

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 461**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 491/113 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2012 PCT/EP2012/076942**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13098320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2012 E 12810312 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2797913**

54 Título: **Derivados de quinazolinona como inhibidores de VHC**

30 Prioridad:

28.12.2011 EP 11195841

24.01.2012 EP 12152267

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

15.02.2017

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE

72 Inventor/es:

VANDYCK, KOEN y
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 601 461 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

Derivados de quinazolinona como inhibidores de VHC

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a derivados heterobíciclicos, en particular derivados de quinazolinona, que son inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC), a su síntesis y su uso, solo o en combinación con otros inhibidores de VHC, en el tratamiento o la profilaxis del VHC.

Técnica anterior

10 El VHC es un virus de ARN de sentido positivo de una sola hebra perteneciente a la familia de virus *Flaviviridae* dentro del género hepacivirus. El genoma viral se traduce en un solo marco de lectura abierto que codifica múltiples proteínas estructurales y no estructurales.

15 Después de una infección aguda inicial, una mayoría de los individuos infectados desarrolla hepatitis crónica debido a que el VHC se replica preferentemente en hepatocitos pero no es directamente citopático. En particular, la falta de una respuesta vigorosa de linfocitos T y la gran propensión del virus a mutar parecen promover un alto grado de infección crónica. La hepatitis crónica puede avanzar a fibrosis hepática, que conduce a cirrosis, enfermedad hepática terminal y CHC (carcinoma hepatocelular), convirtiéndola en la causa principal de trasplantes de hígado.

20 Hay seis genotipos principales y más de 50 subtipos de VHC, que están distribuidos geográficamente de forma diversa. El genotipo 1 del VHC es el genotipo predominante en Europa y los EE. UU. La amplia heterogeneidad genética del VHC tiene importantes implicaciones diagnósticas y clínicas, que quizá explican las dificultades en el desarrollo de vacunas y la falta de respuesta de la terapia actual.

25 La transmisión del VHC se puede producir a través de contacto con sangre o productos sanguíneos contaminados, por ejemplo después de una transfusión de sangre o del uso de drogas intravenosas. La introducción de pruebas diagnósticas usadas para cribar sangre ha conducido a una tendencia descendente en la incidencia de VHC después de una transfusión. Sin embargo, dado el lento avance hasta la enfermedad hepática terminal, las infecciones existentes continuarán presentando una carga médica y económica grave durante décadas.

30 Las terapias actuales del VHC se basan en interferón α (IFN- α) (pegilado) en combinación con ribavirina. Esta terapia combinada da una respuesta virológica sostenida en más de 40% de pacientes infectados por VHC de genotipo 1 y aproximadamente 80% de los infectados por los genotipos 2 y 3. Además de la eficacia limitada contra el genotipo 1 de VHC, esta terapia de combinación tiene efectos secundarios significativos incluyendo síntomas pseudogripales, anormalidades hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. De ahí que exista una necesidad de tratamientos más eficaces, cómodos y mejor tolerados.

35 La experiencia con fármacos para VIH, en particular con inhibidores de proteasa de VIH, ha mostrado que la farmacocinética insuficiente y los regímenes de dosificación complejos dan como resultado rápidamente fallos de aceptación terapéutica accidentales. Esto a su vez significa que la concentración valle (concentración plasmática mínima) a las 24 horas para los fármacos respectivos en un régimen para VIH cae frecuentemente por debajo del umbral de IC₉₀ o ED₉₀ durante muchas partes del día. Se considera que un nivel valle a las 24 horas de al menos la IC₅₀, y de modo más realista, la IC₉₀ o ED₉₀, es esencial para frenar el desarrollo de mutantes que eluden el fármaco. Alcanzar la farmacocinética y la velocidad de metabolismo farmacológico necesarios para permitir tales niveles valle proporciona un reto riguroso al diseño de fármacos.

45 La proteína NS5B de VHC está situada aguas abajo de la proteína NS4B y aguas arriba de la proteína NS5A. Al escindir se postraduccionalmente mediante la serina proteasa viral NS3/4A, la NS5A madura en una fosfoproteína de tres dominios que contiene cinc que existe bien como una especie hipofosforilada (56-kDa, p56) o bien una hiperfosforilada (58-kDa, p58). NS5A de VHC está implicada en múltiples aspectos del ciclo vital viral incluyendo la replicación viral y el ensamblaje de partículas infecciosas así como la modulación del ambiente de su célula hospedadora. Aunque no se ha adscrito una función enzimática a la proteína, se presenta que interactúa con numerosos factores virales y celulares.

55 Un número de patentes y solicitudes de patente divulgan compuestos con actividad inhibidora de VHC, en particular que se dirigen a NS5A. El documento WO2006/133326 divulga derivados de estilbeno mientras que los documentos WO 2008/021927 y WO 2008/021928 divulgan derivados bifenílicos que tienen actividad inhibidora de NS5A VHC. El documento WO 2008/048589 divulga derivados de 4-(feniletinil)-1H-pirazol y su uso antiviral. El documento WO 2008/070447 divulga una amplia gama de compuestos inhibidores de VHC que incluyen un resto bencimidazol. Los documentos WO-2010/017401 y WO-2010/065681 divulgan ambos inhibidores de bisimidazol de NS5A de VHC. El documento WO 2012/013643 divulga un grupo de derivados de quinolinona que inhiben VHC.

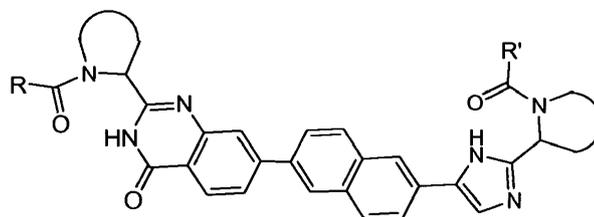
Existe una necesidad de inhibidores de VHC que puedan vencer las desventajas de la terapia actual para VHC tales como efectos secundarios, eficacia limitada, la aparición de resistencia y fallos de cumplimiento terapéutico, así como mejorar la respuesta sostenida de la carga viral.

5 La presente invención trata de un grupo de derivados de quinazolinona inhibidores de VHC, con propiedades útiles relativas a uno o más de los siguientes parámetros: eficacia antiviral, un perfil favorable de desarrollo de resistencia, reducción o falta de toxicidad y genotoxicidad, farmacocinética y farmacodinámica favorables, facilidad de formulación y administración y limitación o falta de interacción fármaco-fármaco con otras sustancias farmacológicas, en particular otros agentes anti-VHC.

10 Los compuestos de la invención también pueden ser atractivos debido al hecho de que carecen de actividad contra otros virus, en particular contra VIH. Los pacientes infectados con VIH a menudo sufren coinfecciones tales como VHC. El tratamiento de tales pacientes con un inhibidor de VHC que también inhiba VIH puede conducir a la aparición de cepas de HIV resistentes.

15 Descripción de la invención

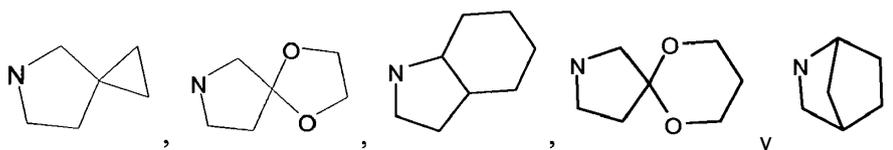
En una primera realización, la presente invención proporciona un subgrupo de compuestos de fórmula I, que se pueden representar mediante la fórmula (I);



(I)

o un estereoisómero de los mismos, en donde:

20 al menos uno de  se selecciona independientemente de un grupo que comprende



y el otro  se selecciona del grupo que comprende adicionalmente  ;

25 R y R' se seleccionan independientemente de -CR₁R₂R₃, arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo y metilo, o heterocicloalquilo, en donde

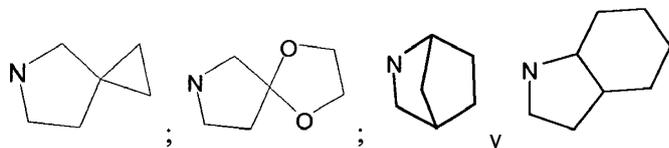
R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₄; alquilo C₂₋₄ sustituido con metoxi o hidroxilo; y fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y metilo;

R₂ es hidroxilo, amino, mono- o di-alquil(C₁₋₄)-amino, alquil(C₁₋₄)-carbonilamino, alquil(C₁₋₄)-oxicarbonilamino;

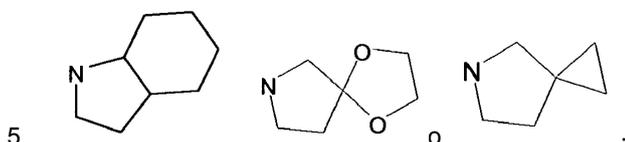
R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

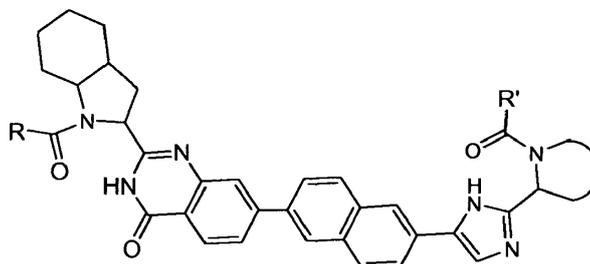
En una realización preferida,  se selecciona independientemente de un grupo que comprende



Se prefiere aún más un compuesto de fórmula I en el que al menos un  sea independientemente



Más preferiblemente, la invención proporciona compuestos que se pueden representar mediante la fórmula la



10 En una realización adicional de la invención, R_2 se selecciona del grupo que comprende alquil(C_{1-4})-carbonilamino o alquil(C_{1-4})-oxicarbonilamino.

En otra realización más de la invención, R_1 se selecciona de alquilo C_{3-4} ramificado; alquilo C_{2-3} sustituido con metoxi; y fenilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halo y metilo.

15 En otra realización más de la invención, R_3 es hidrógeno.

En una realización adicional, R y R' son idénticos.

20 En una realización adicional más, R_2 es alquil(C_{1-4})-carbonilamino o alquil(C_{1-4})-oxicarbonilamino, y R^3 es hidrógeno.

Preferiblemente, un método para el tratamiento o la profilaxis de una infección por VHC, en particular del genotipo 1a o 1b, comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el definido anteriormente en la presente memoria.

