de masas. Las mezclas de reacción se prepararon según se describe específicamente en cada reacción; habitualmente se purificaron mediante una extracción y otros métodos de purificación, tales como una cristalización y una precipitación dependiente de la temperatura y del disolvente. Además, las mezclas de reacción se purificaron de forma rutinaria mediante una HPLC preparativa, normalmente mediante el uso de unos empaquetamientos de columna C18 o BDS y los eluyentes convencionales. Las condiciones típicas de la HPLC preparativa se describen a continuación.

- 45 La caracterización de los productos de la reacción se llevó a cabo de forma rutinaria mediante una espectrometría de masas y de RMN <sup>1</sup>H. Para el análisis de RMN, las muestras se disolvieron en un disolvente deuterado (tal como CD<sub>3</sub>OD, CDCl<sub>3</sub> o d<sub>6</sub>-DMSO) y los espectros de RMN <sup>1</sup>H se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (a 400 MHz) en las condiciones de observación estándar. La identificación mediante espectrometría de masas de los compuestos se llevó a cabo mediante un método de ionización por electronebulización (ESEM) con un instrumento Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o un instrumento Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 CL / EMD.

#### Condiciones generales de una HPLC Preparativa

Columna:	C18, 5 µm, de 21,2 x 150 mm o C18, 5 µm, de 21 x 250 o C14 de 21 x 150
Temperatura de la columna:	Temperatura ambiente
Caudal:	20,0 ml/min
Fases móviles:	A = agua + un 0,05 % de TFA
Volumen de inyección:	B = ACN + un 0,05 % de TFA, (100-1.500 µl)
Longitud de onda del detector:	214 nm

- 55 Los compuestos en bruto se disolvieron en 1:1 de agua:ácido acético a aproximadamente 50 mg/ml. Se llevó a cabo un análisis a escala analítica de 4 minutos mediante el uso de una columna C18 de 2,1 x 50 mm, seguido de un análisis a escala preparativa de 15 o 20 minutos mediante el uso de una inyección de 100 µl con el gradiente basado

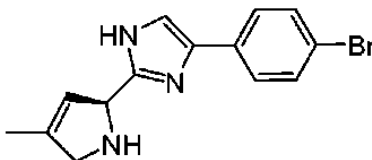
en el % de retención de B del ensayo a escala analítica. Los gradientes extractos dependían de la muestra. Las muestras con unas impurezas que eluían más cerca se comprobaron con una columna C18 de 21 x 250 mm y/o con una columna C14 de 21 x 150 mm para una mejor separación. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron identificadas mediante un análisis espectrométrico de masas.

5

Condiciones de la cromatografía de fluidos supercríticos (CFS)

Instrumento	Thar 80
Columna:	AD 5 µm de 30 x 250 mm
Temperatura de la columna:	38 °C
Presión de la boquilla:	100 Bar
Temperatura de la boquilla:	60 °C
Temperatura del evaporador:	20 °C
Temperatura del regulador:	25 °C
Volumen de inyección:	(100-1.500 µl)
Longitud de onda del detector:	220 nm

Preparación 1: 4-(4-bromo-fenil)-2-((S)-4-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)-1H-imidazol



10

(a) metil éster del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

15

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (47 g, 393 mmol) a 0 °C a una solución agitada de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (40 g, 0,31 mol) en metanol anhidro (200 ml). La reacción se dejó proceder durante una noche y se concentró para dar el intermedio del título (50 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 4,56 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,22 (m, 1H).

20

(b) 1-*tert*-butil éster 2-metil éster del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

25

A una solución del producto de la etapa previa (1 g, 6,89 mmol) en DCM (500 ml) se añadió trietilamina (68,8 g) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (74,2 g, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a la TA durante una noche, se lavó con HCl 1 M (50 ml) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el intermedio del título (45 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,44 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,43~3,53 (m, 1H), 2,25~2,30 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,35~1,44 (m, 9H).

30

(c) 1-*tert*-butil éster 2-metil éster del ácido (S)-4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

A una solución del producto de la etapa previa (45 g, 0,18 mol) en DCM (500 ml) se añadió en porciones clorocromato de piridinio (77,6 g, 0,36 mol). La mezcla se agitó a la TA durante una noche y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el intermedio del título (20 g, 46 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,72 (m, 1H), 3,87~3,90 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,88~2,99 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

35

(d) 1-*tert*-butil éster 2-metil éster del ácido (S)-4-trifluorometansulfonilo-2,5-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

40

A una solución agitada de hexametildisilazano de sodio 1 M (41,1 ml, 41,10 mmol) se añadió una solución agitada del producto de la etapa previa (10 g, 41,10 mmol) en THF seco (80 ml) a -78 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se añadió gota a gota una solución de N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (15,4 g, 43,16 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante otras 2 h. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (2 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el intermedio del título (3,5 g, 23 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5,73 (m, 1H), 5,00~5,07 (m, 1H), 4,24~4,39 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,42~1,47 (m, 9H).

45

(e) 1-*tert*-butil éster 2-metil éster del ácido (S)-4-metil-2,5-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

A una solución del producto de la etapa previa (3,5 g, 9,33 mmol) en dioxano (50 ml) se añadieron ácido metilborónico (1,12 g, 18,66 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,33 ml, 18,66 mmol, 2 M) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,08 g, 0,93 mmol). La mezcla



de reacción se calentó a reflujo durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta la TA, se filtró y el filtrado se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (2 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el intermedio del título (1,4 g, 62 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5,28 ~ 5,35 (m, 1H), 4,86~4,88 (m, 1H), 4,02 ~ 4,15 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,40~1,46 (m, 9H).

5

(f) 1-*tert*-butil éster del ácido (S)-4-metil-2,5-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

A una solución del producto de la etapa previa (1,4 g, 5,80 mmol) en 2:1 de THF:agua (30 ml) se añadió hidróxido de litio ac. (730 mg, 17,4 mmol). La mezcla se agitó a la TA durante una noche en una atmósfera de nitrógeno, se ajustó a pH 2 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el intermedio del título (1,3 g).

10

(g) 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-*tert*-butil éster del ácido (S)-4-metil-2,5-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

A una solución del producto de la etapa previa (1,3 g, 5,72 mmol) en ACN (30 ml) se añadió dietilamina (2,22 g, 17,16 mmol) y 2-bromo-1-(4-bromo-fenil)-etanona (2,38 g, 8,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante 2 h y se diluyó con 1:1 de EtOAc:agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el intermedio del título (2,4 g).

15

(h) *tert*-butil éster del ácido (S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico

A una solución del producto de la etapa previa (2,4 g, 5,66 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió acetato de amonio (8,72 g, 112 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno, se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante una cromatografía en columna (10 %~50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el intermedio del título (1,4 g, 61 % de rendimiento). (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 404,09, 406,09, encontrado 404,1, 406,1.

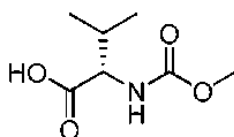
25

30

(i) 4-(4-bromo-fenil)-2-((S)-4-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)-1H-imidazol

A una solución enfriada (0 °C) del producto de la etapa previa (1,4 g, 3,46 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HCl/dioxano (10 ml). La mezcla se agitó a la TA durante 3 h. La mezcla se concentró para dar el intermedio del título (1 g). m/z: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub> 304,04, 306,04 encontrado 304,0, 306,0.

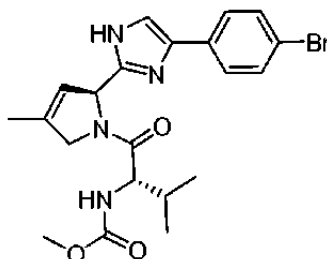
35 Preparación 2: ácido (S)-2-metoxycarbonil-amino-3-metil-butírico



Se añadió cloroformiato de metilo (14,5 ml, 0,188 mol) durante 15 min a una mezcla enfriada (0-6 °C) de ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico (20,0 g, 0,171 mol), NaOH (6,80 g, 0,171 mol) y carbonato de sodio (18,1 g, 0,171 mol) en agua (200 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl acuoso concentrado (30 ml) a la mezcla de reacción para ajustar el pH a ~1. Se formó un sólido, y la mezcla se agitó durante 90 min. La mezcla se filtró y el sólido se secó durante una noche a presión reducida a 40 °C para proporcionar el intermedio del título (27,8 g, 93 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm) 4,87 (s, 2H), 4,05 (d, J = 5,49, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,25~2,05 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,87, 3H), 0,94 (d, J = 6,87, 3H).

45

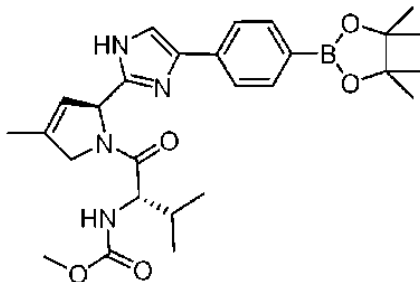
Preparación 3: metil éster del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico



50

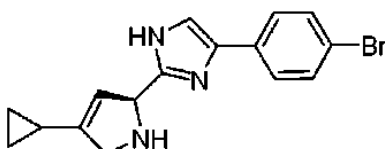
5 A una solución de 4-(4-bromo-fenil)-2-((S)-4-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)-1H-imidazol (1,10 g, 3,62 mmol) en DCM (50 ml) se añadió DIPEA (2,34 g, 18,1 mmol), ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (761 mg, 4,34 mmol) y HATU (1,65 g, 4,34 mmol). La mezcla se agitó a la TA durante una noche, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (10 %~50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto deseado, que se purificó mediante una cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) [fase móvil A: CO<sub>2</sub> supercrítico, fase B: metanol + dietilamina al 0,05 %; caudal: 80 ml/min] para dar el intermedio del título (750 mg, 45 % de rendimiento). m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 461,11, 463,11 encontrado 461,1.

10 Preparación 4: metil éster del ácido [(S)-2-metil-1-((S)-4-metil-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-propil]-carbámico



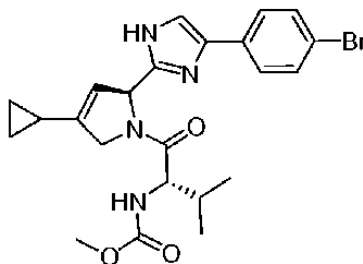
15 A una solución del metil éster del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico (520 mg, 1,13 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió bis(pinacolato) de diboro (430 mg, 1,69 mmol), acetato de potasio (222 mg, 2,26 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (92 mg, 0,113 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno, se filtró, y el filtrado se extrajo con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material resultante se combinó  
20 con el producto de un lote individual preparado a la escala de 1,62 mmol mediante el mismo proceso, y se purificó mediante una cromatografía en columna (20 %~50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el intermedio del título (750 mg, 54 % de rendimiento). m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 509,29 encontrado 509,4. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,70 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 0,87 (m, 6H).

25 Preparación 5: 4-(4-bromo-fenil)-2-((S)-4-ciclopropil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)-1H-imidazol



30 Siguiendo el proceso de la Preparación 1, etapas (e) hasta (i), sustituyendo el ácido ciclopropilborónico por ácido metilborónico en la etapa (e) de la Preparación 1, se preparó el intermedio del título. m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub> 330,05, 332,05 encontrado 330,0, 332,1.

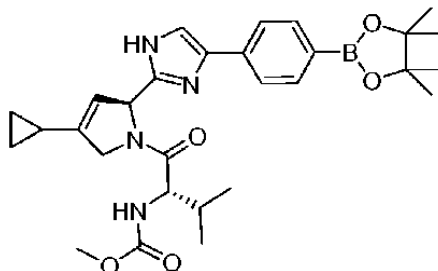
35 Preparación 6: metil éster del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciclopropil-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico



40 A una solución de 4-(4-bromo-fenil)-2-((S)-4-ciclopropil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)-1H-imidazol (1,8 g, 5,45 mmol) en DCM (30 ml) se añadió DIPEA (3,52 g, 27,25 mmol), ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (1,14 g,

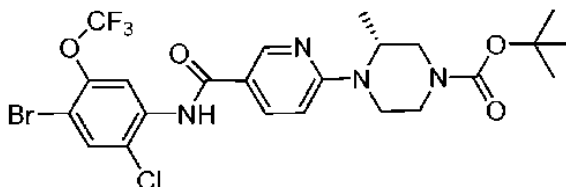
6,54 mmol) y HATU (2,49 g, 6,54 mmol). La mezcla se agitó a la TA durante una noche, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material resultante se combinó con el producto de un lote individual preparado a la escala de 0,61 mmol mediante el mismo proceso, y se purificó mediante una cromatografía en columna (20 %~50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto deseado, que se purificó mediante una separación con una CFS para dar el intermedio del título (800 mg, 30 % de rendimiento). m/z: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 487,13, 489,12 encontrado 487,1.

Preparación 7: metil éster del ácido [(S)-1-((S)-4-ciclopropil-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2,5-dihidropirrol-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



A una solución del metil éster del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciclopropil-2,5-dihidropirrol-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico (800 mg, 1,64 mmol) en dioxano (30 ml) se añadió bis(pinacolato) de diboro (322 mg, 3,28 mmol), acetato de potasio (322 mg, 3,28 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (134 mg, 0,164 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno, se filtró, y el filtrado se extrajo con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material resultante se combinó con el producto de un lote individual preparado a la escala de 1,03 mmol mediante el mismo proceso, y se purificó mediante una cromatografía en columna (20 %~50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el intermedio del título (1,1 g, 77 % de rendimiento). m/z: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 535,30 encontrado 535,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,73 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,37 (s, 12H), 0,91 (m, 6H), 0,80 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Preparación 8: *tert*-butil éster del ácido (R)-4-[5-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico



(a) 4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilamina

A una mezcla de 4-bromo-3-trifluorometoxi-fenilamina (2,0 g, 7,8 mmol) en ACN (60 ml) se añadió lentamente una solución de N-clorosuccinimida (1,0 g, 7,8 mmol) en ACN (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche y se extrajo con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, desde un 100 % de hexanos hasta un 10 % de EtOAc:hexanos) para producir el producto deseado en forma de un aceite de color anaranjado (1,4 g, 64 % de rendimiento).

(b) N-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenil)-6-fluoro-nicotinamida

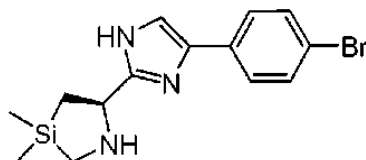
A una solución del producto de la etapa previa (1,2 g, 4,1 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente una solución de cloruro de 2-fluoropiridin-5-carbonilo (0,66 g, 4,1 mmol) en DCM (3 ml) y se añadieron 20 gotas de DMA. La mezcla de reacción se concentró para formar un sólido amarillento (2 g). (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>BrClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 412,92, 414,92 encontrado 413, 415.