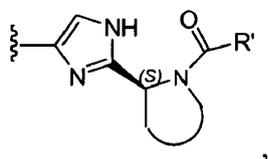
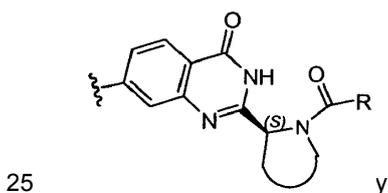
25 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y productos intermedios que se mencionan en la presente memoria se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantiómeras o diastereoisómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o productos intermedios. En particular, el término "estereoisómeramente puro" trata de compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisómero de al menos 80% (es decir mínimo 90% de un isómero y máximo 10% de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisómero de 100% (es decir 100% de un isómero y nada de los otros), más en particular, compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisómero de 90% hasta 100%, aún más en particular que tienen un exceso estereoisómero de 94% hasta 100% y lo más en particular que tienen un exceso estereoisómero de 97%

hasta 100%. Los términos "enantiómeramente puro" y "diastereoisómeramente puro" se deben entender de un modo similar, pero teniendo en cuenta entonces el exceso enantiómero, y el exceso diastereoisómero, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

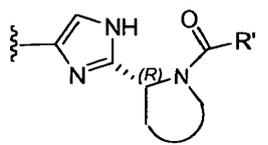
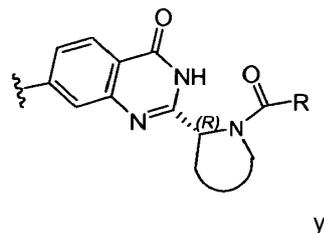
5 Formas estereoisómeras o estereoisómeros puros de los compuestos y productos intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Pongamos por caso, los enantiómeros se pueden separar entre sí mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoisómeras con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas
10 cromatográficas usando capas estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoisómeras puras de las materias primas apropiadas, con tal de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetiza mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materias primas enantiómeramente puras.

15 Los racematos diastereoisómeros de los compuestos de fórmula I se pueden obtener separadamente mediante métodos convencionales. Métodos de separación física apropiados que se pueden emplear ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej. cromatografía en columna o cromatografía de fluidos supercríticos.

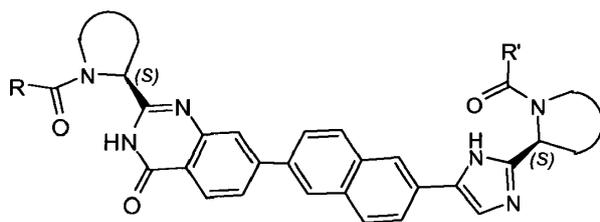
20 Los compuestos de fórmula I y subgrupos de compuestos de fórmula I según se definen anteriormente en la presente memoria tienen varios centros de quiralidad. Son de interés los centros estereogénicos del anillo de pirrolidina en el átomo de carbono 2. La configuración en esta posición puede ser la correspondiente a L-prolina, es decir



o la correspondiente a D-prolina, es decir



30 Son de particular interés compuestos de fórmula I o subgrupos de los mismos según se definen en la presente memoria, que son según la fórmula Ia.



También es de interés la configuración del grupo $-CR_1R_2R_3$ en la que R_3 es H: cuando R_1 se selecciona de alquilo C_{3-4} ramificado; alquilo C_{2-3} sustituido con metoxi, entonces se prefiere la configuración S; cuando R_1 se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y metilo; entonces se prefiere la configuración R.

Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden las formas salinas por adición de ácido y base atóxicas terapéuticamente activas de los compuestos de fórmula (I) o subgrupos de los mismos. Son de interés las formas libres, es decir no salinas, de los compuestos de fórmula I, o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula I especificado en la presente memoria.

Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente al tratar la forma de base con tal ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, p. ej. ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propiónico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir hidroxilbutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir mediante el tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula I que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus sales por adición de base, en particular formas salinas por adición de metal o amina, mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas salinas básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término "solvatos" cubre cualesquiera solvatos farmacéuticamente aceptables que sean capaces de formar los compuestos de fórmula I así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, p. ej. etanolatos, propanolatos y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula I también pueden existir en sus formas tautómeras. Por ejemplo, formas tautómeras de grupos amida ($-C(=O)-NH-$) son iminoalcoholes ($-C(OH)=N-$). Las formas tautómeras, aunque no se indican explícitamente en las fórmulas estructurales representadas en la presente memoria, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Según se usa en la presente memoria, "alquilo C_{1-4} " como un grupo o parte de un grupo define grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada saturados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo. Para el propósito de la presente invención, es de interés entre el alquilo C_{1-4} un alquilo C_{3-4} , es decir un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene 3 o 4 átomos de carbono tal como 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo. Puede ser de particular interés un alquilo C_{3-4} ramificado, tal como 2-propilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo.

El término "cicloalquilo C_{3-6} " como un grupo o parte del mismo define grupos hidrocarbonados cíclicos saturados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono que forman juntos una estructura cíclica. Ejemplos de cicloalquilo C_{3-6} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Alcoxi C_{1-4} " como un grupo o parte de un grupo significa un grupo de fórmula $-O$ -alquilo(C_{1-4}) en donde el alquilo C_{1-4} es como se define anteriormente. Ejemplos de alcoxi C_{1-4} son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi.

El término "halo" es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

Según se usa en la presente memoria, el término " $=O$ " u "oxo" forma un resto carbonilo cuando se une a un átomo de carbono. Se debe de apuntar que un átomo sólo se puede sustituir con un grupo oxo cuando la valencia de ese átomo así lo permita.

Según se usa en la presente memoria, "arilo" como un grupo o parte del mismo significa una estructura anular aromática que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, en particular de N y O. Dicha estructura anular aromática puede tener 5 o 6 átomos de anillo.

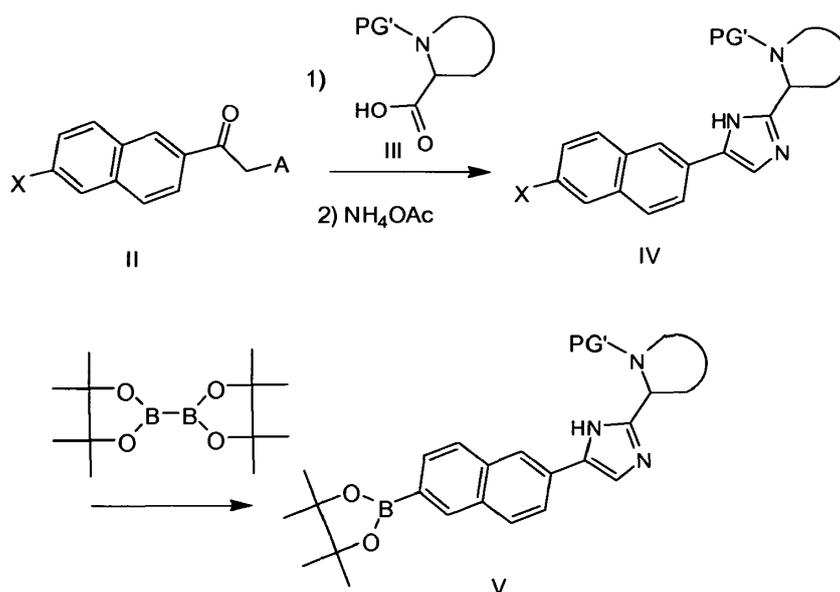
- 5 Según se usa en la presente memoria, el prefijo "hetero-" en la definición de un grupo significa que el grupo comprende al menos 1 heteroátomo seleccionado de N, O y S, en particular N y O. Por ejemplo, el término "heteroarilo" significa una estructura anular aromática según se define para el término "arilo" que comprende al menos 1 heteroátomo seleccionado de N, O y S, en particular de N y O, por ejemplo furanilo, oxazolilo, piridinilo. Alternativamente, el término "hetero-cicloalquilo(C₃₋₆)" significa un grupo hidrocarbonado cíclico saturado según se define para "cicloalquilo C₃₋₆" que comprende además al menos 1 heteroátomo seleccionado de N, O y S, en particular de N y O, por ejemplo tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo.

15 Cuando la posición de un grupo en un resto molecular no se especifica (por ejemplo, un sustituyente sobre fenilo) o se representa mediante un enlace flotante, tal grupo puede estar situado sobre cualquier átomo de tal resto, con la condición de que la estructura resultante sea químicamente estable. Cuando cualquier variable está presente más de una vez en la molécula, cada definición es independiente.

20 Siempre que se use en la presente memoria, se entiende que el término "compuestos de fórmula I" o "los presentes compuestos" o términos similares incluye los compuestos de fórmula I, incluyendo las posibles formas estereoisómeras, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Métodos sintéticos generales

Esquema 1

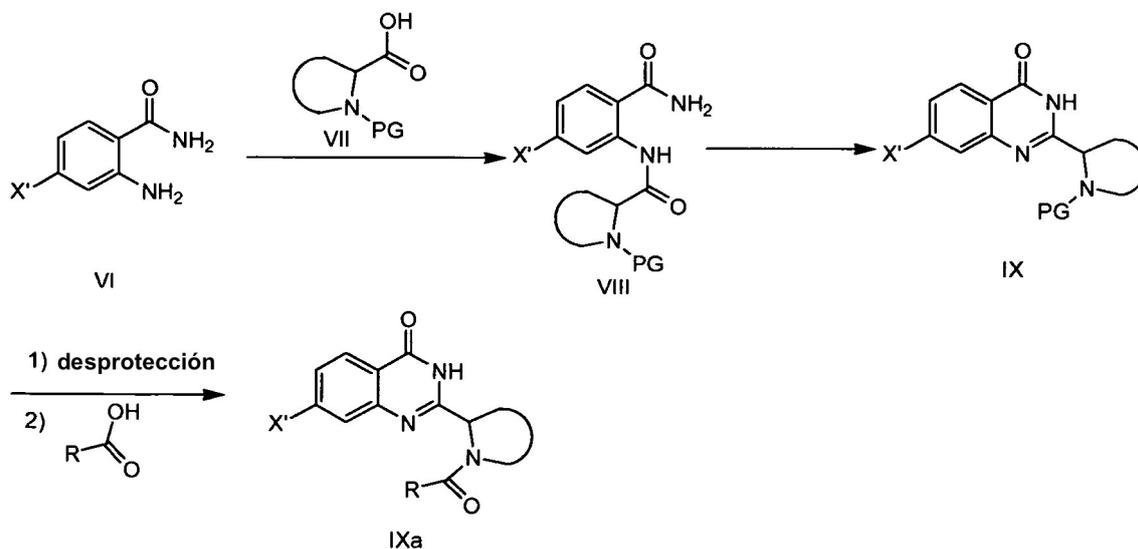


25 Las unidades estructurales usadas en la síntesis de compuestos de fórmula I se describen en el esquema 1. La α-aminocetona **IIa** (Esquema 1, A= NH₂), con X un halógeno, en particular bromo o yodo, se acopla con un derivado adecuadamente protegido **III**, en el que PG' es un grupo protector en el nitrógeno, preferiblemente *tert*-butoxicarbonilo, en presencia de un reactivo de acoplamiento para la acilación del grupo amino, preferiblemente HATU, en presencia de una base tal como DIPEA. El producto intermedio así formado se cicla hasta un compuesto de imidazol de fórmula general **IV** mediante tratamiento con acetato amónico, preferiblemente a una temperatura que varía entre 0°C y 150°C.

35 Alternativamente, el imidazol intermedio **IV** se puede obtener al acoplar una α-halocetona **IIb** en la que X y A representan cada uno independientemente un átomo de halo, X se selecciona preferiblemente de yodo o bromo y A se selecciona preferiblemente de cloro, bromo o yodo, con un compuesto adecuadamente protegido **III** en el que PG' es un grupo protector en el nitrógeno, preferiblemente *tert*-butoxicarbonilo, en presencia de una base adecuada, por ejemplo DIPEA, seguido por ciclación hasta el producto intermedio de imidazol **IV** según se describe anteriormente. Este producto intermedio **IV** se puede transformar en un éster borónico de fórmula **V** bajo condiciones catalizadas por Pd, por ejemplo en presencia de Pd(dppf)Cl₂, *bis*(pinacolato)-diboro y una base, por ejemplo acetato potásico.

Otras unidades estructurales se describen en el esquema 2 (a, b).

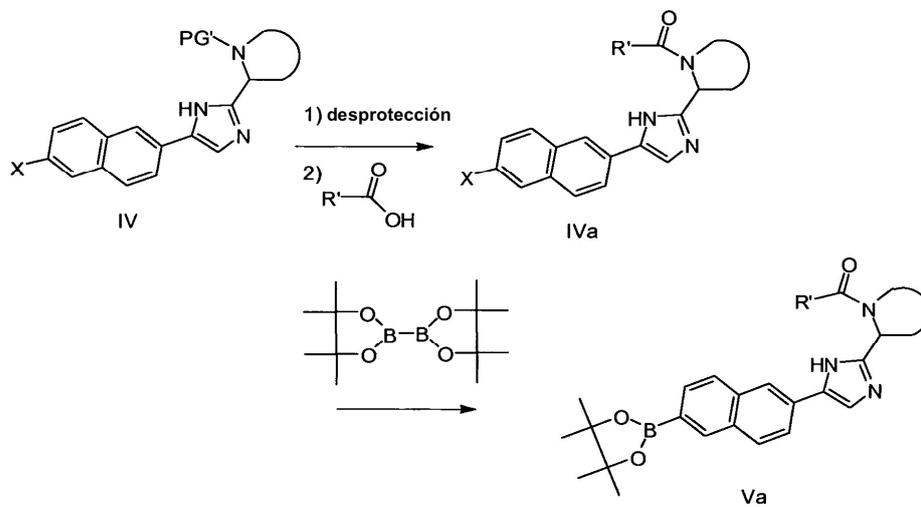
Esquema 2a



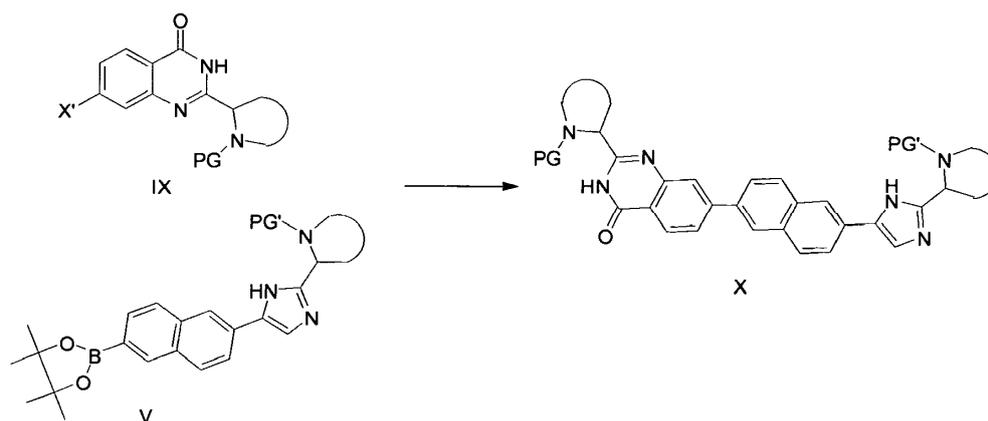
5 La síntesis de compuestos de la fórmula **IX** y **IXa** se describe en el Esquema 2a. La formación de enlaces amida
 partiendo de **VI** (X' es un halógeno seleccionado de yodo o bromo, preferiblemente bromo) y **VII** da como resultado
 la formación del compuesto **VIII**. Esta reacción se puede efectuar al convertir el compuesto **VII** en un halogenuro de
 ácido, por ejemplo un fluoruro de ácido o cloruro de ácido, seguido por reacción con **VI** en presencia de una base.
 Otro ejemplo es la formación de **VIII** a partir de **VI** y **VII** mediante el uso del reactivo de acoplamiento cloruro de 4-
 (4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio o BF_4 (DMTMM). Los compuestos **VIII** se convierten a continuación
 10 en compuestos de la fórmula general **IX** bajo condiciones básicas, por ejemplo KOH o Na_2CO_3 , en etanol. En caso
 de que los compuestos de fórmula **IX** se puedan desproteger (p. ej. HCl en dioxano en caso de que PG sea igual a
tert-butiloxicarbonilo), la amina formada se puede acoplar con un ácido de fórmula $\text{R}(\text{CO})\text{OH}$ bajo condiciones de
 formación de enlaces amida típicas (p. ej. mediante tratamiento con HATU y una base como DIPEA o
 15 EDCI/HOBt/DIPEA).

De forma similar, los compuestos de fórmula **IV** se pueden transformar en compuestos de fórmula **IVa** y **Va** según se
 representa en el esquema 2b.

Esquema 2b

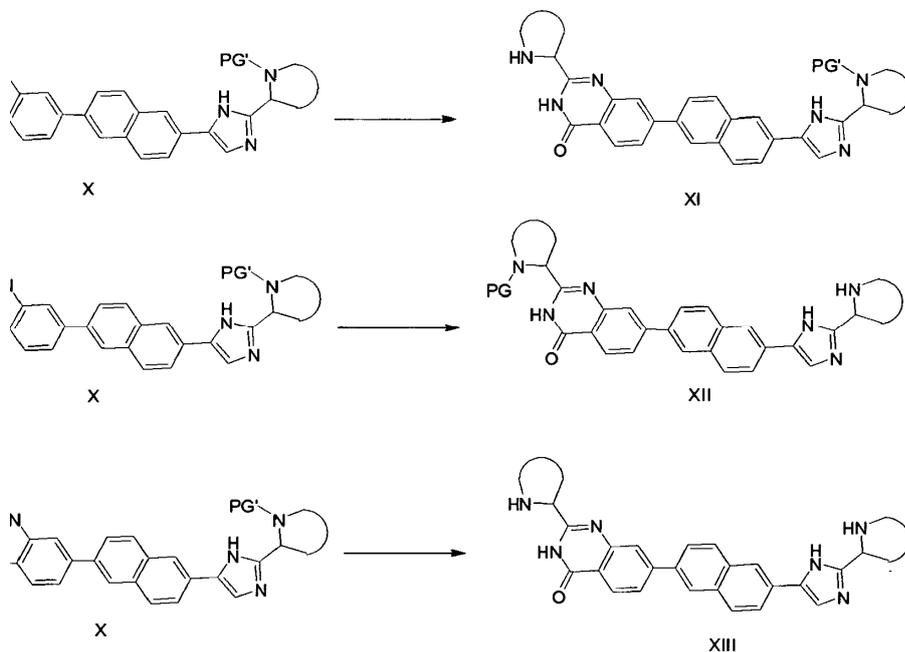


Esquema 3



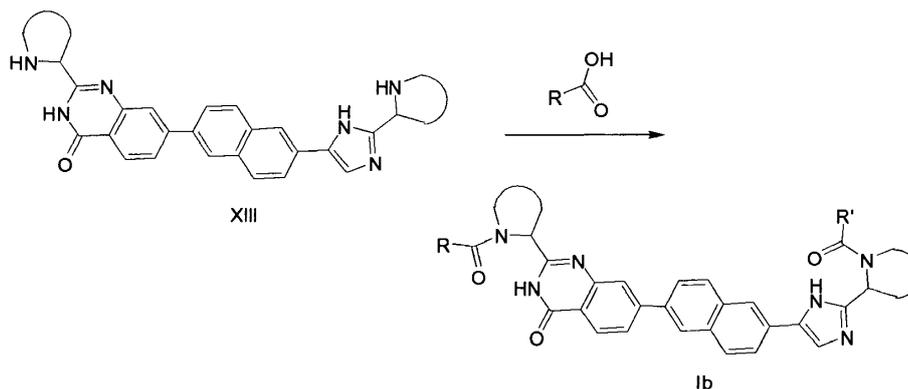
- 5 La unidad estructural **IX**, obtenida mediante métodos como los descritos en el esquema 2a y V (Esquema 1, 2b), se puede convertir en la estructura **X**, usando condiciones de Suzuki-Miyaura (esquema 3).

Esquema 4



5 Cuando PG' y PG en los esquemas 1 a 4 representan R'(C=O)- y R(C=O)-, respectivamente, los compuestos de estructura general **X** caen bajo la definición de compuestos de fórmula I. En ese caso, el esquema 3 describe la síntesis de compuestos de fórmula I, por ejemplo al usar **Va** y **IXa** en un acoplamiento de Suzuki. Alternativamente, **X** se puede desproteger según se describe en el esquema 4. Por ejemplo, mediante tratamiento con ácido (por ejemplo HCl en iPrOH) cuando PG o PG' representan *tert*-butiloxicarbonilo (Boc). El compuesto **XIII** se puede transformar en un compuesto de fórmula **Ib** en el que R y R' son idénticos, mediante formación de amida clásica entre un ácido R-(C=O)OH y la bisamina **XIII** según se describe en el esquema 5. Métodos preferidos son el uso de HATU en presencia de una base como DIPEA o HOBT/EDCI/DIPEA.

Esquema 5

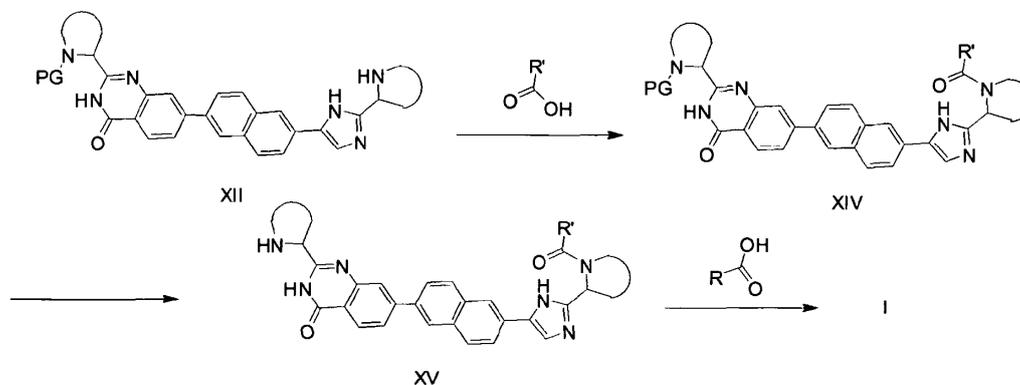


15 Cuando PG' difiere de PG, es posible la desprotección selectiva, según se describe en el esquema 4, dando como resultado los compuestos **XII** o **XI** partiendo de **X**. Por ejemplo, en el caso de que PG' sea igual a *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) y PG sea igual a benciloxicarbonilo (Cbz), la desprotección selectiva se puede efectuar al retirar el grupo protector Boc bajo condiciones ácidas como HCl en iPrOH a temperatura ambiente, o al retirar el grupo protector Cbz bajo condiciones reductoras como hidrógeno en presencia de un catalizador, p. ej. Pd(OH)₂.