(c) *tert*-butil éster del ácido (R)-4-[5-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico

A una mezcla de reacción del producto de la etapa previa (999 mg, 2,42 mmol) en una mezcla de N,N-diisopropil-

etilamina (0,84 ml, 4,83 mmol;) y DMSO (0,86 ml, 12,08 mmol) se añadió el *terc*-butil éster del ácido (R)-3-metil-piperazin-1-carboxílico (726 mg, 3,62 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante una noche y se extrajo con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El aceite de color oscuro se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-40 % de acetato de etilo:hexanos) para producir el intermedio del título en forma de un sólido de color blanco (916 mg, 64 % de rendimiento). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>BrClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 593,07, 595,07 encontrado 595,4.

Preparación 9: (R)-5-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidina



(a) (2R,5R)-2-[(clorometil-dimetil-silanil)-metil]-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidro-pirazina

A una solución de (R)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidro-pirazina (7,0 g, 38 mmol), bis(clorometil) dimetilsilano (6,0 g, 38 mmol) en THF (150 ml) se añadió gota a gota *n*-butil-litio (20 ml, 50 mmol) a entre -65 y -75 °C. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta la TA durante una noche. Se añadió una solución de cloruro de amonio a 0 °C y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (2 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el intermedio del título (5 g, 44 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente RMN <sup>1</sup>H: (MeOD, 400 MHz) δ (ppm): 4,15 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,72 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,08 (m, 4H), 0,75 (m, 3H), 0,26 (s, 6H).

(b) metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(clorometil-dimetil-silanil)-propiónico

A una solución del producto de la etapa previa (2,7 g, 8,8 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió una solución de HCl (7,0 ml). La mezcla se agitó a la TA durante 5 h y se concentró para dar el intermedio del título (1,3 g) en forma de un aceite de color amarillo. (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>Si 210,06 encontrado 210,1.

(c) metil éster del ácido (S)-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-5-carboxílico

A una solución del producto de la etapa previa (1,3 g, 6,2 mmol) y yoduro de sodio (1,3 g, 8,8 mmol) en 1:1 de DCM:THF (100 ml) se añadió DIPEA (3,0 g, 26 mmol) a la TA y la mezcla de reacción se agitó a la TA durante 5 h para proporcionar el intermedio del título. (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>Si 174,09 encontrado 174,1.

(d) 1-*terc*-butil éster 5-metil éster del ácido (S)-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-1,5-dicarboxílico

A una solución del producto de la etapa previa se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,9 g, 8,8 mmol) a la TA. La mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (10:1 de éter de petróleo:EtOAc) para dar el intermedio del título (2,0 g) en forma de un aceite transparente.

(e) 1-*terc*-butil éster del ácido (R)-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-1,5-dicarboxílico

Una solución del producto de la etapa previa (2,0 g, 8,8 mmol) y LiOH · H<sub>2</sub>O (1,6 g, 38,8 mmol) en 1:1 de THF:agua (50 ml) se agitó a la TA durante una noche, se acidificó a pH 3-4 con HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el intermedio del título (1,6 g) en forma de un aceite transparente.

(f) 5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido (R)-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-1,5-dicarboxílico

Una mezcla del producto de la etapa previa (1,6 g, 5,7 mmol), 2-bromo-1-(4-bromo-fenil)-etanona (1,6 g, 5,7 mmol) y carbonato de potasio (2,4 g, 17 mmol) en DCM (100 ml) se agitó a la TA durante 2 h, se lavó con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el intermedio del título (2,5 g, 53 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. (*m/z*): [M + H~Boc]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>3</sub>Si 356,02 encontrado 356,1.

(g) *terc*-butil éster del ácido (R)-5-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-1-carboxílico

Una mezcla del producto de la etapa previa (2,5 g, 5,7 mmol), acetato de amonio (10 g, 0,13 mol) en tolueno

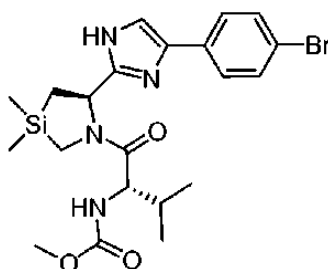
(100 ml) se agitó a 110-130 °C durante una noche, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (8,5 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el intermedio del título (400 mg, 17 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. (*m/z*): [M + H~Boc]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si 436,10, 438,10 encontrado 438,0.

5 RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz) δ (ppm): 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 5,50 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (m, 1H), 0,26 (m, 6H).

(h) (R)-5-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidina

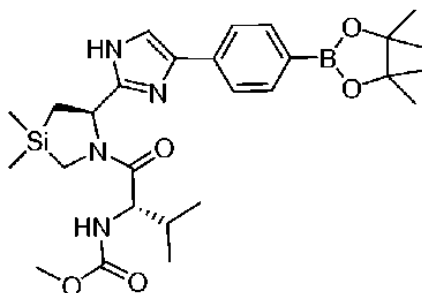
10 Una solución del producto de la etapa previa (400 mg, 0,92 mmol) en HCl/MeOH (30 ml) se agitó a la TA durante 2 h y se concentró para dar el intermedio del título (350 mg) en forma de un sólido de color verde. (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>Si 336,05 encontrado 336,0.

15 Preparación 10: metil éster del ácido ((S)-1-((R)-5-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico



20 Una mezcla de (R)-5-[4-(4-bromo-fenil)-1R-imidazol-2-il]-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidina (350 mg, 0,92 mmol, Preparación 9), ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (170 mg, 0,97 mmol), HATU (400 mg, 1,05 mmol) y DIPEA (700 mg, 5,4 mmol), en DCM (50 ml), se agitó a la TA durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el intermedio del título (300 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pajizo. (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si 493,12 encontrado 493,1.

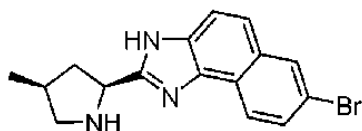
25 Preparación 11: metil éster del ácido [(S)-1-((R)-3,3-dimetil-5-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il]-[1,3]azasilolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



30 Una mezcla del metil éster del ácido ((S)-1-((R)-5-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3,3-dimetil-[1,3] azasilolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico (300 mg, 0,60 mmol, Preparación 10), bis(pinacolato) de diboro (190 mg, 0,75 mmol) y acetato de potasio (200 mg, 2,04 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 mg, 0,04 mmol) en dioxano (100 ml) se desgasificó a vacío y se purgó con nitrógeno varias veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante una noche, se concentró, y el producto en bruto se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (1:1 de EtOAc:éter de petróleo) para dar (130 mg, 40 % de rendimiento) de una mezcla del intermedio del título y el correspondiente ácido borónico en forma de un sólido de color amarillo. (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si 541,29 encontrado 541,3. Ácido borónico: (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si 459,22 encontrado 459,2.

40

Preparación 12: 7-bromo-2-((2S,4S)-4-metil-pirrolidin-2-il)-3H-nafto [1,2-d]imidazol



5 (a) terc-butil éster del ácido (2S,4S)-2-(2-amino-6-bromo-naftalen-1-ilcarbamol)-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico

10 A una solución de 6-bromo-naftalen-1,2-diamina (2,0 g, 8,5 mmol) en DMF (150 ml) se añadió el 1-terc-butil éster del ácido (2S,4S)-4-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (2,14 g, 10,2 mmol), DIPEA (3,29 g, 25,5 mmol) y HATU (4,84 g, 12,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche y se extrajo con EtOAc/H<sub>2</sub>O (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (2:1 de EtOAc:éter de petróleo) para proporcionar el intermedio del título (1,6 g)

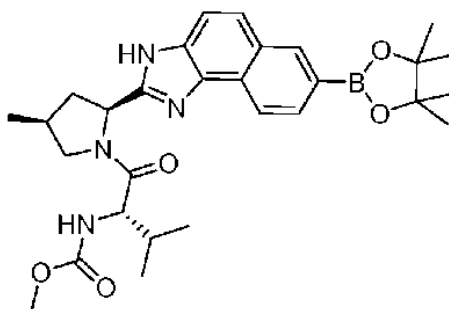
(b) terc-butil éster del ácido (2S,4S)-2-(7-bromo-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico

15 Una solución del producto de la etapa previa (1,6 g, 3,57 mmol) en ácido acético (15 ml) se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h, se ajustó a pH 8-10 con NaOH 1 N, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el intermedio del título (1,5 g). (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 430,11, 432,11 encontrado 432,1.

20 (c) 7-bromo-2-((2S,4S)-4-metil-pirrolidin-2-il)-3H-nafto[1,2-d]imidazol

25 A una solución del producto de la etapa previa (1,5 g, 3,5 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a la TA durante 5 h, se ajustó a pH ~ 10 con NaOH 1 N (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La mezcla de reacción se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el intermedio del título (1,1 g). (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub> 330,05, 332,05 encontrado 330,2, 332,1.

Preparación 13: metil éster del ácido ((S)-2-metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil)-propil)-carbámico



30 (a) metil éster del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-(7-bromo-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico

35 A una solución de 7-bromo-2-((2S,4S)-4-metil-pirrolidin-2-il)-3H-nafto[1,2-d]imidazol (1,05 g, 3,2 mmol; Preparación 12) en DCM (20 ml) se añadió ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (672 mg, 3,84 mmol), DIPEA (825 mg, 6,4 mmol) y HATU (1,82 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante 4 h y se extrajo con DCM (3 x 250 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (1:1 de EtOAc:éter de petróleo) para proporcionar el intermedio del título (1,2 g) (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 487,13, 489,12 encontrado 489,2.

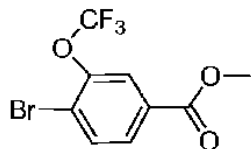
(b) metil éster del ácido ((S)-2-metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil)-propil)-carbámico

45 A una solución del producto de la etapa previa (1,1 g, 2,2 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (838 mg, 3,3 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (161 mg, 0,22 mmol) y acetato de potasio (646 mg, 6,6 mmol) a la TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche y se extrajo con EtOAc/H<sub>2</sub>O (3 x 150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (2:1 de éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (450 mg). (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 535,30 encontrado 535,3. RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400

50

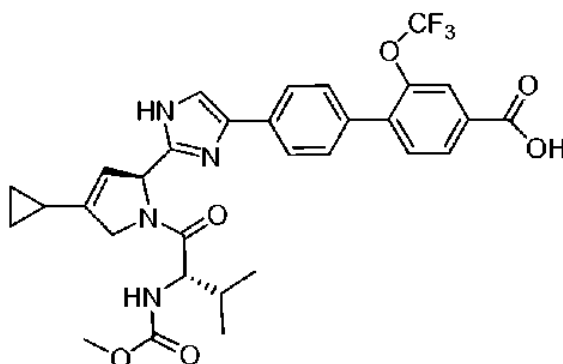
MHz)  $\delta$  (ppm) 0,64 ~ 0,86 (m, 6H), 1,09 (s, 3H), 1,31 (s, 12H), 1,85 ~ 1,90 (m, 2H), 2,20 ~ 2,38 (m, 1H), 2,51 (s, 1H), 3,31 ~ 3,33 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 4,01 ~ 4,07 (m, 1H), 4,11 ~ 4,16 (m, 1H), 5,09 ~ 5,10 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 ~ 7,79 (m, 3H), 8,23 ~ 8,37 (m, 2H), 12,5 ~ 13,55 (d, 1H).

5 Preparación 14: metil éster del ácido 4-bromo-3-trifluorometoxi-benzoico



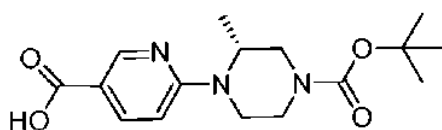
10 Una mezcla del ácido 4-amino-3-(trifluorometoxi) benzoico (504,1 mg, 2,28 mmol), metanol (7,6 ml) y HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (5,7 ml) se agitó a la TA durante el fin de semana, se concentró, se evaporó con EtOAc (3 x 10 ml) y se secó a vacío para dar un sólido de color parduzco. El sólido se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (23 ml) y agua (2,3 ml). A la mezcla de reacción se añadieron bromuro de cobre (II) (595 mg, 2,66 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (0,39 ml, 3,32 mmol), que se calentó a 70 °C durante 1,5 h, se enfrió hasta la TA y se diluyó con EtOAc (70 ml). La  
15 capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite de color parduzco, que se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (24 g gel de sílice, 0-50 % de EtOAc/Hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el intermedio del título (281 mg, 41 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillento.

20 Preparación 15: ácido 4'-{2-[(S)-4-ciclopropil-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il]-1H-imidazol-4-il}-2-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico



25 A una mezcla del metil éster del ácido 4-bromo-3-trifluorometoxi-benzoico (124 mg, 0,42 mmol), el metil éster del ácido [(S)-1-((S)-4-ciclopropil-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2,5-dihidro-  
30 pirrol-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (200 mg, 0,37 mmol; Preparación 7) y carbonato de potasio (233 mg, 1,68 mmol) a la TA se añadió tolueno (0,92 ml) seguido de agua (0,47 ml). La mezcla resultante se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno, y se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (18,5 mg, 0,023 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se tapó y se mantuvo a 100 °C durante una noche, se enfrió hasta la TA y se particionó entre  
EtOAc (10 ml) y agua (2 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un  
35 aceite de color parduzco que se disolvió en una mezcla de metanol (3,8 ml) y agua (2 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (95 mg, 2,27 mmol) a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en 1:1 de ácido acético:agua (6 ml), se filtró y se purificó mediante una HPLC en fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar la sal del TFA del intermedio del título (140 mg, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 613,22 encontrado 613,6.

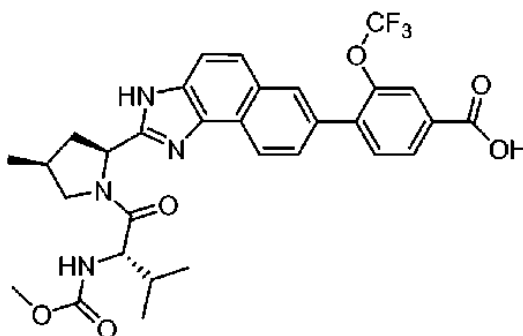
Preparación 16: *tert*-butil éster del ácido (R)-4-(5-carboxi-piridin-2-il)-3-metil-piperazin-1-carboxílico



40 Una mezcla del ácido 6-fluoronicotínico (150 g, 1,063 mol) y el *tert*-butil éster del ácido (R)-3-metil-piperazin-1-carboxílico (234,2 g, 1,169 mol) en tetrahidrofurano (1,75 l) se enfrió hasta -40 °C, y después se añadió lentamente

cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (1,196 l, 2,39 mol) manteniendo la temperatura por debajo de -20 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la TA, se agitó a la TA durante 4 h y después se añadieron HCl 1 N (1,75 l) y agua (1,175 l). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (4 l). La fase orgánica se evaporó para proporcionar un sólido en bruto (534 g). Al sólido en bruto se añadió acetona (2 l) y agua (200 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 50 °C y después se añadió lentamente agua (2,8 l). Se añadieron los cristales de siembra de un análisis anterior a una escala más pequeña después de ~ 1 l de agua. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C durante 3 h, se agitó a 20 °C durante una noche y se filtró. El sólido se lavó con 2:3 de acetona:agua (2 x 500 ml) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (329 g, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. Método A de HPLC: tiempo de retención 9,73 min.