20 Cuando PG' representa R'(C=O)- o PG representa R(C=O)-, la síntesis de compuestos **X** según se describe en el esquema 1 a 3 da como resultado compuestos de fórmula **XIV** (Esquema 6) o **XVI** (Esquema 7), respectivamente. Los compuestos **XIV** y **XVI** se pueden obtener a partir del compuesto **XII** y R'(C=O)OH o **XI** y R(C=O)OH, respectivamente, bajo condiciones de formación de amida típicas. Estos compuestos se pueden transformar a continuación en compuestos de fórmula I. La desprotección selectiva de **XIV** en **XV** seguida por formación de enlace

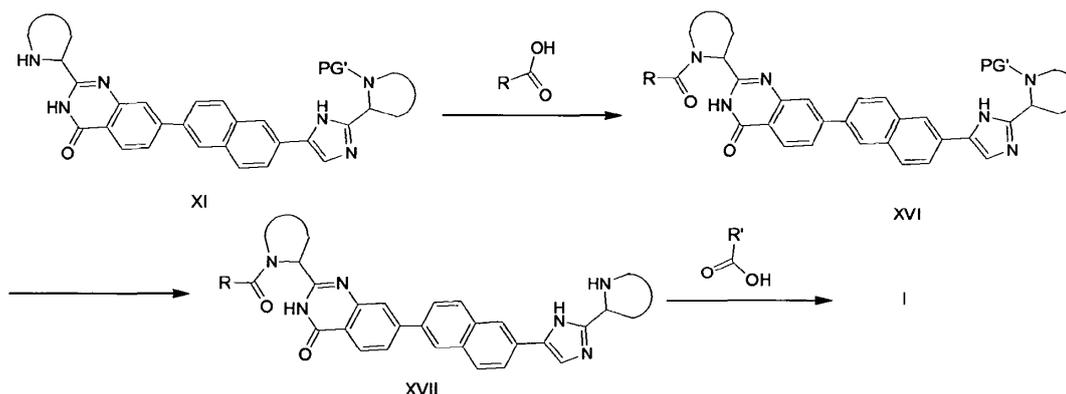
amida entre **XV** y R(C=O)-OH da como resultado compuestos de la fórmula **I**. A continuación, se puede aplicar una reacción análoga para transformar **XVI** en **XVII** y avanzar hasta compuestos de fórmula **I**.

Esquema 6



5

Esquema 7



10 En un aspecto adicional, la presente invención trata de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula **I** según se especifica en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para estabilizar o para reducir una infección por VHC en sujetos infectados, o una cantidad suficiente para prevenir la infección por VHC en sujetos con riesgo de ser infectados. En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según se especifica en la presente memoria, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula **I**, según se especifica en la presente memoria.

20 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma por adición de sal o de complejo metálico, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para administrar oralmente, rectalmente, percutáneamente o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá

30

habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar soluciones inyectables en las que se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar a través de inhalación oral o insuflación en la forma de una solución, una suspensión o un polvo seco usando cualquier sistema de aporte conocido en la especialidad.

Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en forma de dosificación unitaria para la facilidad de administración y la uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria según se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados y revestidos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y los múltiples segregados de los mismos.

Los compuestos de fórmula I muestran actividad contra VHC y se pueden usar en el tratamiento y la profilaxis de infección por VHC o enfermedades asociadas con VHC. Las últimas incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que conducen a cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular. Por otra parte, se sabe que un número de los compuestos de esta invención son activos contra cepas mutadas de VHC. Adicionalmente, los compuestos de esta invención pueden tener propiedades atractivas en cuanto a la biodisponibilidad, muestran un perfil farmacocinético favorable, incluyendo una semivida, ABC (área bajo la curva), valores máximos y valle aceptables y carecen de fenómenos desfavorables tales como comienzo insuficientemente rápido y retención tisular.

La actividad antiviral in vitro contra VHC de los compuestos de fórmula I se puede probar en un sistema celular de replicación de VHC basado en Lohmann y cols. (1999) *Science* 285:110-113, con las modificaciones adicionales descritas por Krieger y cols. (2001) *Journal of Virology* 75: 4614-4624 y Lohmann y cols. (2003) *Journal of Virology* 77: 3007-3019 para el genotipo 1b y por Yi y cols. (2004) *Journal of Virology* 78: 7904-7915 para el genotipo 1a (incorporados en la presente memoria mediante referencia), que se ejemplifica adicionalmente en la sección de ejemplos. Este modelo, aunque no es un modelo de infección completo para VHC, es ampliamente aceptado como el modelo más robusto y eficaz de replicación autónoma de ARN de VHC disponible actualmente. Se apreciará que es importante distinguir entre compuestos que interfieren específicamente con las funciones de VHC y los que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicación de VHC, y como consecuencia provocan una disminución en la concentración de ARN de VHC o enzima informadora conectada. Se muestran ensayos en este campo para la evaluación de citotoxicidad celular basados, por ejemplo, en la actividad de enzimas mitocondriales, que usan colorantes fluorogénicos redox tales como resazurina. Por otra parte, existen cribados contadores celulares para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad del gen informador conectada, tales como luciferasa de luciérnaga. Tipos de células apropiados se pueden equipar mediante transfección estable con un gen informador de luciferasa cuya expresión depende de un promotor génico constitutivamente activo, y tales células se pueden usar como un cribado contador para eliminar inhibidores no selectivos.

Debido a sus propiedades anti-VHC, los compuestos de fórmula I o subgrupos de los mismos, según se especifica en la presente memoria, son útiles en la inhibición de la replicación de VHC, en particular en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados con VHC, y para la profilaxis de infecciones por VHC en animales de sangre caliente, en particular seres humanos. Por otra parte, la presente invención se refiere a un método para tratar a un animal de sangre caliente, en particular un ser humano, infectado por VHC, o que tiene riesgo de infección por VHC, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, según se define anteriormente en la presente memoria.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I según se describe en la presente memoria se pueden usar como un medicamento, en particular como un medicamento anti-VHC. Dicho uso como un medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con VHC o a sujetos sensibles a una infección por VHC de una cantidad eficaz para aliviar o prevenir los síntomas y las afecciones asociados con infección por VHC.

La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infección por VHC.

En general, se contempla que una cantidad diaria antiviral eficaz sería de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Puede ser

apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Terapia de combinación

La invención también se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula I, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y otro compuesto antiviral, en particular otro compuesto anti-VHC. El término "combinación" se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula I, según se define anteriormente en la presente memoria, y (b) otro inhibidor anti-VHC, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por VHC.

Las combinaciones de la presente invención se pueden usar como medicamentos. Según esto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo según se define anteriormente para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad de VHC en un mamífero infectado con virus VHC, en donde dicho medicamento se usa en una terapia de combinación, comprendiendo en particular dicha terapia de combinación un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente anti-VHC, p. ej. IFN- α , IFN- α pegilado, ribavirina, albuferona, taribavirina, nitazoxanida Debio025 o una combinación de los mismos.

Otros agentes que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la polimerasa de VHC, inhibidores de proteasa, inhibidores de helicasa, inhibidores de NS4B y agentes que inhiben funcionalmente el sitio interno de entrada del ribosoma (IRES) y otros agentes que inhiben la unión celular o la entrada del virus de VHC, la traducción de ARN de VHC, la transcripción de ARN de VHC, la replicación o la maduración de VHC, el ensamblaje o la liberación de virus. Compuestos específicos en estas clases incluyen inhibidores de proteasa de VHC tales como telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095, GS 9256, VX-985, IDX-375, VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, ABT-450, EP-013420 (y congéneres) y VBY-376; los inhibidores de polimerasa de VHC nucleosídicos incluyen TMC649128, R7128, PSI-7851, PSI 7977, INX-189, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 y PSI-879 y otros diversos análogos nucleosídicos y nucleotídicos e inhibidores de VHC incluyendo los derivados como nucleósidos modificados con metilo en 2'-C, nucleósidos modificados con 4'-aza y nucleósidos modificados con 7'-desaza. Inhibidores de polimerasa de VHC no nucleosídicos útiles en la invención incluyen VHC-796, VHC-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, JKT-109, GL-59728, GL-60667, ABT-072, AZD-2795 y TMC647055.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no se deben considerar como una limitación de su alcance.

Parte experimental

Métodos de LCMS

Método A: General: fase móvil A : H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de parada: 2 min.; tiempo de gradiente (min.) [%A/%B] 0,01 [90/10] a 0,9 [20/80] a 1,5[20/80] a 1,51 [90/10]; flujo: 1,2 ml/min.; temp. columna: 50°C

Método A1: Shimadzu LCMS 2010, Shim-pack XR-ODS, 3*30mm

Método A2: Xtimate C18 2,1*30mm, 3um

Método A3: SHIMADZU Shim pack 2*30

Método B: Agilent 1100, YMC-PACK ODS-AQ, 50*2,0 mm 5 μ m fase móvil A : H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de parada: 10 min.; tiempo de gradiente (min.) [%A/%B] 0 [100/0] a 1 [100/0] a 5[40/60] a 7,5 [40/60] a 8 [100/0]; flujo: 0,8 ml/min; temp. columna: 50°C

Método C: Agilent 1100, YMC-PACK ODS-AQ, 50*2,0mm 5 μ m fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B:CH₃CN (TFA al 0,05%); Tiempo de parada: 10 min.; tiempo de gradiente (min.) [%A/%B] 0 [90/10] a 0,8 [90/10] a 4,5 [20/80] a 7,5 [20/80] a 8 [90/10]; flujo: 0,8 ml/min.; temp. columna: 50°C

Método D: Shimadzu LCMS 2010, Shim-pack XR-ODS,3*30 mm, fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de parada: 2 min.; tiempo de gradiente (min.) [%A/%B] 0,01 [100/0] a 0,9 [70/30] a 1,5 [70/30] a 1,51 [100/0]; flujo: 1,2 ml/min; temp. columna: 50°C

5 Método E: Cromatografía de líquidos: Waters Alliance 2695, detector UV: Waters 996 PDA, intervalo: 210-400 nm; Detector de masas: Waters ZQ, fuente iónica: ES+, ES- Columna usada: SunFire C18 3,5µ 4,6x100 mm fase móvil A: NH₄OOCH 10 mM + HCOOH al 0,1% en H₂O; fase móvil B: CH₃OH; temp. columna: 50°C; flujo: 1,5 ml/min. tiempo de gradiente (min) [%A/%B] 0 [65/35] a 7 [5/95] a 9,6 [5/95] a 9,8 [65/35] a 12 [65/35].

10 Método F: Xtimate C18 2,1*30mm, 3µm, fase móvil A: H₂O (1,5 ml TFA /4 l); B: CH₃CN (0,75 ml TFA/4 l) Tiempo de parada : 3 min.; tiempo de gradiente (min.) [%A/%B] 0,0 [90/10] a 1,35 [20/80] a 2,25 [20/80] a 2,26 [90/10]; 3,0 [90/10] flujo: 0,8 ml/min; temp. columna: 50°C

Método G: Condiciones generales: fase móvil A: H₂O (1,5 ml TFA /4 l); B: CH₃CN (0,75 ml TFA/4 l) Tiempo de parada: 2 min.; tiempo de gradiente (min.) [%A/%B] 0,0 [100/0] a 0,9 [40/60] a 1,5 [40/60] a 1,51 [100/0]; 2,0 [100/0] flujo: 1,2 ml/min; temp. columna: 50°C

Método G1: Xtimate C18,2,1*30mm,3µm

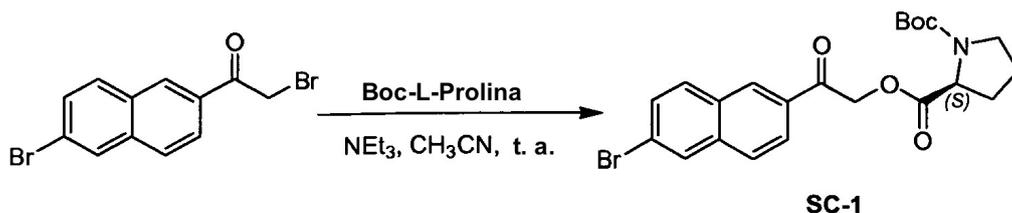
15 Método H: Condiciones generales: fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%); B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de parada: 10 min; tiempo de gradiente (min.) [%A/%B] 0,0 [90/10] a 0,8 [90/10] a 4,5 [20/80] a 7,5 [20/80]; 9,5 [90/10] flujo: 0,8 ml/min; temp. columna: 50°C

Método H1: Agilent TC-C18,2,1*50 mm, 5µm

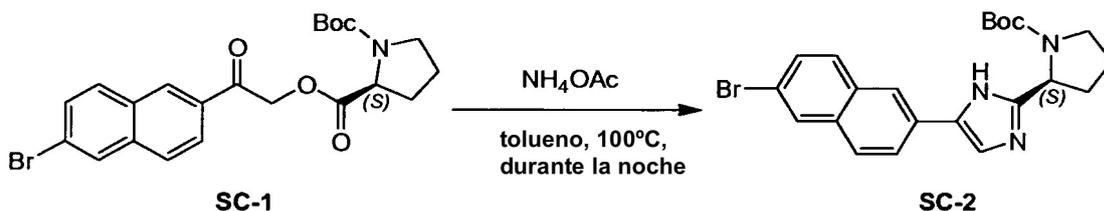
20 Método I: Shimadzu LCMS 2010, Shim-pack XR-ODS,3*30mm, fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de parada : 7 min.; tiempo de gradiente (min.) [%A/%B] 0,01 [90/10] a 6,0 [20/80] a 6,5 [20/80] a 6,51 [90/10]; flujo: 0,8 ml/min; temp. columna: 50°C

Método J: Agilent TC-C18, 50x2,1mm, 5µm, fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de parada : 10 min; Tiempo posterior: 0,5 min; tiempo de gradiente (min.) [%A/%B] 0 [100/0] a 1 [100/0] a 5 [40/60] a 7,5 [15/85] a 9,5 [100/0]; flujo: 0,8 ml/min; temp. columna: 50°C

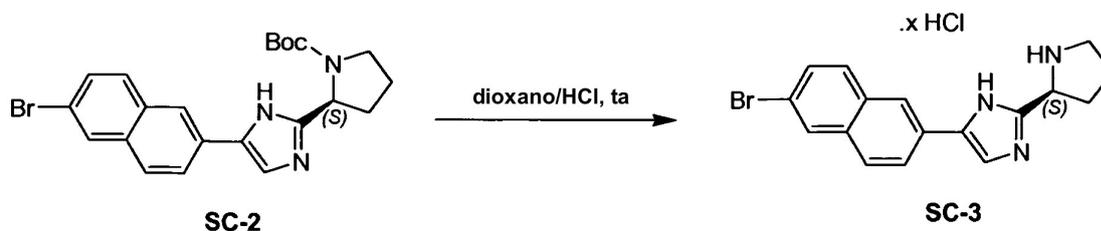
25 Síntesis de productos intermedios:



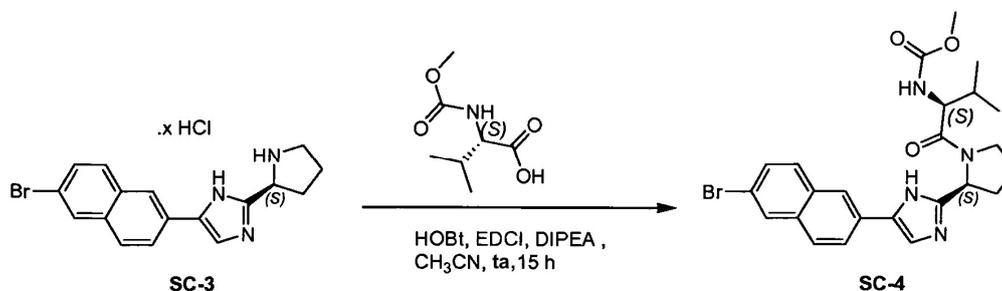
30 Se disolvió 2-bromo-1-(6-bromonaftalen-2-il)etanona (526,5 g, 1204 mmol) en CH₃CN (6.000 ml). Se añadió Boc-L-prolina (284 g, 1325 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió Et₃N (480 ml, 3612 mmol) gota a gota a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a vacío y se usó **SC-1** en bruto (794 g) en la siguiente etapa sin purificación adicional. Método A1; Rt: 1,68 min. m/z : 484,1 (M+Na)⁺ Masa exacta: 461,1



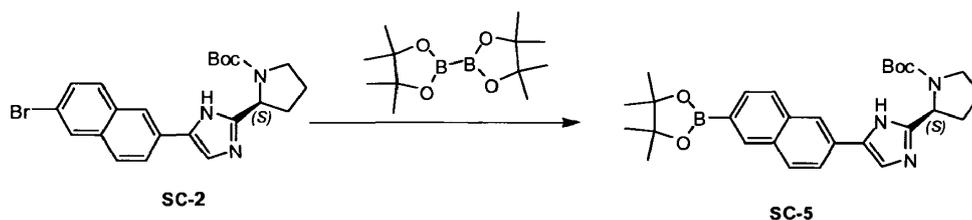
5 Se disolvió **SC-1** (794 g, 1204 mmol) en tolueno (6.000 ml) y se añadió acetato amónico (1.855 g, 24.096 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante 12 horas a 100°C. La solución se diluyó con acetato de etilo (1.000 ml) y se lavó con agua (2 x 500 ml). La capa inorgánica se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se trituró en CH₃CN (300 ml) durante 0,5 horas a 0°C, dando como resultado el compuesto **SC-2** (140 g, 26% de rendimiento basado en 1-(6-bromonaftalen-2-il)etanona). Método A; Rt: 1,28 min. m/z: 442,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 441,1



Se añadió dioxano/HCl (750 ml) a temperatura ambiente a la solución de compuesto **SC-2** (75 g, 170 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró para obtener el compuesto **SC-3** (73 g).

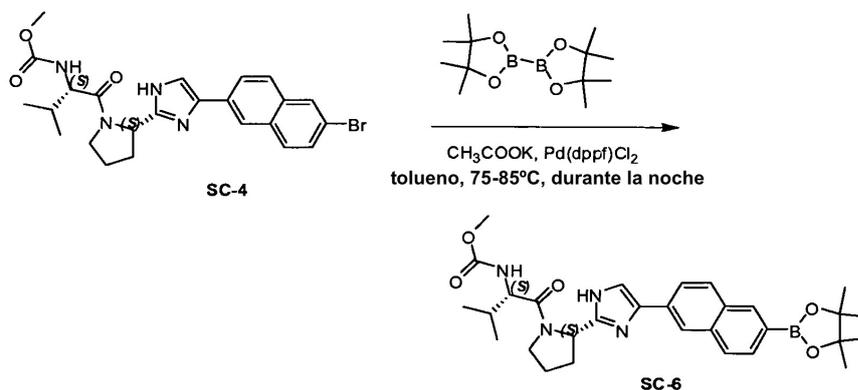


10 Se añadieron HOBt (36,4 g, 270 mmol) y EDCI (51,6 g, 270 mmol) a temperatura ambiente a una solución de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (47,2 g, 270 mmol) en CH₃CN (1.200 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió **SC-3** (73 g). A continuación, la solución se enfrió hasta 0°C, se añadió diisopropiletilamina (75 g, 578 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (1500 ml) y se lavó con NaOH acuoso (0,5 N, 1.000 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El producto en bruto obtenido se lavó con CH₃CN, dando como resultado el compuesto **SC-4** (80 g).