Preparación 17: ácido 4-{2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxycarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metil-pirrolidin-2-il]-3H-naft[1,2-d]imidazol-7-il}-3-trifluorometoxi-benzoico



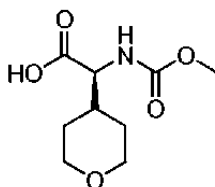
(a) metil éster del ácido 4-{2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxycarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metil-pirrolidin-2-il]-3H-naft[1,2-d]imidazol-7-il}-3-trifluorometoxi-benzoico

Una solución del metil éster del ácido ((S)-2-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil]-propil)-carbámico (250 mg, 0,48 mmol; Preparación 13), el metil éster del ácido 4-bromo-3-trifluorometoxi-benzoico (140 mg, 0,47 mmol) y carbonato de potasio (323 mg, 2,34 mmol) en tolueno (2 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, después se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20,5 mg, 0,029 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano desde un 20 hasta un 100 %) para dar el intermedio del título (284 mg, 97 % de rendimiento). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 627,24 encontrado 627,3.

(b) ácido 4-{2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxycarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metil-pirrolidin-2-il]-3H-naft[1,2-d]imidazol-7-il}-3-trifluorometoxi-benzoico

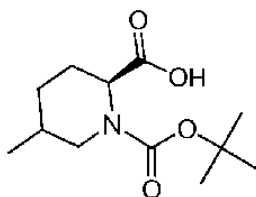
Una solución del producto de la etapa previa en metanol (10 ml) se agitó con hidróxido de litio (112 mg, 2,34 mmol) en agua (2 ml) a 65 °C durante 2 h, se concentró, se disolvió en 1:1 de ácido acético:agua (5 ml), se filtró y se purificó mediante una HPLC en fase inversa para proporcionar la sal del TFA del intermedio del título (273 mg, 80 % de rendimiento). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 613,22 encontrado 613,2.

Preparación 18: ácido (S)-metoxycarbonilamino-(tetrahydro-piran-4-il)-acético



Una solución del ácido (S)-amino-(tetrahydro-piran-4-il)-acético (1 g, 6,28 mmol) en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (12,32 ml, 125,6 mmol) se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos, se añadió gota a gota clorofornio de metilo (0,97 ml, 12,56 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 1. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se secaron durante una noche a vacío para dar el intermedio del título (1,36 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido pegajoso de color blanco. (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> 218,10 encontrado 218,3.



Preparación 19: 1-*terc*-butil éster del ácido (S)-5-metil-piperidin-1,2-dicarboxílico(a) ácido (S)-6-oxo-piperidin-2-carboxílico

5 Una mezcla de ácido (S)-2-amino-hexanodioico (50 g, 310,25 mmol), ácido acético (100 ml) y agua (400 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. El aminoácido de partida sin modificar se eliminó mediante una filtración (24 g) y el filtrado se evaporó, se disolvió en agua caliente (50 ml) y después se enfrió. Se formó un precipitado cristalino que se filtró para proporcionar el intermedio del título (20 g, 45 % de rendimiento).

(b) etil éster del ácido (S)-6-oxo-piperidin-2-carboxílico

10 A una mezcla del producto de la etapa previa (8,4 g, 58,68 mol) en etanol seco (200 ml) se añadió cloruro de tionilo (69,81 g, 586,8 mol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche y después se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con bicarbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio del título (6 g). (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> 172,09 encontrado 172,1.

(c) 1-*terc*-butil éster 2-etil éster del ácido (S)-6-oxo-piperidin-1,2-dicarboxílico

20 A una mezcla del etil éster del ácido (S)-6-oxo-piperidin-2-carboxílico (12 g, 70,10 mmol) en ACN seco (100 ml) se añadió lentamente 4-dimetilaminopiridina (25,69 g, 210,30 mmol) y seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (30,6 g, 140,20 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche y se filtró. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (3:1 de éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (13 g, 68 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,70~4,60 (m, 1H), 4,26~4,17 (m, 2H), 2,63~2,53 (m, 1H), 2,51~2,45 (m, 1H), 2,20~2,12 (m, 1H), 2,08~1,96 (m, 1H), 1,80~1,70 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,30~1,25 (m, 3H).

(d) 1-*terc*-butil éster 2-etil éster del ácido (S)-5-metil-6-oxo-piperidin-1,2-dicarboxílico

30 Al producto de la etapa previa (5 g, 18,43 mmol) en tolueno seco (100 ml) se añadió bis(trimetilsilil) amida de litio 1 M (21 ml) en THF (21 mmol) a -78 °C. Después de 1 h, se añadió gota a gota sulfonato de metil trifluorometano (3,63 g, 22,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2,5 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se dejó calentar hasta la TA. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1:3 de EtOAc:éter de petróleo) para dar el intermedio del título (3,8 g, 72 % de rendimiento). (m/z): [M~Boc + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> 186,16 encontrado 186,1.

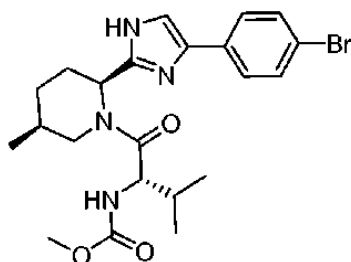
(e) 1-*terc*-butil éster 2-etil éster del ácido (S)-5-metil-piperidin-1,2-dicarboxílico

40 A una solución del 1-*terc*-butil éster 2-etil éster del ácido (S)-5-metil-6-oxo-piperidin-1,2-dicarboxílico (10 g, 35 mmol) en THF (150 ml) se añadió un complejo de borano y dimetilsulfuro (49 ml, 49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, y después se agitó a 40 °C durante 3 h. Se añadió metanol y la mezcla de reacción se concentró, se lavó con HCl 1 M, y se extrajo con EtOAc/agua para dar la capa oleosa, que se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (20:1 de éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (2 g, 21 % de rendimiento). (m/z): [M~100 + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> 172,18 encontrado 172,2.

(f) 1-*terc*-butil éster del ácido (S)-5-metil-piperidin-1,2-dicarboxílico

50 A una solución del 1-*terc*-butil éster 2-etil éster del ácido (S)-5-metil-piperidin-1,2-dicarboxílico (1,4 g, 5,16 mmol) en metanol (15 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (650 mg, 15,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche y se concentró para dar el residuo, que se extrajo con EtOAc/agua. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc para dar la capa orgánica, que se secó y se concentró para dar el producto en bruto.

Preparación 20: metil éster del ácido ((S)-1-((2S,5S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metil-piperidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico



5

(a) 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido (S)-5-metil-piperidin-1,2-dicarboxílico

A una mezcla del 1-*terc*-butil éster del ácido (S)-5-metil-piperidin-1,2-dicarboxílico (1,8 g, 7,4 mmol) y 2-bromo-1-(4-bromofenil) etanona (2,47 g, 8,88 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió DIPEA (2,87 g, 22,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche, se concentró, se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (3:1 de éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (1,5 g). (m/z): [M + H~Boc]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>5</sub> 340,10, 342,10, encontrado 340,1, 342,1.

10

(b) *terc*-butil éster del ácido (2S,5S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metil-piperidin-1-carboxílico

15

Una mezcla del 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido (S)-5-metil-piperidin-1,2-dicarboxílico (2,4 g, 5,45 mmol) y acetato de amonio (8,4 g, 109 mmol) en tolueno (60 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/agua para dar la capa oleosa, que se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (1:1 de éter de petróleo: EtOAc) para proporcionar el producto (1,3 g) que se purificó mediante una cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) [fase móvil A: CO<sub>2</sub> supercrítico, fase B: etanol + NH<sub>4</sub>OH al 0,05 %; 70:30 de A:B; caudal de 60 ml/min] para proporcionar el intermedio del título (0,4 g, 20 % de rendimiento) y el isómero trans (0,26 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ (ppm) (d, 3H, J = 2,4 Hz), 1,44 (s, 9h), 1,50~1,60 (m, 2H), 1,70~1,90 (m, 1H), 1,28 (s, 4H), 2,40~2,70 (m, 2H), 3,70~4,18 (m, 1H), 5,44 (s, 1h), 7,47 (d, J = 2 Hz, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,77 (d, 2 H, J = 2 Hz)

20

25

(c) (2S,5S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metil-piperidina

Una mezcla del producto de la etapa previa (400 mg, 0,95 mmol) y HCl 4 M en dioxano (10 ml) se agitó a la TA durante 3 h y se concentró para dar el intermedio del título (300 mg).

30

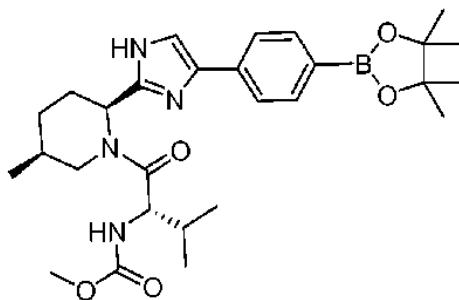
(d) metil éster del ácido ((S)-1-((2S,5S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metil-piperidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico

Una mezcla de 2S,5S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metilpiperidina (400 mg, 1,25 mmol) y ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (219 mg, 1,25 mmol), HATU (475 mg, 1,25 mmol) y DIPEA (485 mg, 3,75 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a la TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante una cromatografía en capa fina (1:1 de éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (550 mg, 92 % de rendimiento). (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 476,13, 478,13, encontrado 478,7.

35

Preparación 21: metil éster del ácido [(S)-2-metil-1-((2S,5S)-5-metil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carbonil)-propil]-carbámico

40



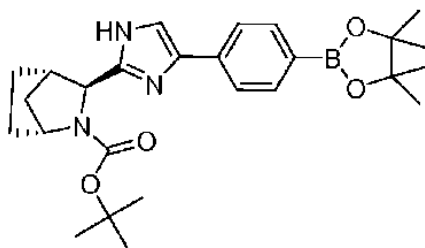
Una mezcla del metil éster del ácido ((S)-1-((2S,5S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metil-piperidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico (850 mg, 1,78 mmol) y bis(pinacolato) de diboro (452 mg, 1,78 mmol), acetato de

45

potasio (350 mg, 3,56 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (170 mg) en dioxano (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (1:1 de éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (220 mg, 24 % de rendimiento).

(m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 524,31, encontrado 525. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ (ppm) 0,70~0,90 (m, 4H), 0,97~1,03 (m, 5H), 1,28 (s, 4H), 1,30~1,60 (m, 2H), 1,80~2,10 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,61 (s, 2 H), 4,20 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 4,50 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,53 (s, 1 H), 7,45~7,57 (m, 2 H), 7,60~7,78 (m, 3H).

Preparación 22: *tert*-butil éster del ácido (1R,3S,4S)-3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico



(a) etil éster del ácido (1S,3S,4R)-2-((R)-1-fenil-etil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxílico

A una solución de (R)-1-fenil-etilamina (59 g, 0,49 mmol) disuelta en tolueno (500 ml) se añadió sulfato de sodio (173 g, 1,22 mmol) seguido del etil éster del ácido oxo-acético (134 g, 0,49 mmol, 50 % en tolueno) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a la TA durante 1 h. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el etil éster del ácido ((R)-1-fenil-etilimino)-acético, que se disolvió en DMF (300 ml) a la TA. Se añadió gota a gota TFA (56 g, 0,49 mmol) a la TA, seguido después de 10 min por ciclopenta-1,3-dieno (65 g, 0,98 mmol) y agua (0,25 ml). La mezcla se agitó a la TA durante una noche, se concentró a vacío y el residuo se vertió en una solución acuosa al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (500 ml). La solución se ajustó a pH 8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se purificaron mediante una cromatografía en gel de sílice (30:1~15:1 de éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (35 g, 26 % de rendimiento), en forma de un aceite incoloro. (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> 272,16 encontrado 272,2.

(b) etil éster del ácido (1R,3S,4S)-2-((R)-1-fenil-etil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico

Una mezcla del producto de la etapa previa (6 g, 22,11 mmol) y Pd/C (0,6 g) en EtOH (300 ml) se agitó a la TA bajo H<sub>2</sub> (30 psi) durante una noche. La mezcla se filtró y al filtrado se añadió 1 ml de HCl conc. La solución se concentró a vacío para proporcionar el intermedio del título (6 g, 100 %), en forma de un sólido de color blanco. (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> 274,17 encontrado 274,2.

(c) 2-*tert*-butil éster del ácido (1R,3S,4S)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxílico

Una mezcla del producto de la etapa previa (1 g, 3,66 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 mg, 1 % de H<sub>2</sub>O en metanol (50 ml) se agitó a 40 °C bajo hidrógeno (50 psi) durante una noche, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el etil éster del ácido (1R,3S,4S)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico (0,6 g, 100 %), en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se mezcló con HCl concentrado acuoso (10 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar el ácido (1R,3S,4S)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico (0,5 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Una mezcla del sólido de color amarillo pálido (0,5 g), NaOH (0,44 g, 11,01 mmol), THF (20 ml) y agua (4 ml) se agitó a la TA durante 0,5 h y después se añadió gota a gota dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,8 g, 3,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche. El THF se eliminó a presión reducida y se añadió agua (20 ml). La solución se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 5 con HCl 3 M y se liofilizó. El sólido se disolvió en 1:8 de metanol:DCM (30 ml) y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el intermedio del título (220 mg), en forma de un sólido de color blanco. (m/z): [M + H-tBu]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> 186,07 encontrado 186,1.

(d) 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 2-*tert*-butil éster del ácido (1R,3S,4S)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxílico

Una mezcla del compuesto 2-*tert*-butil éster del ácido (1R,3S,4S)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxílico (3 g, 12,43 mmol), 2-bromo-1-(4-bromofenil) etanona (3,80 g, 12,43 mmol) y carbonato de cesio (12,15 g, 37,30 mmol) en ACN (500 ml) se agitó a la TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (20:1~5:1 de éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (3 g, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color

blanco. (m/z): [M + H-tBu]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>5</sub> 382,02, 384,02 encontrado 381,9.