20 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (11,6 g, 15,8 mmol) a una mezcla de compuesto **SC-2** (140 g, 316,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (160,7 g, 633 mmol), KOAc (62 g, 633 mmol) y tolueno (4.000 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a 85°C. Después de enfriar, se añadió CH₂Cl₂ y la mezcla se lavó con Na₂CO₃, seguido por salmuera. El agua se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 900 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se recristalizó en un disolvente mixto de hexano/ i-Pr₂O (3/2, 2 x 150 ml) dando como resultado el compuesto **SC-5** (105 g, 63% de rendimiento). Método A3; Rt: 1,35 min. m/z : 490,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 489,3

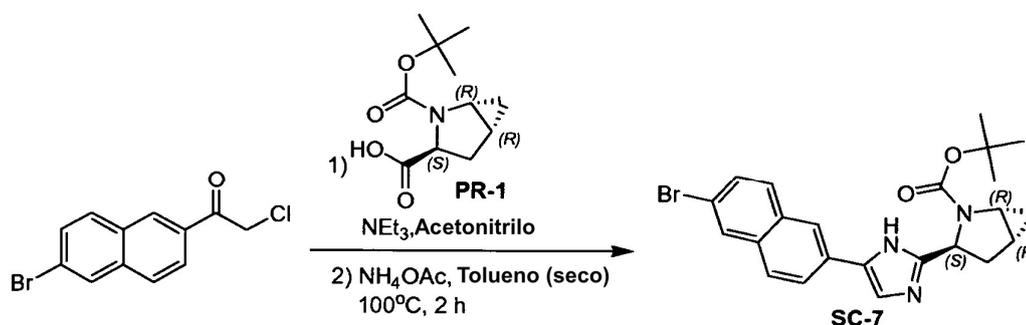
25



5 Se añadieron a tolueno (1.500 ml) **SC-4** (69 g, 138,2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (70,2 g, 276,4 mmol) y CH_3COOK (27,1 g, 276,4 mmol), seguido por $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5 g, 6,9 mmol) bajo N_2 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Después de enfriar, se añadió acetato de etilo (1.000 ml) y la mezcla se lavó con NaHCO_3 saturado (1.500 ml) y salmuera. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y, después de la filtración, se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna dando como resultado el compuesto **SC-6** (52 g, 68% de rendimiento). Método C; Rt: 4,01 min. m/z : 547,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 546,3

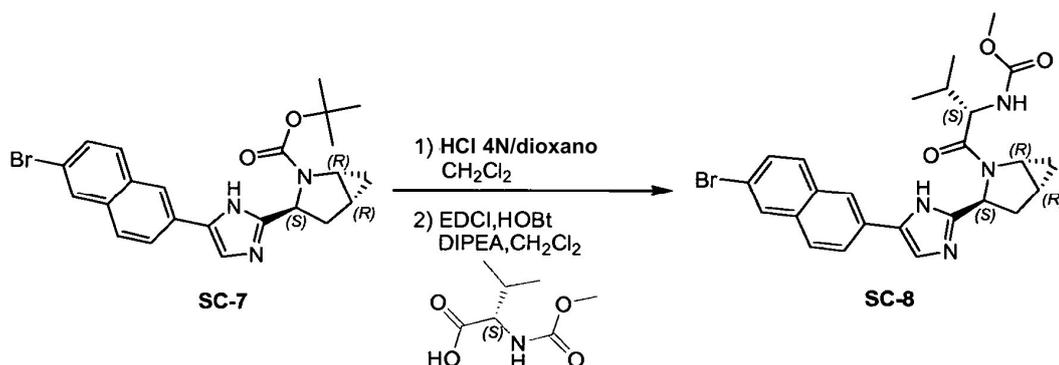
10 SFC: Columna: (AS)-H 150 mm x 4,6 mm; 5 μm . Flujo: 3 ml/min., Fase móvil: A: CO_2 B: EtOH (dietilamina al 0,05%); de 5 a 40% de B en A: Rt: 3,11 min.

SFC: Columna: OD-H 50 mm x 4,6 mm; 3 μm . Flujo: 4 ml/min., Fase móvil: A: CO_2 B: EtOH (dietilamina al 0,05%); de 5 a 40% de B en A: Rt: 1,34 min.

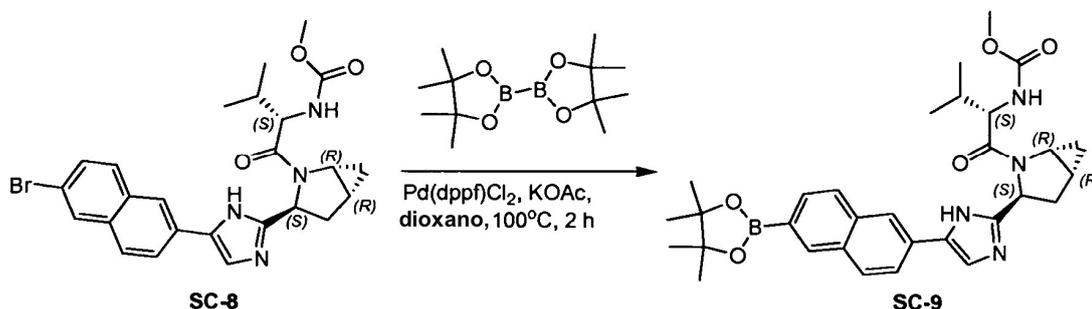


15 Se disolvió 1-(6-bromonaftalen-2-il)-2-cloroetanona (5,53 g, 18,79 mmol) en acetonitrilo (15 ml). Se añadieron **PR-1** (4,27 g, 18,79 mmol) y NEt_3 (6,65 g, 65,76 mmol) 25°C y la mezcla se agitó durante 5 horas. Las materias volátiles se retiraron a vacío, dando como resultado un residuo que se usó como tal. Una solución del residuo obtenido (10 g, 18,79 mmol) se disolvió en tolueno seco (50 ml) y se agitó a 20°C . Se añadió NH_4OAc (29 g, 375,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 100°C . La solución se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con H_2O (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y, después de la filtración, las materias volátiles se retiraron a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente en gradiente: éter de petróleo / acetato de etilo de 100/1 a 1/100). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se retiró a vacío, dando como resultado el compuesto **SC-7** (6,5 g) Método A2; Rt: 0,94 min. m/z : 456,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 455,1

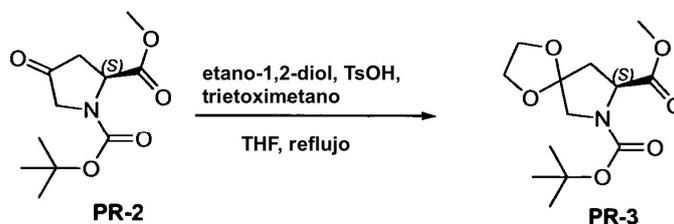
20



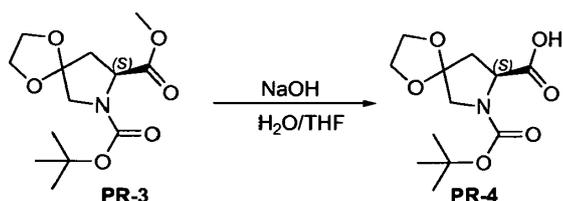
El compuesto **SC-7** (6,5 g, 14,3 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml) y se agitó a 20°C. Se añadió gota a gota a 0°C HCl 4 N/dioxano (30 ml). A continuación, la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora después de lo cual las materias volátiles se retiraron a vacío, dando como resultado un residuo (8 g). Método A2; Rt: 0,84 min. m/z : 353,9 (M+H)⁺ Masa exacta: 353,1. Este residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una mezcla del residuo obtenido (8 g), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (5,5 g, 31,5 mmol), EDCI (6,0 g, 31,5 mmol) y HOBT (4 ml, 31,5 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) se agitó a 0°C y se añadió DIPEA (18,48 g, 143 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y H_2O (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml), salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Las materias volátiles se retiraron a vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo de 100/1 a 1/100). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se retiró a vacío, dando como resultado el compuesto **SC-8** (4,6 g). Método A2; Rt: 1,00 min. m/z : 512,9 (M+H)⁺ Masa exacta: 512,1



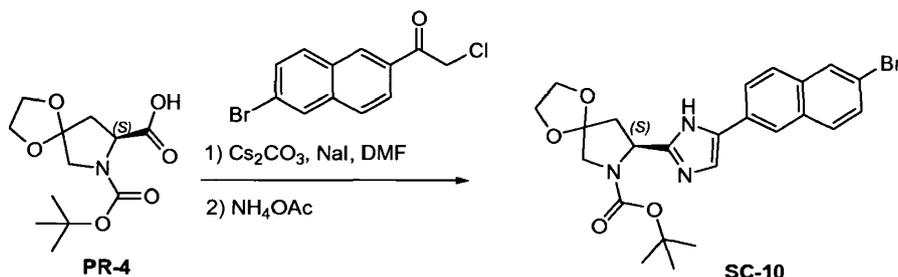
Una mezcla de compuesto **SC-8** (4,6 g, 8,99 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,57 g, 17,99 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,66 g, 0,9 mmol) y KOAc (1,76 g, 17,99 mmol) en dioxano (50 ml) se agitó durante 2 horas a 100°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente en gradiente: éter de petróleo / acetato de etilo de 100/1 a 1/100). La fracción que contenía producto se recogió y el disolvente se retiró a vacío, dando como resultado el compuesto **SC-9** (4,8 g). Método A2; Rt: 0,98 min. m/z : 559,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 558,3



Se añadieron a 25°C etano-1,2-diol (53,6 g, 864 mmol), trietoximetano (54,6 g, 369 mmol) y TsOH (3 g, 3,69 mmol) al compuesto **PR-2** (30 g, 123 mmol) en THF (120 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La fase orgánica se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de éter=10:1) dando como resultado el compuesto **PR-3** (8,4 g).

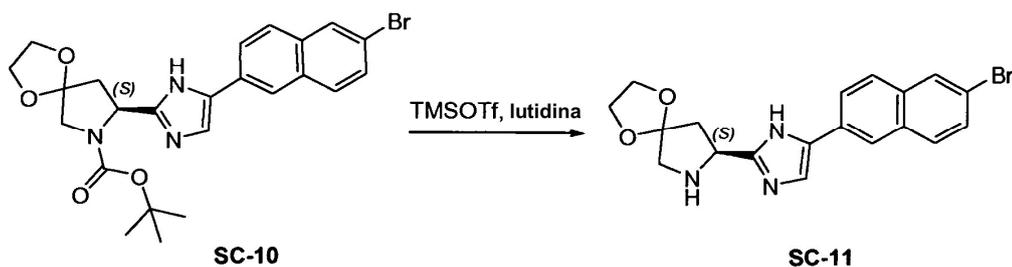


Se añadió NaOH (5,85 g, 146 mmol) a una solución agitada de compuesto **PR-3** (8,4 g, 29,3 mmol) en THF/H₂O (100 ml, 1:1). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 1 hora y se trató con acetato de etilo (20 ml). La capa inorgánica combinada se separó, se ajustó hasta pH=4 con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío dando como resultado el compuesto **PR-4** (5,9 g).

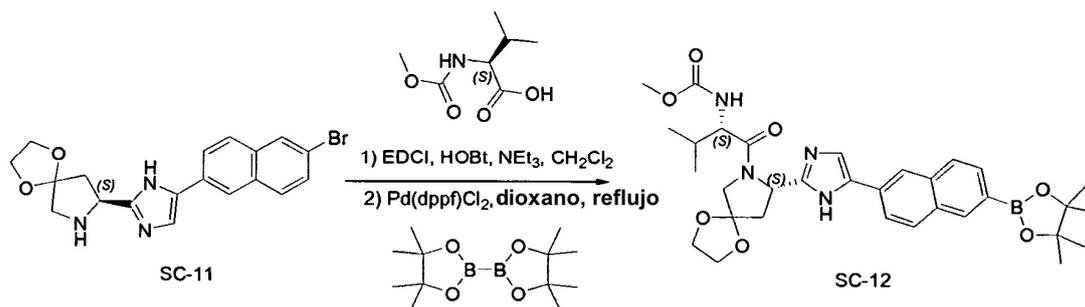


Se añadió Cs₂CO₃ (10,6 g, 32,4 mmol) a una solución agitada de compuesto **PR-4** (5,9 g, 21,6 mmol) en DMF (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 0,5 horas. A continuación, se añadieron a la mezcla 1-(6-bromonaphthalen-2-yl)-2-cloroetanol (9,2 g, 32,4 mmol) y NaI (4,86 g, 32,4 mmol) y la agitación se continuó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se lavó con agua (90 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de éter=5:1) dando como resultado un residuo (5,9 g).