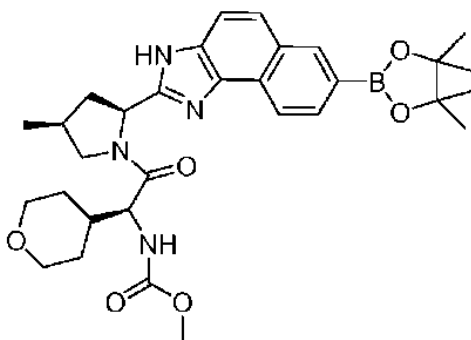
(e) terc-butil éster del ácido (1R,3S,4S)-3-[4-(4-bromofeni)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico

5 Una mezcla del producto de la etapa previa (3 g, 5,57 mmol) y acetato de amonio (4,29 g, 55,73 mmol) en tolueno (500 ml) se agitó a 100 °C durante una noche, se concentró a vacío, se disolvió en DCM (500 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a vacío y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (20:1~5:1 de éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (1,6 g, 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 418,11, 420,11 encontrado 418,1.

(f) terc-butil éster del ácido (1R,3S,4S)-3-[5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo [2.2.1]heptan-2-carboxílico

15 Una mezcla del producto de la etapa previa (1,50 g, 3,59 mmol), bis(pinacolato) de diboro (1,00 g, 3,94 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (150 mg, 10,76 mmol) y acetato de potasio (1,06 g, 10,76 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno, se concentró a vacío y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (10:1~5:1 de éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (500 mg, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 466,28 encontrado 466,4. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 1,18 (s, 6 H), 1,23 (s, 2 H), 1,25 (s, 4 H), 1,34 (s, 9 H), 1,36~1,41 (m, 1 H), 1,58~1,65 (m, 1 H), 1,65~1,78 (m, 2 H), 1,79~1,97 (m, 2 H), 2,55~2,70 (m, 1 H), 4,22~4,35 (m, 1 H), 4,45 (d, J = 12,57 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 12,35 Hz, 1 H), 7,56~7,84 (m, 4 H).

25 Preparación 23: metil éster del ácido [(S)-2-((2S,4S)-4-metil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-piran-4-il)-etil]-carbámico



(a) 7-bromo-2-((2S,4S)-4-metil-pirrolidin-2-il)-3Hnaft[1,2-d]imidazol

30 Una mezcla del *terc*-butil éster del ácido (2S,4S)-2-(7-bromo-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico (300 mg, 0,70 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h, se concentró, se disolvió en EtOAc y se evaporó con EtOAc (2 x) para proporcionar la sal del HCl del intermedio del título en forma de un sólido de color amarillo. (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub> 330,05, 332,05 encontrado 331,9.

(b) metil éster del ácido [(S)-2-((2S,4S)-2-(7-bromo-3H-naft[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-carbámico

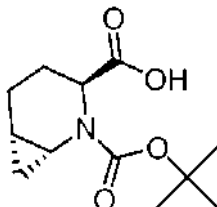
40 El sólido de color amarillo de la etapa previa se disolvió en DMF (5 ml) y se añadió DIPEA (0,61 ml, 3,5 mmol). Se añadió una solución de ácido (S)-metoxicarbonilamino-(tetrahydro-piran-4-il)-acético (189 mg, 0,87 mmol) y HATU (331 mg, 0,871 mmol) disuelto en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante 1 h, se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (300 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc:hexanos) para producir el intermedio del título (344 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido levemente coloreado. (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 529,14, 531,14 encontrado 529,1.

(c) metil éster del ácido [(S)-2-((2S,4S)-4-metil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3Hnafto[1,2-d]imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-piran-4-il)-etil]-carbámico

50 Se mezclaron el producto de la etapa previa (344 mg, 0,65 mmol), bis(pinacolato) de diboro (250 mg, 0,97 mmol) y acetato de potasio (96 mg, 0,97 mmol) con 1,4-dioxano (2,2 ml). La suspensión resultante se roció bajo nitrógeno antes de añadir Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 mg, 0,032 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche, se enfrió hasta la TA y se filtró a través de almohadillas apiladas de gel de sílice atop Celite®. La almohadilla

se lavó con EtOAc (180 ml). El filtrado se concentró para dar un aceite de color negro que se cargó en una columna desechable de gel de sílice de 12 g de oro con DCM (eluyendo con un 0-100 % de EtOAc:hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el intermedio del título (256 mg) en forma de una espuma amarillenta. ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para el correspondiente ácido borónico  $C_{25}H_{31}BN_4O_6$  495,231 encontrado 495,0.

Preparación 24: 2-*terc*-butil éster del ácido (1*R*,3*S*,6*S*)-2-aza-biciclo[4.1.0]heptan-2,3-dicarboxílico



(b) (S)-6-hidroximetil-piperidin-2-ona

A una solución del ácido (S)-6-oxopiperidin-2-carboxílico (17 g, 120 mmol) en metanol (200 ml) se añadió cloruro de tionilo (87 ml, 1,2 mol) y la mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche, se concentró, se combinó con el producto de una preparación similar, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar el (S)-metil 6-oxopiperidin-2-carboxilato en bruto (36,5 g).

A una solución del producto de la etapa previa (18,5 g, 117,7 mmol) en etanol (200 ml) se añadió borhidruro de sodio (6,7 g, 176,6 mmol) durante 30 min a la TA y la mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche. Se añadió ácido acético (17 ml); la solución se concentró y el residuo se combinó con el producto de una preparación similar y se disolvió en DCM, se secó sobre bicarbonato de potasio, se filtró y el filtrado se evaporó para dar el intermedio del título (30 g).

(c) (S)-6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)piperidin-2-ona

A una mezcla del producto de la etapa previa (30 g, 232,3 mmol) en DCM (300 ml) se añadió DIPEA (90 g, 696,6 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2,84 g, 23,2 mmol) y cloruro de *terc*-butildifenilsililo (95,7 g, 349,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche y después se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporaron y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 50-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el intermedio del título (5 g).

(d) 2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-oxopiperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

El producto de la etapa previa (24,3 g, 66,4 mmol) se disolvió en  $\text{Boc}_2\text{O}$  (72,4 g, 332 mmol) y se añadió 4-dimetilaminopiridina (810 mg, 66,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante una noche, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el intermedio del título (28 g).

(g) 2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (2*S*)-*terc*-butilo

A una solución del producto de la etapa previa (14 g, 30 mmol) en tolueno enfriado a -50 °C se añadió trietilborhidruro de litio 1 M (36 ml) en THF (36 mmol) gota a gota durante 15 min y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a entre -50 y -45 °C se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C. Se añadió peróxido de hidrógeno (1 ml); la mezcla de reacción se agitó durante 20 min; se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el intermedio del título (10 g). ( $m/z$ ):  $[M-100 + H]^+$  calculado para  $C_{14}H_{23}NO_5$  186,16 encontrado 186,1.

(h) 2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-metoxipiperidin-1-carboxilato de ((2*S*)-*terc*-butilo

A una solución enfriada en hielo de 2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (2*S*)-*terc*-butilo (2 g, 4,3 mmol) en metanol (20 ml) se añadió *p*-toluensulfonato de piridinio (108 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la TA y se agitó durante una noche. Se añadió trietilamina (87 mg, 0,86 mmol), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 0-15 % de EtOAc en éter de petróleo) y se combinó con el producto de tres análisis similares para

proporcionar el intermedio del título (3,5 g).

(i) 2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

5 Una mezcla de 2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-metoxipiperidin-1-carboxilato de ((2*S*)-*terc*-butilo (9 g, 18,6 mmol) y cloruro de amonio (150 mg, 2,8 mmol) se calentó a 150 °C a presión reducida (50 mbar) durante 2 h, se enfrió hasta la TA y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el intermedio del título (7,2 g).

10 (j) 3-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxilato de (1*R*,3*S*,6*S*)-*terc*-butilo

15 A una solución enfriada en hielo de 2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (3,6 g, 8,0 mmol) en DCM (40 ml) se añadió una solución 1 M de dietilcinc (9,0 ml) seguido de diyodometano (3,2 g, 12,0 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, se calentó hasta la TA y se agitó durante 3 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida, se purificaron mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 0-15 % de EtOAc en éter de petróleo) y se combinaron con el producto de un análisis similar para proporcionar el intermedio del título (4,5 g) en forma de un líquido gomoso incoloro.

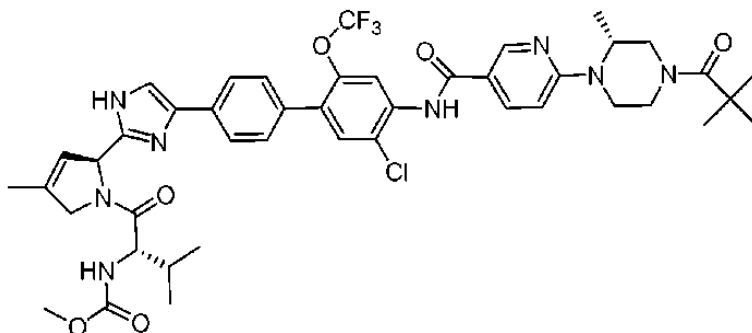
20 (k) 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxilato de (1*R*,3*S*,6*S*)-*terc*-butilo

25 A una solución enfriada en hielo del producto de la etapa previa (4,5 g, 9,7 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (4,0 g, 19,4 mmol). La solución de reacción se calentó a la TA, se agitó durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 0-10 % de metanol en DCM) para dar el intermedio del título (2,0 g).

30 (l) 2-*terc*-butil éster del ácido (1*R*,3*S*,6*S*)-2-aza-bicyclo[4.1.0]heptan-2,3-dicarboxílico

35 A una solución de peryodato de sodio (15,5 g, 72,6 mmol) en agua (80 ml) se añadió una solución de 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxilato de (1*R*,3*S*,6*S*)-*terc*-butilo (5,5 g, 24,2 mmol) en ACN (60 ml) y tetracloruro de carbono (60 ml). Inmediatamente se añadió cloruro de rutenio (III) (246 mg, 1,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 75 min a la TA, se diluyó con agua (80 ml), se filtró, y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto (4,75 g) en forma de un sólido de color carbón claro. El producto en bruto se disolvió en EtOAc (20 ml) con calentamiento y se dejó reposar a la TA con siembra. Después de aproximadamente 15 min se observó la rápida formación de un cristal. Aproximadamente 1 h después se añadió hexano (10 ml) y la mezcla se enfrió durante una noche, se filtró, se lavó con 2:1 de hexanos:EtOAc enfriado en agua helada (50 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar el intermedio del título (1,9 g) ([α]<sub>D</sub> = -135,2). Las aguas madres se recrystalizaron para proporcionar producto adicional (300 mg) ([α]<sub>D</sub> = -142,6). RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 4,1 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,30 (m, 3H), 1,17 (m, 9H), 0,96 (m, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,0 (m, 1H)

45 Ejemplo 1: metil éster del ácido [(*S*)-1-((*S*)-2-[4-[5'-cloro-4'-({6-[(*R*)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1*H*-imidazol-2-il]-4-metil-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



50 (a) *terc*-butil éster del ácido (*R*)-4-[5-(5-cloro-2-trifluorometoxi-4'-{2-[(*S*)-1-((5)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-il]-1*H*-imidazol-4-il]-bifenil-4-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico

A una solución del metil éster del ácido [(*S*)-2-metil-1-((*S*)-4-metil-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-propil]-carbámico (100 mg, 0,20 mmol, Preparación 4) y el *terc*-

butil éster del ácido (R)-4-[5-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piridin-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxílico (110 mg, 0,19 mmol) disuelto en tolueno (1,18 ml) y agua (0,43 ml), se añadió carbonato de potasio (127 mg, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se roció en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min y se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13,55 mg, 0,017 mmol) y la mezcla de reacción se roció con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante una noche, se enfrió hasta la TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera para producir un sólido de color oscuro, que se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, EtOAc/hexanos desde un 40 hasta un 100 %) para producir el intermedio del título (51 mg, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento. (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub> 895,34 encontrado 895,3.

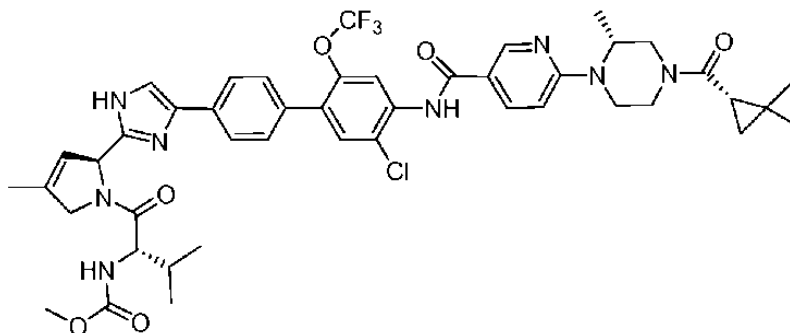
10 (b) metil éster del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(5'-cloro-4'-[[6-((R)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico

El producto de la etapa previa se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,92 ml) y HCl (0,28 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la TA durante 1 h, se concentró y se evaporó con acetato de etilo (2 x) para producir la sal de tri-HCl del intermedio del título (56 mg, 34 % de rendimiento). (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> 795,29 encontrado 795,3.

20 (c) metil éster del ácido [(S)-1-((S)-2-[4-[5'-cloro-4'-[[6-((R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il]-4-metil-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

El producto de la etapa previa (10 mg, 0,011 mmol) se disolvió en DMA (1 ml) y después se añadió DIPEA (9,63 µl, 0,055 mmol), seguido de cloruro de 2,2-dimetilpropionilo (1,33 mg, 0,011 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche, se concentró mediante una evaporación rotatoria, se disolvió en 1:1 de ácido acético:agua (1,5 ml) y se purificó mediante una HPLC en fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (7 mg, 60 % de rendimiento). (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> 879,35 encontrado 879,8.

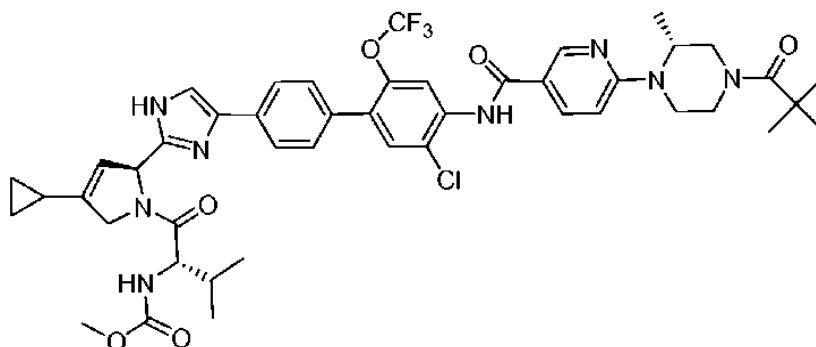
30 Ejemplo 2: metil éster del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(5'-cloro-4'-[[6-((R)-4-(S)-2,2-dimetilciclopropanocarbonil-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico



35 A una solución 0,5 M del ácido (S)-(+)-2,2-dimetilciclopropano carboxílico en DMA (26,5 µl, 0,013 mmol) en DMA (1 ml) se añadió HATU (5,04 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante 20 min y después se añadió el producto de la etapa (b) del Ejemplo 1 (10 mg, 0,011 mmol) seguido de DIPEA (9,63 µl, 0,055 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche, se concentró mediante una evaporación rotatoria, se disolvió en 1:1 de ácido acético:agua (1,5 ml) y se purificó mediante una HPLC en fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (7 mg, 55 % de rendimiento). (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> 891,35 encontrado 891,8.