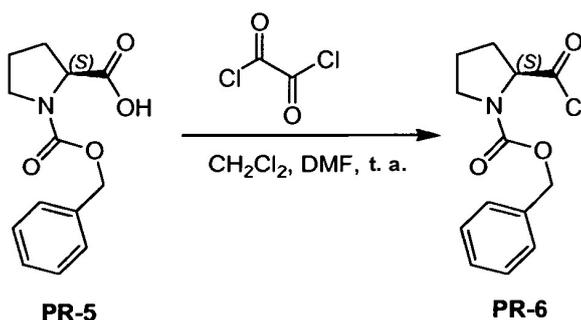
Se añadió NH₄OAc (26,2 g, 32,3 mmol) a una solución agitada del residuo obtenido, obtenido como se describe anteriormente, (8,4 g, 16,2 mmol) en xileno (80 ml) en un autoclave y la mezcla de reacción se agitó a 160°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se lavó con agua (90 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml); la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de éter=2:1) dando como resultado el compuesto **SC-10** (5,2 g). Método A2; Rt: 1,07 min. m/z : 500,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 499,1



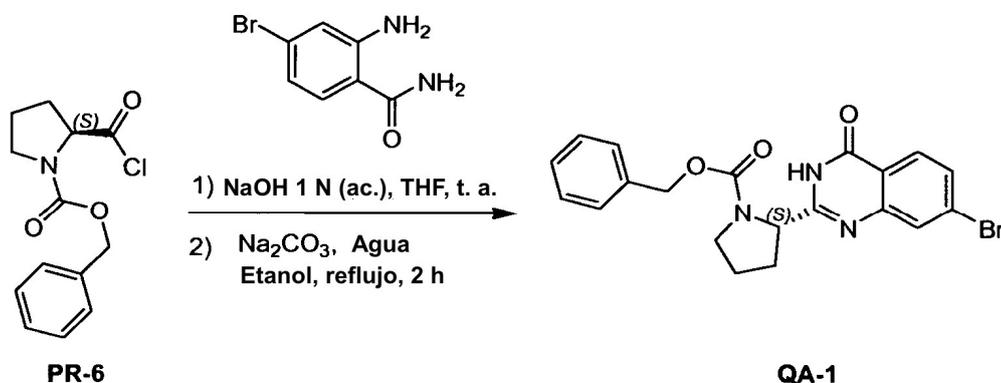
Se añadió gota a gota TMSOTf (9,2 g, 40,6 mmol) a una solución agitada de compuesto **SC-10** (5,2 g, 10,4 mmol) y lutidina (2,2 g, 20,8 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío dando como resultado el compuesto **SC-11** (3,0 g) como un sólido blancuzco. Método A2; Rt: 0,98 min. m/z : 401,9 (M+H)⁺ Masa exacta: 401,1.



- Se añadió NEt_3 (15,2 g, 15 mmol) a una solución agitada de compuesto **SC-11** (3,0 g), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (1,57 g, 9 mmol), EDCI (1,73 g, 9 mmol) y HOBT (0,12 g, 0,9 mmol) en CH_2Cl_2 seco (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas, se desactivó con Na_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml); la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de éter=1:1) dando como resultado un residuo sólido blanco (2,2 g). Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 g, 5,93 mmol) y KOAc (0,77 g, 7,9 mmol) a una solución agitada de este residuo (2,2 g) y Pd(dppf)Cl_2 (0,2 g, 0,395 mmol) en dioxano seco (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 minutos, se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de éter=1:1) dando como resultado el compuesto **SC-12** (1,9 g) como un sólido. Método A2; Rt: 0,97 min. m/z : 605,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺ Masa exacta: 604,3

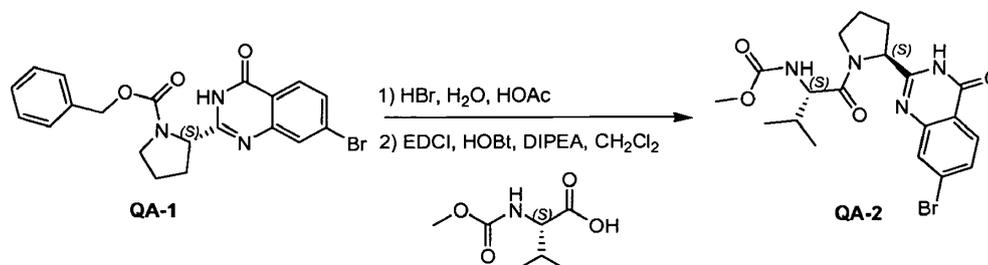


- El compuesto **PR-5** (15,7 g, 63,1 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (250 ml) y se añadió a la solución DMF (1,5 ml). Se añadió gota a gota a temperatura ambiente cloruro de oxalilo (13,5 ml, 157,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo (**PR-6**, 22 g) se usó directamente sin purificación adicional.



- Se añadieron 2-amino-4-bromobenzamida (7,6 g, 35,3 mmol) y NaOH 1 N (ac. 85 ml, 85 mmol) a la solución de compuesto **PR-6** (bruto 22 g) en THF seco (250 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N en agua (15 ml), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío dando como resultado un residuo en bruto (17 g). El residuo en bruto, obtenido de un modo similar al descrito anteriormente (25 g), y Na_2CO_3

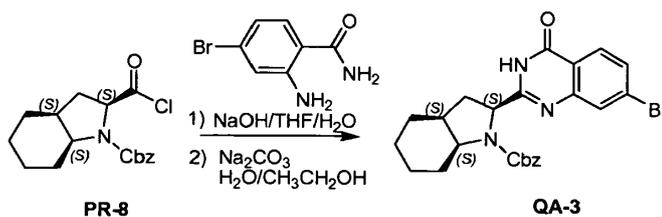
(17,8 g, 168 mmol) en etanol (250 ml) y H₂O (250 ml) se sometieron a reflujo 2 horas. El disolvente orgánico se retiró a vacío. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo). Las fracciones deseadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se agitó en acetato de etilo (50 ml), el precipitado se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo dando como resultado el compuesto **QA-1** (17 g).



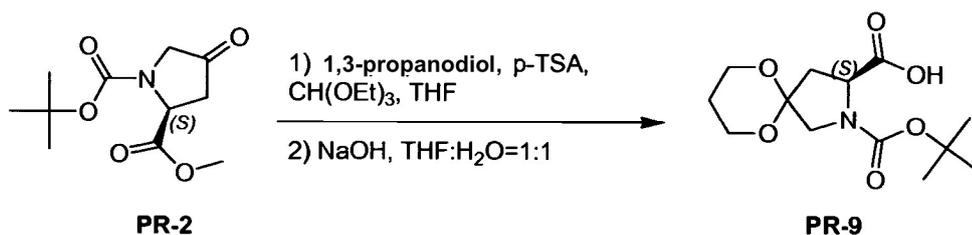
El compuesto **QA-1** (8 g, 18,6 mmol) se disolvió en HOAc (80 ml) y se añadió HBr al 40% (40 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mayoría del disolvente se retiró a vacío. El precipitado se separó por filtración y se lavó con metil-t-butil-éter. El sólido se coevaporó con tolueno (2 x 20 ml) dando como resultado un residuo en bruto (6,5 g). A continuación, parte de este residuo (6,4 g), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metil-butanoico (4,5 g, 25,6 mmol), EDCI (4,9 g, 25,6 mmol) y HOBT (1,15 g, 8,5 mmol) en CH₂Cl₂ (120 ml) se enfriaron hasta 0°C. Se añadió DIPEA (14,8 ml, 85,0 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 horas a 20°C. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente en gradiente: éter de petróleo:acetato de etilo: de 100:0 a 0:100) dando como resultado el compuesto **QA-2** (3,3 g).



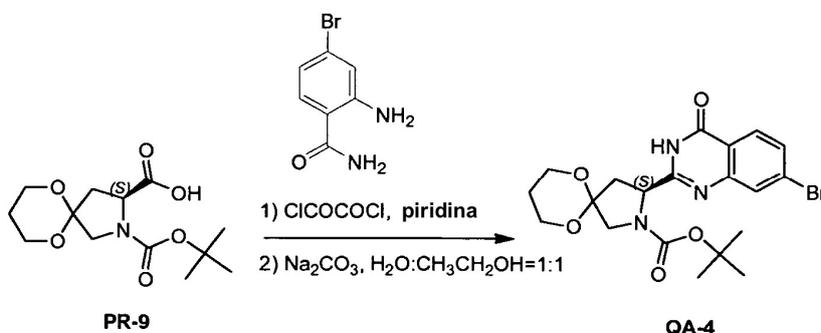
El compuesto **PR-7** (7,0 g, 23,21 mmol) en THF (70 ml) se agitó a 0°C. Se añadieron gota a gota dicloruro de oxalilo (7 ml, 46,2 mmol) y DMF (2 gotas) y la mezcla se agitó durante 10 min. a 0°C. La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se evaporó a vacío, dando como resultado el compuesto **PR-8** (7 g)



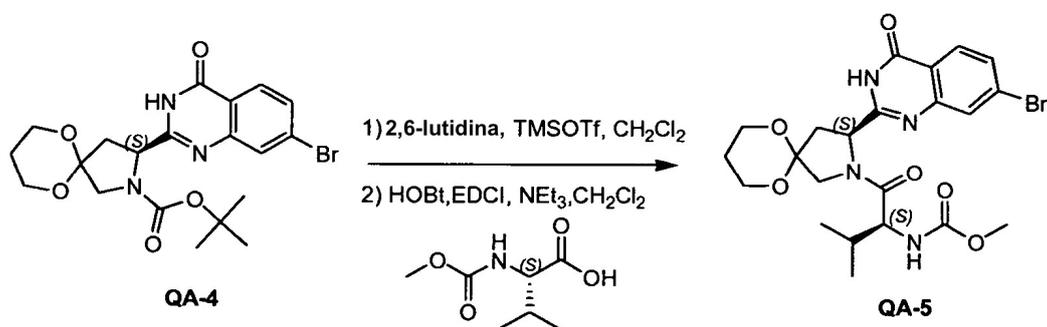
Se añadieron 2-amino-4-bromobenzamida (4,5 g, 21 mmol) y NaOH 1 N (42 ml, 42 mmol) a la solución de compuesto **PR-8** (7 g, 21 mmol) en THF (70 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con NaOH 0,5 N, salmuera, se secaron y se concentraron a vacío, dando como resultado un residuo en bruto (9 g). Este residuo (9 g) y Na₂CO₃ (5,7 g, 54 mmol) en H₂O (200 ml) y THF (200 ml) se agitaron y se sometieron a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró a vacío y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x), se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 N (3 x), salmuera, se secó y se evaporó a vacío, dando como resultado **QA-3** (4,4 g). Método A2; Rt: 1,27 min. m/z=: 484,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 483,1



Se añadieron a 25°C 1,3-propanodiol (22 g, 288-mmol), ortoformiato de trietilo (18,3 g, 123,6 mmol) y ácido tolueno-4-sulfónico (1 g, 0,2 mmol) al compuesto **PR-2** (10 g, 41,2 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso (400 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se separó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de éter=5:1) y el compuesto obtenido (3,8 g) se disolvió en THF/H₂O (40 ml, 1:1). Se añadió NaOH (2,52 g, 63 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se trató con acetato de etilo (20 ml). La capa inorgánica combinada se separó, el pH se ajustó hasta 4 con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío dando como resultado el compuesto **PR-9** (5,9 g).