Seguendo los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2, se usó el intermedio de la Preparación 7 para preparar los compuestos de los Ejemplos 3 y 4.

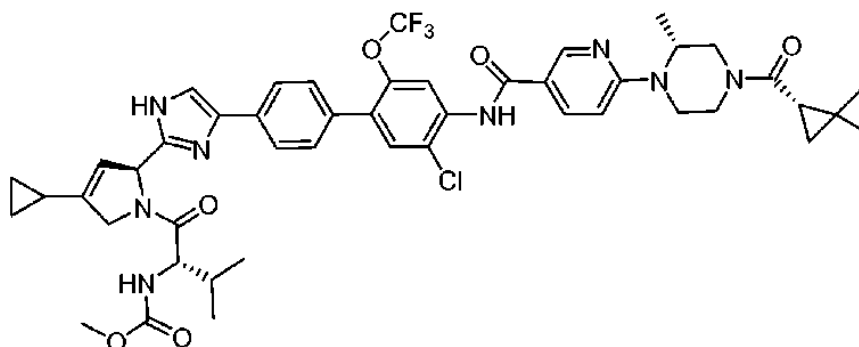
45 Ejemplo 3: metil éster del ácido [(S)-1-((S)-2-[4-[5'-cloro-4'-[[6-((R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il]-4-ciclopropil-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



(escala de 0,011 mmol, 7 mg, 59 % de rendimiento) ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{46}H_{52}ClF_3N_8O_6$  905,37 encontrado 905,8.

5

Ejemplo 4: metil éster del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(5'-cloro-4'-[[6-((R)-4-(S)-2,2-dimetilciclopropanocarbonil-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-ciclopropil-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico

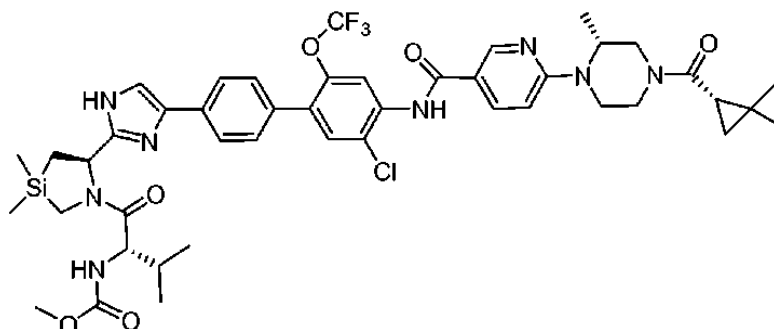


10

(escala de 0,011 mmol, 7 mg, 59 % de rendimiento) ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{47}H_{52}ClF_3N_8O_6$  917,37 encontrado 917,8.

15

Ejemplo 5: metil éster del ácido ((S)-1-((R)-5-[4-(5'-cloro-4'-[[6-((R)-4-(S)-2,2-dimetilciclopropanocarbonil-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico



20

(a) terc-butil éster del ácido (R)-4-[5-(5-cloro-4'-[2-((R)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-5-il]-1H-imidazol-4-il)-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil]-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico

25

A una solución del metil éster del ácido [[[S)-1-((R)-3,3-dimetil-5-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1R-imidazol-2-il]-[1,3]azasilolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (51,6 mg, 0,096 mmol; Preparación 11) y el *terc*-butil éster del ácido (R)-4-[5-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico (56,7 mg, 0,096 mmol) disuelto en tolueno (0,61 ml) y agua (0,24 ml), se añadió carbonato de potasio (66,0 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se roció en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min y se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,02 mg, 0,009 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante una noche, se enfrió hasta la TA, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera para producir un



aceite de color oscuro. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, desde un 0 % hasta un 100 % de EtOAc/hexano) para producir el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillento (23 mg; 26 % de rendimiento) ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{44}H_{54}ClF_3N_8O_7Si$  927,35 encontrado 927,4.

- 5 (b) metil éster del ácido ((S)-1-((R)-5-[4-(5'-cloro-4'-[6-((R)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico

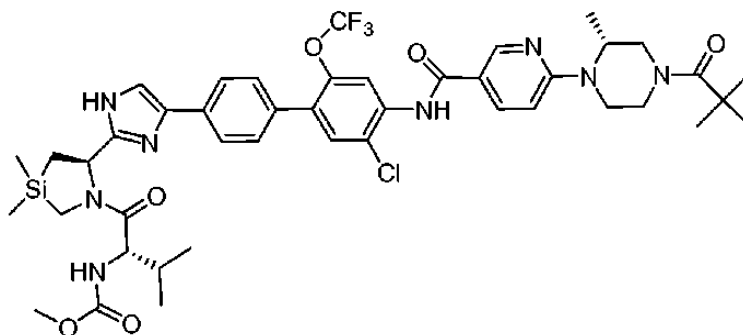
El producto de la etapa previa se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,47 ml, 1,91 mmol) y HCl (0,17 ml) y se agitó a la TA durante 1 h, se concentró, y se evaporó con acetato de etilo (2 x) para producir la sal de tri-HCl del intermedio del título. ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{39}H_{46}ClF_3N_8O_5Si$  827,30 encontrado 827,3.

- 15 (c) metil éster del ácido ((S)-1-((R)-5-[4-(5'-cloro-4'-[6-((R)-4-(S)-2,2-dimetilciclopropanocarbonil-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico

A una solución 0,5 M del ácido (S)-(+)-2,2-dimetilciclopropano carboxílico en DMA (30,7  $\mu$ l, 0,015 mmol) disuelto en DMA (1 ml) se añadió HATU (5,84 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante 20 min y después se añadió el producto de la etapa previa (12 mg, 0,013 mmol), seguido de DIPEA (11,2  $\mu$ l, 0,064 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche, se concentró mediante evaporación rotatoria, se disolvió en 1:1 de ácido acético:agua (1,5 ml) y se purificó mediante una HPLC en fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (5 mg, 35 % de rendimiento).

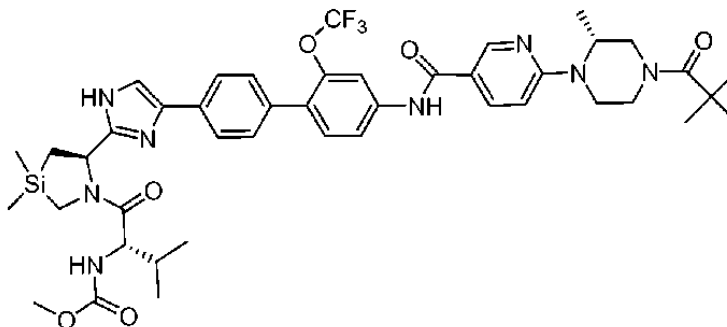
( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{45}H_{54}ClF_3N_8O_6Si$  923,36 encontrado 923,8.

- 25 Ejemplo 6: metil éster del ácido [(S)-1-((R)-5-[4-(5'-cloro-4'-[6-((R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



- 30 El intermedio de la etapa (b) del Ejemplo 5 se hizo reaccionar con cloruro de 2,2-dimetilpropanilo en condiciones convencionales para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (escala de 0,013 mmol, 5 mg, 33 % de rendimiento) ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{44}H_{54}ClF_3N_8O_6Si$  911,36 encontrado 911,8.

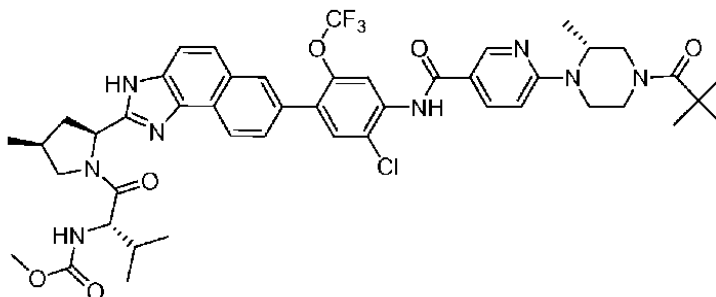
- 35 Ejemplo 7: metil éster del ácido [(S)-1-((R)-5-[4-(4'-[6-((R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



- 40 Mediante un procedimiento análogo al de los Ejemplos 5 y 6, se hizo reaccionar el metil éster del ácido ((S)-1-((R)-5-[4-(4'-[6-((R)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-3,3-dimetil-[1,3]azasilolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico 3 HCl con cloruro de 2,2-dimetilpropanilo para

proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (escala de 0,013 mmol, 6,5 mg, 46 % de rendimiento) (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>44</sub>H<sub>55</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>Si 877,40 encontrado 877,8.

5 Ejemplo 8: metil éster del ácido [(S)-1-((2S,4S)-2-[7-[5-cloro-4-((6-[(R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbonil)-amino]-2-trifluorometoxi-fenil]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



10 (a) terc-butil éster del ácido (R)-4-[5-(2-cloro-4-[2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metil-pirrolidin-2-il]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico

A una solución del *terc*-butil éster del ácido (R)-4-[5-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico (110 mg, 0,19 mmol) y el metil éster del ácido ((S)-2-metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil)-propil)-carbámico (100 mg, 0,19 mmol) disuelto en tolueno (1,19 ml) y agua (0,43 ml), se añadió carbonato de potasio (128 mg, 0,93 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 15 min y se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13,6 mg, 0,017 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno, se calentó a 90 °C durante una noche, se enfrió hasta la TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera para producir un aceite de color oscuro, que se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice, desde un 40 % hasta un 100 % de EtOAc/hexano) para producir el intermedio del título (101 mg; 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> 921,36 encontrado 921,3.

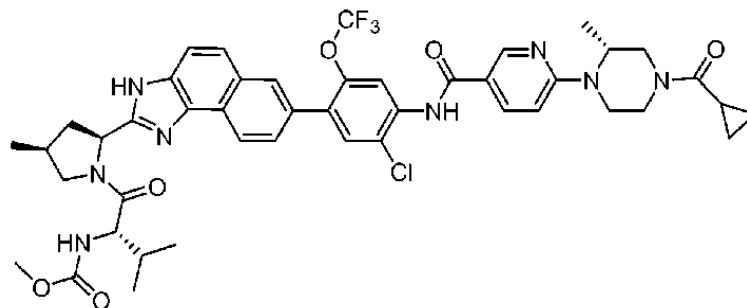
25 (b) metil éster del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[7-(5-cloro-4-[6-((R)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbonil)-amino]-2-trifluorometoxi-fenil]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico

El producto de la etapa previa se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,93 ml) y HCl (0,28 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la TA durante 1 h, se concentró y se evaporó con acetato de etilo (2 x) para producir la sal de tri-HCl del intermedio del título. (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> 821,31 encontrado 821,3.

30 (c) metil éster del ácido [(S)-1-((2S,4S)-2-[7-[5-cloro-4-((6-[(R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbonil)-amino]-2-trifluorometoxi-fenil]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

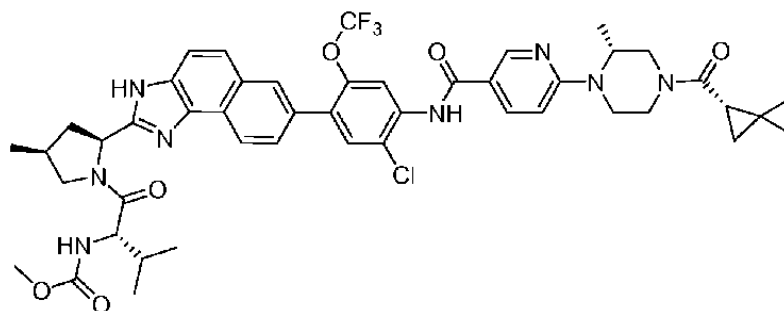
35 El producto de la etapa previa (12,0 mg, 0,013 mmol) se disolvió en DMA (1 ml) y después se añadió DIPEA (11,2 µl, 0,065 mmol), seguido de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (1,6 mg, 0,013 mmol) y se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró mediante una evaporación rotatoria, se disolvió en 1:1 de ácido acético:agua (1,5 ml) y se purificó mediante una HPLC en fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (9,5 mg, 65 % de rendimiento). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> 905,37 encontrado 905,8.

45 Ejemplo 9: metil éster del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[7-(5-cloro-4-[[6-((R)-4-ciclopropanocarbonil-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbonil)-amino]-2-trifluorometoxi-fenil]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico



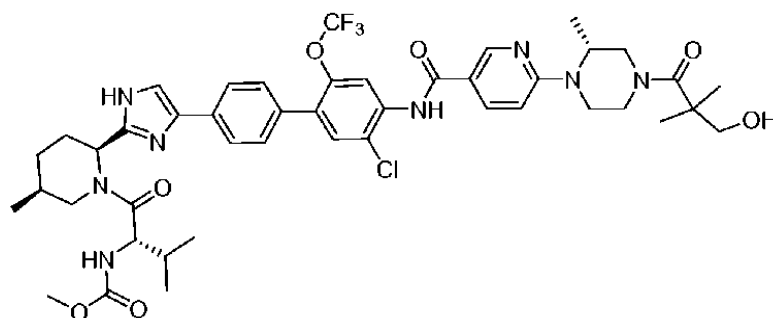
5 El intermedio de la etapa (b) del Ejemplo 7 se hizo reaccionar con cloruro de ciclopropanocarbonilo 0,5 M en DMA para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (escala de 0,013 mmol, 9,6 mg, 67 % de rendimiento) ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{45}H_{48}ClF_3N_8O_6$  889,33 encontrado 889,8.

10 Ejemplo 10: metil éster del ácido [(S)-1-((2S,4S)-2-{7-[5-cloro-4-((6-[(R)-4-((S)-2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbonil)-amino)-2-trifluorometoxi-fenil]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



15 El intermedio de la etapa (b) del Ejemplo 7 se hizo reaccionar con el ácido (S)-(+)-2,2-dimetilciclopropano carboxílico 0,5 M en DMA para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (escala de 0,013 mmol, 9,1 mg, 62 % de rendimiento) ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{47}H_{52}ClF_3N_8O_6$  917,37 encontrado 917,8.

20 Ejemplo 11: metil éster del ácido [(3)-1-((2S,5S)-2-{4-[5'-cloro-4'-((6-[(R)-4-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbonil)-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-5-metil-piperidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



25 (a) terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(5-cloro-4'-{2-[(2S,5S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-metil-piperidin-2-il]-3H-imidazol-4-il]-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico

30 A una solución del metil éster del ácido [(S)-2-metil-1-((2S,5S)-5-metil-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (100 mg, 0,19 mmol) y el *terc*-butil éster del ácido (R)-4-[5-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico (113 mg, 0,19 mmol) disuelto en tolueno (1,22 ml) y agua (0,45 ml), se añadió carbonato de potasio (132 mg, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se roció en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mg, 0,017 mmol) y la mezcla de reacción se roció con nitrógeno, se calentó a 90 °C durante una noche, se enfrió hasta la TA, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla combinada de Celite® y gel de sílice, se aclaró varias

veces con EtOAc y se lavó con agua y salmuera para producir un aceite de color oscuro. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, desde un 40 % hasta un 100 % de EtOAc/hexano) para producir el intermedio del título (48 mg, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento.  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{45}H_{54}ClF_3N_8O_7$  911,38 encontrado 911,3.

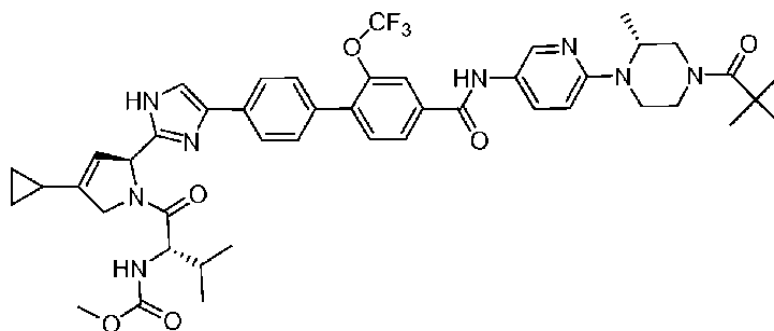
(b) metil éster del ácido ((S)-1-((2S,5S)-2-[4-(5'-cloro-4'-[6-((R)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-5-metilpiperidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

El producto de la etapa previa (48 mg) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,95 ml) y HCl (0,29 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la TA durante 1 h, se concentró, y se evaporó con acetato de etilo (2 x) para producir la sal de tri-HCl del intermedio del título.  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{40}H_{46}ClF_3N_8O_5$  811,32 encontrado 811,3.

(c) metil éster del ácido [(S)-1-((2S,5S)-2-[4-[5'-cloro-4'-((R)-4-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-5-metil-piperidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

A una solución del ácido 2,2-dimetil-3-hidroxi-propiónico (1,5 mg, 0,013 mmol) en DMA (1 ml) se añadió HATU (5,0 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante 20 min y después se añadió el producto de la etapa previa (10 mg, 0,011 mmol), seguido de DIPEA (11,7  $\mu$ l, 0,067 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche, se concentró mediante una evaporación rotatoria, se disolvió en 1:1 de ácido acético:agua (1,5 ml) y se purificó mediante una HPLC en fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (5,3 mg, 53 % de rendimiento). ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{45}H_{54}ClF_3N_8O_7$  911,38 encontrado 911,8.

Ejemplo 12: metil éster del ácido ((S)-1-((S)-4-ciclopropil-2-[4-(4'-[6-((R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilcarbamoil]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico



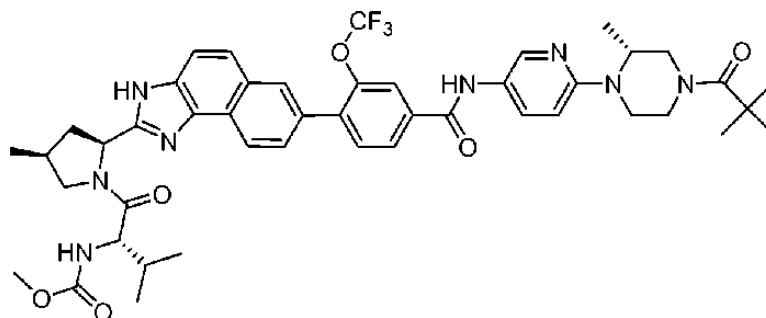
(a) metil éster del ácido ((S)-1-((S)-4-ciclopropil-2-[4-(4'-[6-((R)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilcarbamoil]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

A la mezcla del ácido 4'-[2-((S)-4-ciclopropil-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il]-1H-imidazol-4-il]-2-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico TFA (70 mg, 0,096 mmol; Preparación 15) y HATU (40 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 ml) a la TA se añadieron el *tert*-butil éster del ácido (R)-4-(5-amino-piridin-2-il)-3-metil-piperazin-1-carboxílico (31 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (83,9  $\mu$ l, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante 1 h y se particionó entre EtOAc (5 ml) y agua (2 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite de color rojo parduzco, que se trató con una mezcla de DCM (1,7 ml) y TFA (1,7 ml) a la TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (6 ml), se filtró y se purificó mediante una HPLC en fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar la sal de tri-TFA del intermedio del título (68 mg, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{41}H_{45}F_3N_8O_5$  787,35 encontrado 787.

(b) metil ésteres del ácido ((S)-1-((S)-4-ciclopropil-2-[4-(4'-[6-((R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilcarbamoil]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

A una solución del producto de la etapa previa (11 mg, 0,010 mmol) y DIPEA (8,49  $\mu$ l, 0,049 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (1,20  $\mu$ l, 0,010 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la TA durante una noche, se concentró mediante una evaporación rotatoria, se disolvió en 1:1 de ácido acético:agua (1,5 ml) y se purificó mediante una HPLC en fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (9,4 mg). ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{46}H_{53}F_3N_8O_6$  871,40 encontrado 871,8.

Ejemplo 13: metil éster del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[7-(4-{6-[(R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-ilcarbamoil}-2-trifluorometoxi-fenil)-3H-naft[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico



5 (a) terc-butil éster del ácido (R)-4-[5-(4-{2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metilpirrolidin-2-il]-3H-naft[1,2-d]imidazol-7-il}-3-trifluorometoxi-benzoilamino)-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico

10 Una solución del ácido 4-{2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metil-pirrolidin-2-il]-3H-naft[1,2-d]imidazol-7-il}-3-trifluorometoxi-benzoico TFA (136 mg, 0,19 mmol; Preparación 17) y HATU (86 mg, 0,23 mmol) en DMA (3 ml) se agitó durante 10 min, después se añadieron el *terc*-butil éster del ácido (R)-4-(5-amino-piridin-2-il)-3-metil-piperazin-1-carboxílico (55 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (98  $\mu$ l, 0,56 mmol). La mezcla resultante se agitó a la TA durante 1 h, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano desde un 20 hasta un 100 %) para dar el intermedio del título (158 mg, 95 % de rendimiento). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>46</sub>H<sub>53</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub> 887,40 encontrado 887,4.

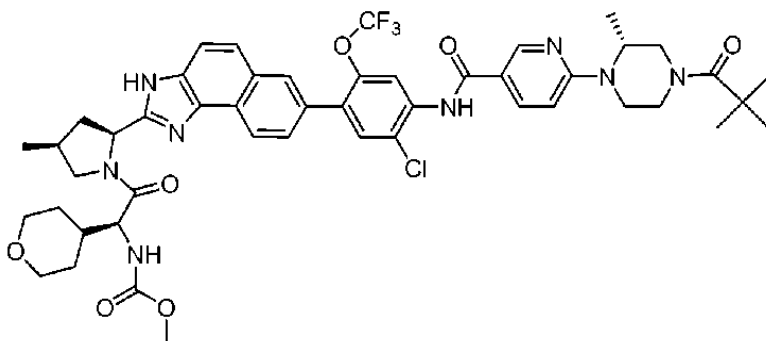
15 (b) metil éster del ácido ((S)-2-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-[7-(4-{6-[(R)-2-metil-perazin-1-il]-piridin-3-ilcarbamoil}-2-trifluorometoxi-fenil)-3H-naft[1,2-d]imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil]-propil)-carbámico

20 El producto de la etapa previa se trató con 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml) durante 1 h y se concentró mediante una evaporación rotatoria para proporcionar la sal de tri-HCl del intermedio del título (157 mg, 94 % de rendimiento). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> 787,35 encontrado 787,3.

25 (c) metil éster del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[7-(4-{6-[(R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-ilcarbamoil}-2-trifluorometoxi-fenil)-3H-naft[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

30 A una solución del producto de la etapa previa (15 mg, 0,017 mmol) y DIPEA (14,6  $\mu$ l, 0,084 mmol) en DMA (0,5 ml) se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropionilo (2,06  $\mu$ l, 0,017 mmol). La mezcla resultante se agitó a la TA durante una noche, se concentró mediante una evaporación rotatoria, se disolvió en 1:1 de ácido acético:agua (1,5 ml) y se purificó mediante una HPLC en fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (7,8 mg). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>46</sub>H<sub>53</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> 871,40 encontrado 871,8.

35 Ejemplo 14: metil éster del ácido [(S)-2-((2S,4S)-2-[7-(4-{6-[(R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbonil}-amino)-5-cloro-2-trifluorometoxi-fenil]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-carbámico



40 (a) terc-butil éster del ácido (R)-4-[5-[2-cloro-4-(2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-2-(tetrahidropiran-4-il)-acetil]-4-metil-pirrolidin-2-il)-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il]-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico

A una mezcla del metil éster del ácido [(S)-2-((2S,4S)-4-metil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-

naft[1,2-d]imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-carbámico (80 mg, 0,10 mmol; Preparación 23) y el *tert*-butil éster del ácido (R)-4-[5-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico (85 mg, 0,14 mmol) disuelto en tolueno (0,92 ml) y agua (0,34 ml) se añadió carbonato de potasio (103 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se roció bajo nitrógeno y se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,0 mg, 0,009 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche, se enfrió hasta la TA, se filtró a través de una almohadilla combinada de Celite® y gel de sílice y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera para producir un sólido de color parduzco, que se purificó mediante una cromatografía en sílice (columna de 12 g, del 5~100 % de EtOAc/hexanos) para producir el intermedio del título (89 mg, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color claro. (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> 963,37 encontrado 963,5.

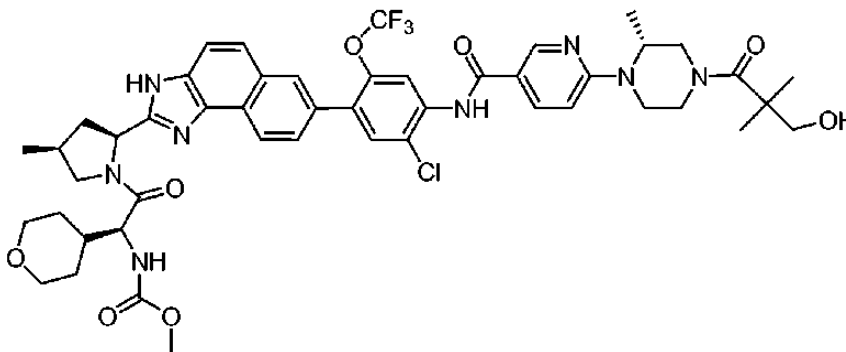
(b) metil éster del ácido [(S)-2-((2S,4S)-2-{7-[5-cloro-4-{{(R)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbonil-amino}-2-trifluorometoxi-fenil)-3H-naft[1,2-d]imidazol-2-in-4-metil-pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-carbámico

El sólido de la etapa previa se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) y se agitó a la TA durante una noche, se concentró y se evaporó con EtOAc (2 x) para producir la sal de tri-HCl del intermedio del título (80 mg, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> 863,32 encontrado 863,6.

(c) metil éster del ácido [(S)-2-((2S,4S)-2-{7-[4-{{(R)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbonil}-amino)-5-cloro-2-trifluorometoxi-fenil]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-carbámico

A una solución del producto de la etapa previa (23 mg, 0,024 mmol) y DIPEA (29 µl, 0,16 mmol) disuelta en DMF (0,5 ml) se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropionilo (2,9 µl, 0,024 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante 1 h, se concentró, se disolvió en 1:1 de ácido acético:agua (1,5 ml), y se purificó mediante una HPLC en fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (14,1 mg). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub> 947,38 encontrado 947,8.

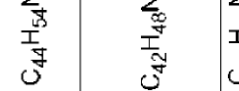
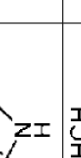



Ejemplo 15: metil éster del ácido [(S)-2-((2S,4S)-2-{7-[4-{{(R)-4-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-carbonil}-amino)-5-cloro-2-trifluorometoxi-fenil]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-carbámico

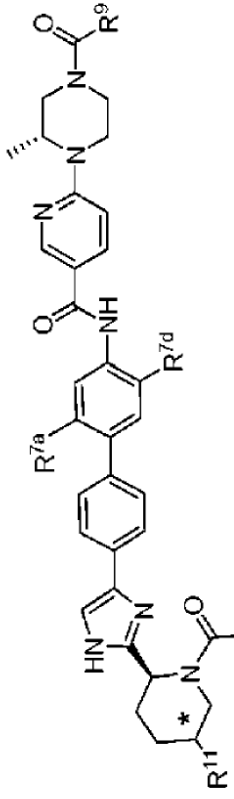


El intermedio de la etapa (b) del Ejemplo 14 se hizo reaccionar a la escala de 0,024 mol con ácido 2,2-dimetil-3-hidroxi-propiónico y HATU (1,5 eq) para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (13,9 mg). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> 963,37 encontrado 963,8.

Mediante el uso de procedimientos sintéticos similares se prepararon los compuestos de las Tablas 1 a 5, en las que un espacio en blanco de cualquier columna representa hidrógeno.

Tabla 1

Ej. nº	*	R <sup>11</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>d</sup>	R <sup>9</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> encontrado
1-1						C <sub>44</sub> H <sub>54</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	775,42	775,4
1-2						C <sub>42</sub> H <sub>48</sub> N <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	773,38	773,2
1-3					-NHCH <sub>3</sub>	C <sub>40</sub> H <sub>49</sub> N <sub>9</sub> O <sub>5</sub>	736,39	736,2
1-4	(S)	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	Cl		C <sub>46</sub> H <sub>54</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	907,38	907,8
1-5	(S)	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	Cl		C <sub>45</sub> H <sub>54</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	895,38	895,8
1-6	(R)	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	Cl		C <sub>45</sub> H <sub>54</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	911,38	911,8



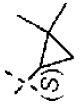




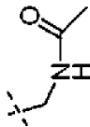
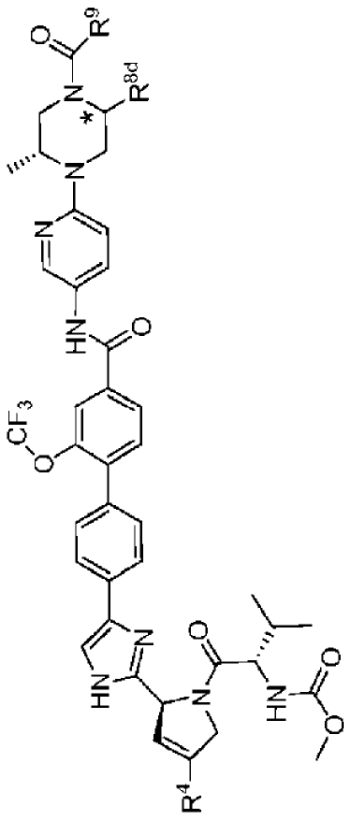
Ej. nº	*	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>d</sup>	R <sup>9</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> encontrado
1-7	(R)	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	Cl		C <sub>46</sub> H <sub>54</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	907,38	907,8
1-8	(R)	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	Cl		C <sub>45</sub> H <sub>54</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	895,38	895,8



Tabla 2

Ej. nº	R <sup>4</sup>	*	R <sup>8d</sup>	R <sup>9</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> encontrado
2-1	CH <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>44</sub> H <sub>49</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	843,37	843,8
2-2		(S)	CH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>3</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>48</sub> F <sub>3</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub>	832,37	832,8
2-3	CH <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>45</sub> H <sub>53</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	859,40	859,8
2-4	CH <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>46</sub> H <sub>53</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	871,40	871,8
2-5	CH <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>44</sub> H <sub>50</sub> F <sub>3</sub> N <sub>9</sub> O <sub>7</sub>	874,38	874,8



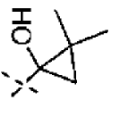
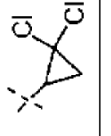
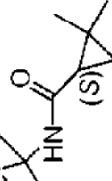
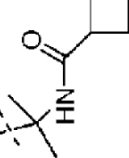

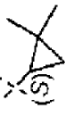
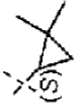





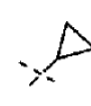
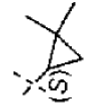
Ej. nº	R <sup>4</sup>	*	R <sup>8d</sup>	R <sup>9</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> encontrado
2-6	CH <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>46</sub> H <sub>53</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	887,40	887,8
2-7	CH <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>44</sub> H <sub>47</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	911,30	911,8
2-8	CH <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>50</sub> H <sub>60</sub> F <sub>3</sub> N <sub>9</sub> O <sub>7</sub>	956,46	957,0
2-9	CH <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>49</sub> H <sub>58</sub> F <sub>3</sub> N <sub>9</sub> O <sub>7</sub>	942,44	943,0
2-10	cPr				C <sub>47</sub> H <sub>47</sub> D <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	889,44	890,0
2-11	cPr				C <sub>47</sub> H <sub>53</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	883,40	883,8

Tabla 3

Ej. nº	R <sup>7a</sup>	*	R <sup>8a</sup>	R <sup>9</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> encontrado
3-1					C <sub>45</sub> H <sub>54</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	803,42	803,8
3-2					C <sub>46</sub> H <sub>54</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	799,42	799,1
3-3				-NHCH <sub>3</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>49</sub> N <sub>9</sub> O <sub>5</sub>	760,39	760,8
3-4	OCF <sub>3</sub>				C <sub>45</sub> H <sub>49</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	855,37	855,8

Ej. nº	R <sup>a</sup>	*	R <sup>3d</sup>	R <sup>9</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> encontrado
3-5	OCF <sub>3</sub>				C <sub>47</sub> H <sub>53</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	883,40	884,0
3-6	OCF <sub>3</sub>				C <sub>47</sub> H <sub>47</sub> D <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	889,44	888,8
3-7	OCF <sub>3</sub>				C <sub>44</sub> H <sub>50</sub> F <sub>3</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub>	858,38	858,8
3-8	OCF <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>48</sub> H <sub>49</sub> D <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	903,46	904,0
3-9	OCF <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>47</sub> H <sub>55</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	885,42	886,0
3-10	OCF <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>45</sub> H <sub>52</sub> F <sub>3</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub>	872,40	872,8
3-11	OCF <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>46</sub> H <sub>51</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	869,39	869,8
3-12	OCF <sub>3</sub>	(S)	CH <sub>3</sub>		C <sub>48</sub> H <sub>55</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	897,42	898,0

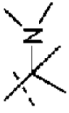
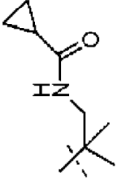

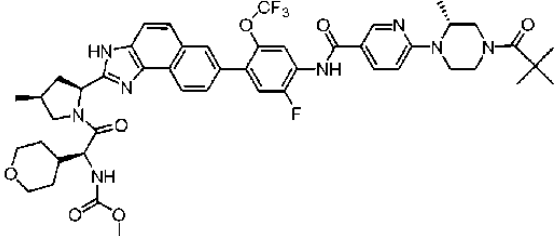
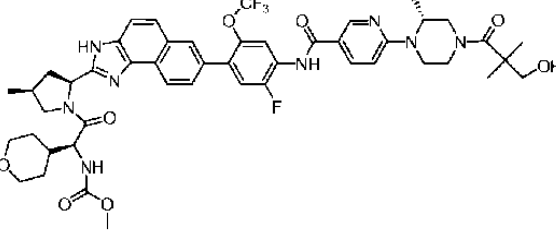
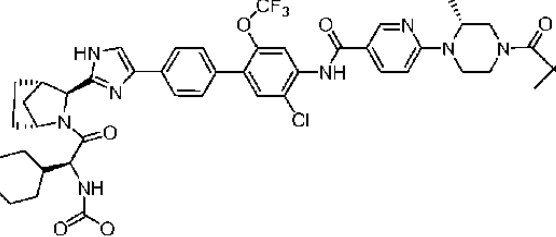
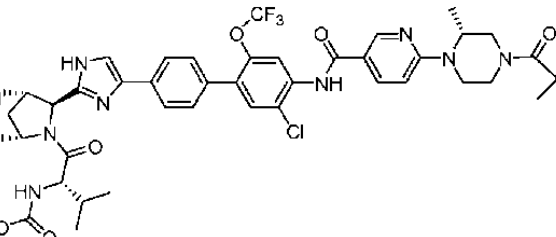
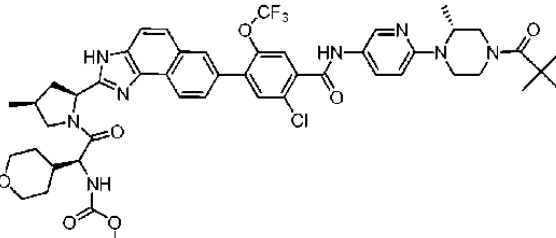
Ej. nº	R <sup>a</sup>	*	R <sup>30</sup>	R <sup>9</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> encontrado
3-13	OCF <sub>3</sub>				C <sub>47</sub> H <sub>56</sub> F <sub>3</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub>	900,43	900,8
3-14	OCF <sub>3</sub>				C <sub>50</sub> H <sub>58</sub> F <sub>3</sub> N <sub>9</sub> O <sub>7</sub>	954,44	955,0
3-15	OCF <sub>3</sub>				C <sub>47</sub> H <sub>51</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	881,39	881,8

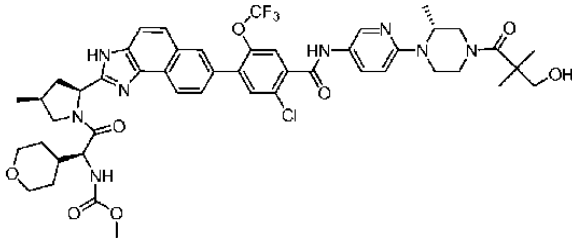
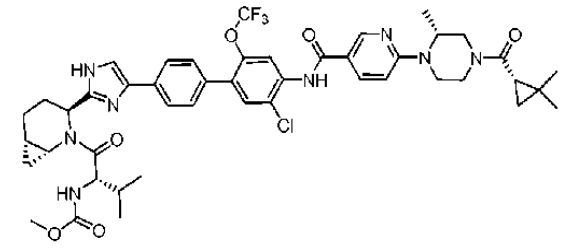
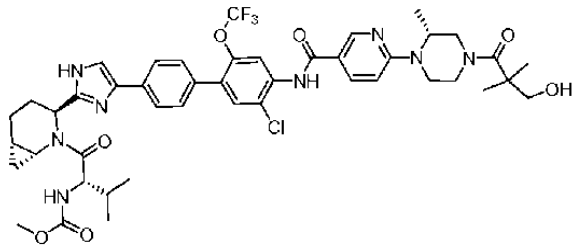
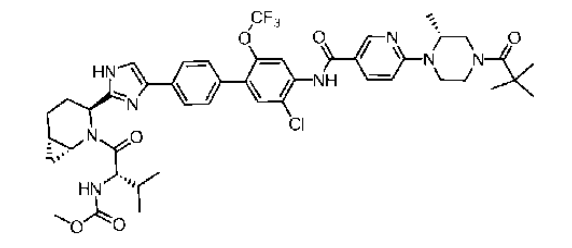
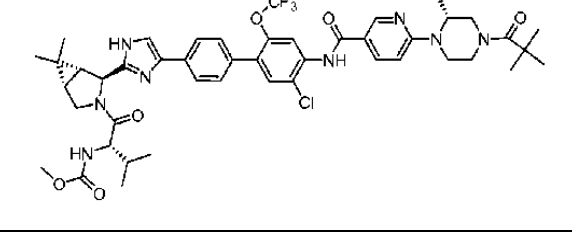
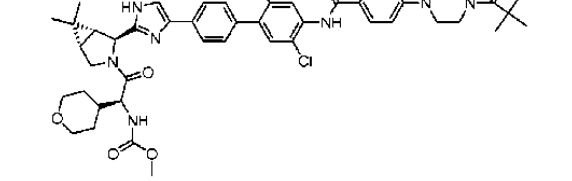
Tabla 4

Ej. nº	R <sup>1</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>7d</sup>	R <sup>9</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> encontrado
4-1		OCF <sub>3</sub>			C <sub>48</sub> H <sub>55</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub>	945,40	945,6
4-2		OCF <sub>3</sub>			C <sub>48</sub> H <sub>55</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>	929,41	929,6
4-3					C <sub>49</sub> H <sub>58</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	855,45	855,6
4-4					C <sub>48</sub> H <sub>56</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	857,43	857,6
4-5					C <sub>46</sub> H <sub>56</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	801,44	801,6

Tabla 5

Ej. nº	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> encontrado	
5-1		C <sub>45</sub> H <sub>54</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	787,42	787,4

Ej. nº		Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> encontrado
5-2		C <sub>48</sub> H <sub>54</sub> F <sub>4</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	931,41	931,8
5-3		C <sub>48</sub> H <sub>54</sub> F <sub>4</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>	947,40	947,8
5-4		C <sub>47</sub> H <sub>54</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	935,38	935,8
5-5		C <sub>45</sub> H <sub>52</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	893,37	893,8
5-6		C <sub>48</sub> H <sub>54</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	947,38	948,0

Ej. nº		Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> encontrado
5-7		C <sub>48</sub> H <sub>54</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>	963,37	964,0
5-8		C <sub>46</sub> H <sub>52</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	905,37	905,8
5-9		C <sub>45</sub> H <sub>52</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	909,36	909,8
5-10		C <sub>45</sub> H <sub>52</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	893,37	893,8
5-11		C <sub>46</sub> H <sub>54</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	907,38	907,6
5-12		C <sub>48</sub> H <sub>56</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	949,39	949,6



Ensayos biológicos

El virus de la hepatitis C se ha clasificado en seis genotipos principales diferente sobre la base de la secuencia de nucleótidos, y se ha dividido adicionalmente en subtipos dentro de los genotipos. Los compuestos de la invención mostraron una inhibición de la replicación del VHC en uno o más de los siguientes ensayos de replicón del VHC.

## Ensayo 1: ensayo de replicón del genotipo 1b del VHC

La línea celular del replicón del genotipo 1b del VHC se obtuvo en Apath LLC (Brooklyn, NY) (APC144; trasfondo de células Huh7). Este replicón subgenómico contiene el N-terminal de la proteína del núcleo del VHC fusionado con un marcador seleccionable de resistencia a la neomicina. El IRES del EMCV yace secuencia abajo y guía la expresión de la luciferasa de Renilla humanizada fusionada con las proteínas no estructurales NS3-NS5B. Se usó esta línea celular para determinar la potencia del compuesto mediante el uso de la lectura de la actividad de la luciferasa como una medición de la inhibición del compuesto de los niveles del replicón.

Las células se cultivaron a 37 °C en una estufa de incubación humidificada con un 5 % de CO<sub>2</sub> en DMEM (Invitrogen) con un 10 % de FBS (HyClone), 1x de NEAA (Invitrogen), 1x de Pen-Estrep (Invitrogen) y 500 µg/ml de G418 (Invitrogen). El día 1 del ensayo, las células se colocaron en placas a 10.000 células/pocillo en placas blancas de cultivo tisular de 96 pocillos (Costar) en 200 µl de medio que carece de G418. Cuatro horas después, una vez que se han adherido las células, se retiró el medio y se sustituyó por medio (sin G418) que contiene dosis-respuestas de los compuestos de ensayo. Los compuestos se diluyeron inicialmente en DMSO y después se diluyeron otros 200 x en medio para llegar a una concentración final de DMSO por debajo del 0,5 %. Las células se incubaron con los compuestos de ensayo durante 48 horas. Al final del periodo de incubación se retiraron el medio y el compuesto de las placas, y se determinó la actividad de la luciferasa mediante el uso de los reactivos Promega Renilla-Glo.

Para analizar los datos se representó la actividad de la luciferasa frente a la concentración del compuesto y se determinaron los valores de la CE<sub>50</sub> a partir de un modelo de ajuste robusto de 4 parámetros con el paquete de programas informáticos GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los resultados se expresan como el logaritmo decimal negativo del valor de la CE<sub>50</sub>, el pCE<sub>50</sub>.

Los compuestos de ensayo que tienen un mayor valor del pCE<sub>50</sub> en este ensayo mostraron una mayor inhibición de la replicación del genotipo 1b del VHC. Los compuestos de la invención ensayados en este ensayo mostraban normalmente unos valores del pCE<sub>50</sub> de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 12.

## Ensayo 2: ensayo de replicón del genotipo 1a del VHC

La línea celular del replicón del genotipo 1a del VHC se obtuvo en Apath LLC (APC89; trasfondo de células Huh7.5). Este replicón subgenómico contiene el N-terminal de la proteína del núcleo del VHC fusionado con un marcador seleccionable de resistencia a la neomicina. El IRES del EMCV yace secuencia abajo y guía la expresión de las proteínas no estructurales NS3-NS5B. Las potencias del compuesto se determinaron mediante el uso de la actividad de proteasa específica de la NS3 en lisados como una medición de la inhibición del compuesto de los niveles del replicón.

Las células se cultivaron a 37 °C en una estufa de incubación humidificada con un 5 % de CO<sub>2</sub> en DMEM (Invitrogen) con un 10 % de FBS (HyClone), 1x de NEAA (Invitrogen), 1x de Pen-Estrep (Invitrogen) y 850 µg/ml de G418 (Invitrogen). El día 1 del ensayo, las células se colocaron en placas a 15.000 células/pocillo en placas negras de cultivo tisular de 96 pocillos (Costar) en 200 µl de medio que carece de G418. Cuatro horas después, una vez que se han adherido las células, se retiró el medio y se sustituyó por medio (sin G418) que contiene dosis-respuestas de los compuestos de ensayo. Los compuestos se diluyeron inicialmente en DMSO y después se diluyeron otros 200 x en medio para llegar a una concentración final de DMSO por debajo del 0,5 %. Las células se incubaron con los compuestos de ensayo durante 48 o 72 horas. Al final del periodo de incubación se retiraron el medio y el compuesto de las placas.

Para la determinación de la actividad de proteasa específica de la NS3 en los lisados, las células se lisaron a la temperatura ambiente en 50 µl/pocillo de Hepes 50 mM a pH 7,5, NaCl 150 mM, 15 % de glicerol, 0,15 % de Triton X-100, DTT 10 mM durante 20 minutos con agitación. Después se añadieron 50 µl de un sustrato FRET específico de la proteasa NS3/4a (Anaspec RET S1 nº de cat. 22991) a los pocillos a una concentración final de 15 µM. Las placas se incubaron a 37 °C durante 20 minutos, lo que se corresponde con un punto temporal en el cual la actividad de proteasa todavía está en una fase lineal. La actividad de proteasa se determinó mediante la medición de la fluorescencia (excitación: 340 nm; emisión: 509 nm).

Para analizar los datos se representó la fluorescencia frente a la concentración de compuesto y se determinaron los valores de la CE<sub>50</sub> a partir de un modelo de ajuste robusto de 4 parámetros mediante el uso del programa informático GraphPad Prism. Los compuestos de la invención ensayados en este ensayo mostraron normalmente unos valores del pEC<sub>50</sub> de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 11,5.

## Ensayo 3: ensayos de replicón frente a mutantes resistentes

Para crear células de replicón con mutaciones de interés resistentes, en primer lugar se introdujo la mutación en el plásmido parental mediante una mutagénesis dirigida. Las mutaciones en el genotipo 1b incluían L3 IV, Y93H y el mutante doble L31V/Y93H. Las mutaciones en el genotipo 1a incluían Q30R y L31V. Después, el plásmido del replicón se linealizó y se transcribió *in vitro* en ARN. El ARN se usó para transfectar de forma estable células Huh7 mediante electroporación y las nuevas líneas celulares se seleccionaron con 500 µg/ml de G418. Las potencias de los compuestos de ensayo frente a estas líneas celulares mutantes se determinaron como se ha descrito previamente para los ensayos de replicón de los genotipos 1b y 1a del VHC.

Las potencias de los compuestos de ensayo frente a las mutaciones de interés adicionales se determinaron mediante el uso de ensayos de transfección temporal. Estos mutantes incluían el genotipo 1a Y93C, Y93H, M28T, Q30E, Q30K, L31M e Y93N. En primer lugar se introdujo la mutación en el plásmido parental mediante una mutagénesis dirigida. Después, el plásmido del replicón se linealizó y se transcribió *in vitro* en ARN. El ARN se usó para transfectar de forma temporal células Huh-LUNET (obtenidas en ReBLikon GmbH, Schriesheim, Alemania) mediante electroporación, y las potencias de los compuestos de ensayo frente a los mutantes se determinaron como se ha descrito previamente.

## Ensayo 4: ensayos de replicón frente a las secuencias de la NS5A de otros genotipos

Las potencias de los compuestos de ensayo frente a las secuencias de la NS5A de otros genotipos se determinaron mediante la creación de quimeras intergenotípicas. Se subclonó el gen completo de la NS5A de los genotipos 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a, o la secuencia de nucleótidos que codifica para los aminoácidos 11-118 de la NS5A, en un replicón del genotipo 1b. Para el genotipo 2a, se crearon quimeras intergenotípicas con ambas cepas JFH y J6. En general, se ha demostrado que los inhibidores de la NS5A muestran una potencia significativamente menor frente a la cepa J6 debido a la presencia de una variante natural en la secuencia L31M. Dado que la mayoría de las secuencias del genotipo 2a de las bases de datos públicas contienen la variante de la secuencia L31M, el uso de la secuencia J6 del genotipo 2a puede reflejar mejor la potencia antivírica de los inhibidores de la NS5A.

Después, estos plásmidos de replicón quiméricos se linealizaron y se transcribieron *in vitro* en ARN. El ARN se usó para transfectar de forma temporal o estable células Huh-LUNET mediante electroporación, y las potencias de los compuestos de ensayo frente a las quimeras se determinaron como se ha descrito previamente.

Resultados del ensayo

Todos los compuestos de los Ejemplos 1 a 15 y de las Tablas 1 a 5 se ensayaron en uno o más de los ensayos descritos anteriormente. Por ejemplo, se obtuvieron los siguientes resultados en los ensayos de replicón de los genotipos 1a y 1b del VHC, en los que A representa un valor del pEC<sub>50</sub> de entre 6 y 8 (una CE<sub>50</sub> de entre 1 µM y 10 nM), B representa un pCE<sub>50</sub> de entre 8 y 9 (una CE<sub>50</sub> de entre 1 y 10 nM), C representa un pCE<sub>50</sub> de entre 9 y aproximadamente 10, (una CE<sub>50</sub> de entre 1 nM y 0,1 nM) y D representa un pCE<sub>50</sub> >10 (CE<sub>50</sub> < 0,1 nM).

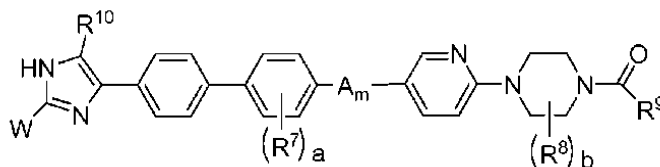
n.º de ejemplo	Genotipo 1a	Genotipo 1b
1	D	
2	D	
3	D	
4	D	D
5	D	D
6	C	
7	C	D
8	D	D
9	D	D
10	D	D
11	C	
12	C	
13	D	D
14	D	D
15	D	D
Tabla 1		
1-1	C	D
1-2	B	
1-3	B	
1-4	C	
1-5	C	
1-6	C	
1-7	D	
1-8	C	
Tabla 2		
2-1	C	
2-2	C	
2-3	C	
2-4	D	
2-5	C	
2-6	C	
2-7	C	
2-8	B	
2-9	C	
2-10	D	D
2-11	D	D

Tabla 3		
3-1	D	D
3-2	D	
3-3	D	
3-4	D	
3-5	D	D
3-6	D	
3-7	D	
3-8	D	
3-9	D	
3-10	D	
3-11	D	
3-12	D	
3-13	D	
3-14	C	
3-15	D	
Tabla 4		
4-1	D	D
4-2	D	
4-3	D	
4-4	D	

4-5	A	
Tabla 5		
5-1	D	D
5-2	D	D
5-3	D	D
5-4	D	
5-5	C	
5-6	D	D
5-7	D	D
5-8	D	
5-9	D	
5-10	D	D
5-11	C	
5-12	C	

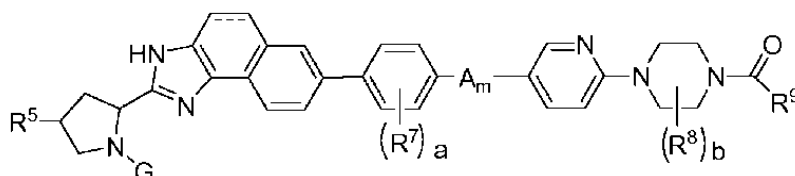
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

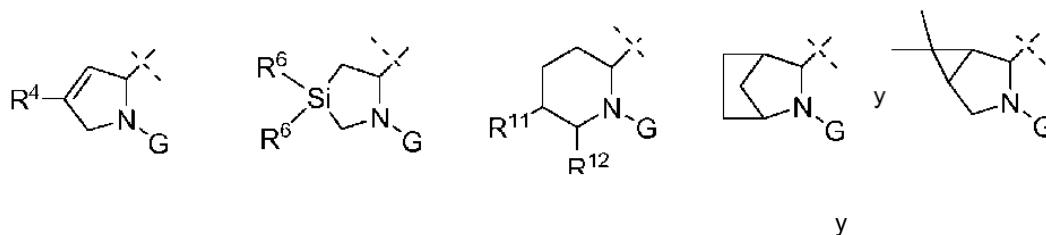
5 o de fórmula (II):



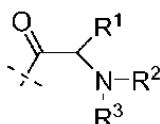
(II)

en las que

10 el enlace discontinuo de la fórmula (II) puede estar presente o ausente;  
W se selecciona entre



15 G es



20 R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclo y heteroarilo, en los que alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup>, amino, -SR<sup>e</sup>, heterociclo o heteroarilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup> y heterociclo está opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup>, amino o -C(O)O alquilo C<sub>1-6</sub>, o con uno o dos alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

25 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)O alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(O) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -S(O)<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y halo;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>d</sup>, halo, -S(O) alquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CN y -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y halo;

30 R<sup>7</sup> se selecciona entre halo, alquilo C<sub>1-3</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub> en los que alquilo C<sub>1-3</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub> están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo;

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, opcionalmente sustituido con -OR<sup>d</sup>;

R<sup>9</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, heteroarilo, heterociclo y -CH<sub>2</sub>-heteroarilo;

35 en los que:

40 alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR<sup>h</sup>, -NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>, -NHC(O) alquilo C<sub>1-3</sub>, -NHC(O) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y -NHC(O)O alquilo C<sub>1-3</sub>; alcoxi C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con -OR<sup>i</sup>;

cualquier cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, halo, -OR<sup>h</sup> y -CD<sub>3</sub>;  
 cualquier heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, halo, -C(O)O alquilo C<sub>1-3</sub>, -C(O) alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -C(O)NH alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)NH cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

en los que cualquier -C(O) alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con -NHC(O)O alquilo C<sub>1-3</sub>, -OR<sup>h</sup> o -NR<sup>i</sup>R<sup>k</sup>,

cualquier heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1-3</sub>;

cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>j</sup> y R<sup>k</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>g</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno, dos o tres halo o con -OR<sup>d</sup>;

R<sup>11</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y halo;

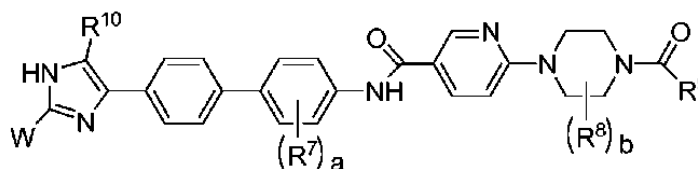
A<sub>m</sub> es -NHC(O)- o -C(O)NH-

a es 0, 1 o 2; y

b es 0, 1 o 2;

o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que

R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y tetrahidropirano, en el que alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup>;

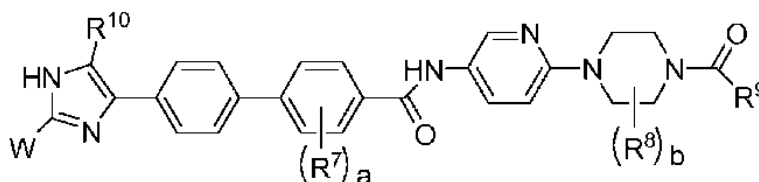
R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)O alquilo C<sub>1-6</sub>.

4. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R<sup>7</sup> se selecciona entre flúor, cloro, -CF<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>.

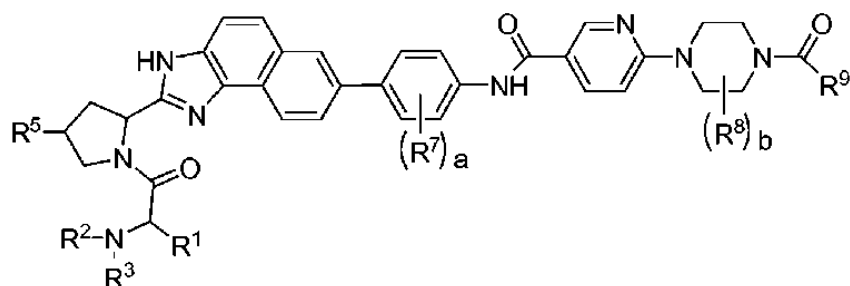
5. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R<sup>9</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con -OR<sup>h</sup> y cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1-3</sub>.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib)

7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

5 8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que:

$R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo y tetrahidropirano, en el que alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con  $-OR^3$ ;

$R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

10  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y  $-C(O)O$  alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ .

$R^7$  se selecciona entre flúor, cloro,  $-CF_3$  y  $-OCF_3$ ;

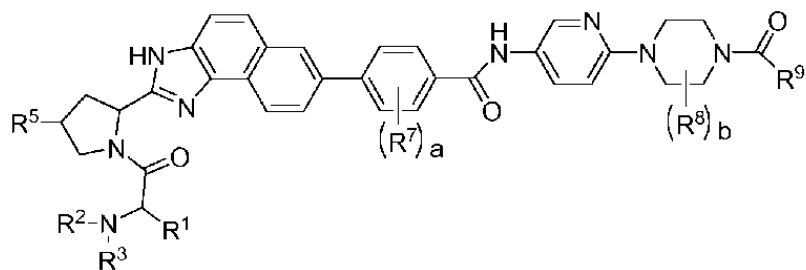
$R^8$  es metilo;

15  $R^9$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con  $-OR^h$ , y cicloalquilo  $C_{3-4}$ , opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo  $C_{1-3}$ ;

$a$  es 2; y

$b$  es 1.

20 9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que

25  $R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo y tetrahidropirano, en el que alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con  $-OR^3$ ;

$R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y  $-C(O)O$  alquilo  $C_{1-6}$ ;

30  $R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  u  $-OR^h$ ;

$R^7$  se selecciona entre flúor, cloro,  $-CF_3$  y  $-OCF_3$ ;

$R^8$  es metilo;

$R^9$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con  $-OR^h$ , y cicloalquilo  $C_{3-4}$ , opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo  $C_{1-3}$ ;

$a$  es 2; y

35  $b$  es 1.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 10 y un portador farmacéuticamente aceptable, que comprende opcionalmente adicionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C.

40

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 en la que el uno o más de otros agentes terapéuticos se seleccionan entre inhibidores de la proteasa NS3 del VHC e inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC.
- 5 13. Un compuesto de una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero.
- 10 14. Un compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que el compuesto es administrado junto con uno o más de otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C seleccionados entre inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, interferones e interferones pegilados, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la NS5A del VHC y ribavirina, y análogos nucleosídicos relacionados.
- 15 15. Un compuesto de una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C en un mamífero.