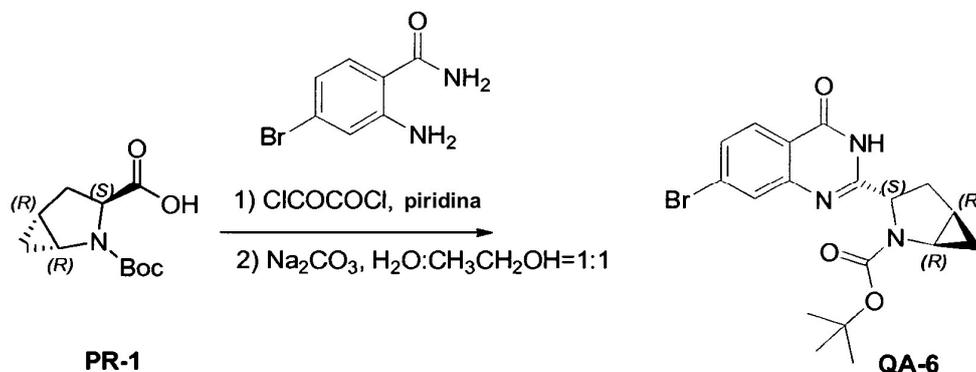


Se añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (2,5 ml, 13,11 mmol) a una mezcla del compuesto **PR-9** (2,5 g, 8,74 mmol), 2-amino-4-bromobenzamida (2,5 g, 10,49 mmol) en diclorometano (20 ml) y piridina (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:éter de acetato=1:1). El compuesto de amida intermedio obtenido (0,98 g), Na₂CO₃ (1,08 g, 10,15 mmol), H₂O (5 ml) y CH₃CH₂OH (5 ml) se agitaron durante 2 horas bajo reflujo. La mayoría del CH₃CH₂OH se retiró a vacío y el residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se lavó con t-butil-metil-éter dando como resultado el compuesto **QA-4** (0,89 g).



Se añadió gota a gota TMSOTf (1,7 g, 7,68 mmol) a una solución agitada de compuesto **QA-4** (0,89 g, 1,92 mmol) y lutidina (0,41 g, 3,84 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo; las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se usó como tal en la siguiente reacción (0,3 g). Método A2; Rt: 0,68 min. m/z=368,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 367,0. Se añadió NEt₃ (0,5 ml, 2,46 mmol) a la solución del residuo obtenido anteriormente (0,3 g), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,22 g, 1,23 mmol), HOBt (0,17 g, 1,23 mmol) y EDCl (0,24 g, 1,23 mmol) en diclorometano (15 ml) en un baño de agua de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A

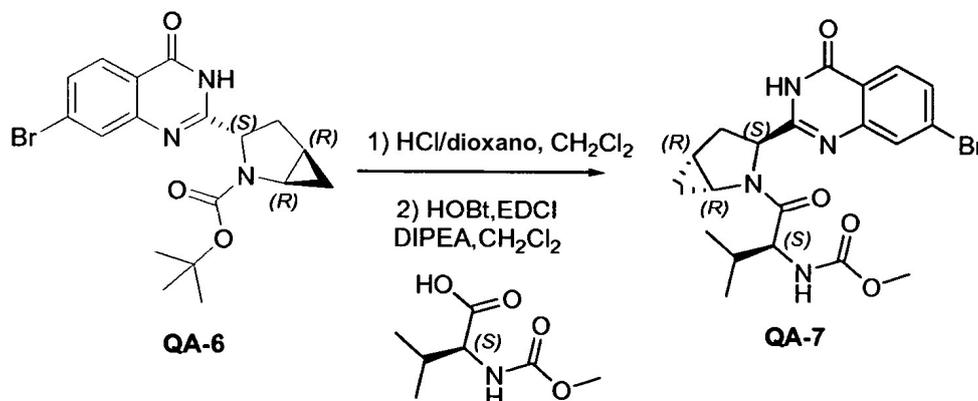
continuación, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de éter=1:1), dando como resultado el compuesto **QA-5** (0,2 g). Método A2; Rt: 1,14 min. $m/z=547,1$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ Masa exacta: 524,1



5

10

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,9 ml, 33 mmol) a la mezcla de compuesto **PR-1** (5 g, 22 mmol), 2-amino-4-bromobenzamida (4,7 g, 22 mmol) y piridina (50 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (éter de petróleo:éter de acetato=5:1) dando como resultado un producto intermedio (3,6 g). Método A2; Rt: 1,15 min. $m/z=447,7$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ Masa exacta: 425,1. El producto intermedio obtenido anteriormente (3,6 g), Na_2CO_3 (2,7 g, 25,4 mmol), H_2O (20 ml) y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (20 ml) se agitaron durante 2 horas bajo reflujo. La mayoría del $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ se retiró a vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se lavó con t-butil-metil-éter dando como resultado el compuesto **QA-6** (3,4 g)



15

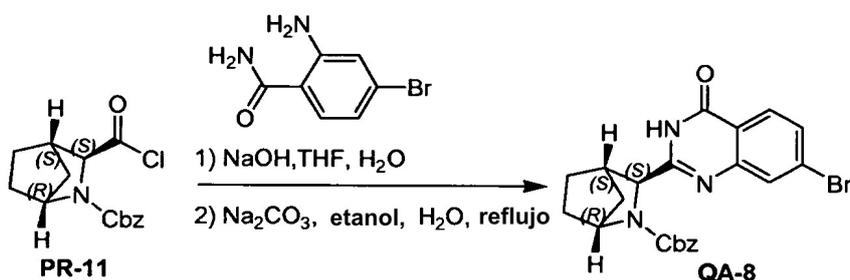
20

25

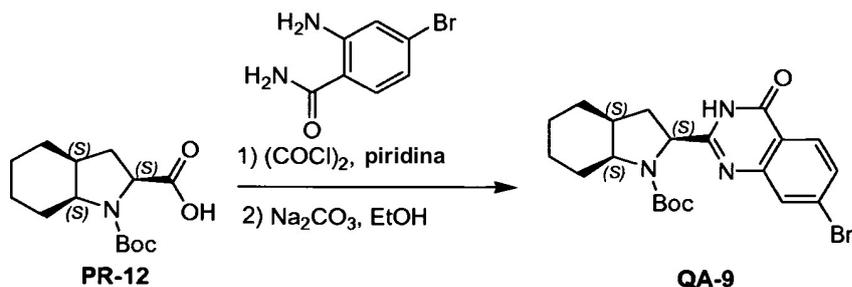
El compuesto **QA-6** (3,4 g, 8,4 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml) y se añadió gota a gota HCl /dioxano (3 ml) a la mezcla a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a vacío. El residuo se lavó con t-butil-metil-éter y el residuo en bruto obtenido se usó como tal (2,7 g). Se añadió DIPEA (14 ml, 78,8 mmol) a una solución de este material en bruto (2,7 g), ácido (S)-2-(metoxicarbonylamino)-3-metilbutanoico (2,75 g, 15,76 mmol), HOBt (2,42 g, 17,33 mmol) y EDCI (3,32 g, 17,33 mmol) en diclorometano (20 ml) enfriada en un baño de agua de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de éter=1:1), dando como resultado el compuesto **QA-7** (2,5 g). SFC: Columna: AD-H 250 mm x 4,6 mm; 5µm. Flujo: 2,35 ml/min., Fase móvil: A: CO_2 B: EtOH (dietilamina al 0,05%); de 5 a 40% de B en A: Rt: 9,99 min.



El compuesto **PR-10** (2,0 g, 7,3 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó a 0°C . Se añadieron gota a gota dicloruro de oxalilo (2,3 g, 18,2 mmol) y DMF (2 gotas) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C . La mezcla se agitó durante 1 hora a 20°C . La mezcla se enfrió y se evaporó a vacío. El residuo se diluyó dos veces con tolueno (2 x 10 ml) y se evaporó, dando como resultado un residuo (**PR-11**, 2,5 g).

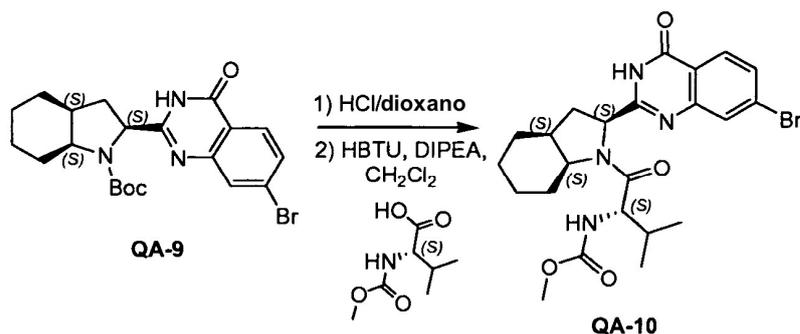


Se añadieron 2-amino-4-bromobenzamida (1,57 g, 7,3 mmol) y NaOH 1 N (14,6 ml, 14,6 mmol) a la solución de compuesto **PR-11** (2,5 g) en THF (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C . La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaOH 0,5 N, salmuera, se secaron y se concentraron a vacío, dando como resultado un residuo (3,5 g) que se agitó con Na_2CO_3 (2,32 g, 21,9 mmol) en H_2O (50 ml) y THF (50 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. Las materias volátiles se retiraron a vacío. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2x), se lavó con salmuera, se secó y las materias volátiles se retiraron a vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 1 N (3x), salmuera, se secó y las materias volátiles se retiraron a vacío, dando como resultado el compuesto **QA-8** (1,5 g). Método A2; Rt: 1,15 min. $m/z=453,9$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 453,1.

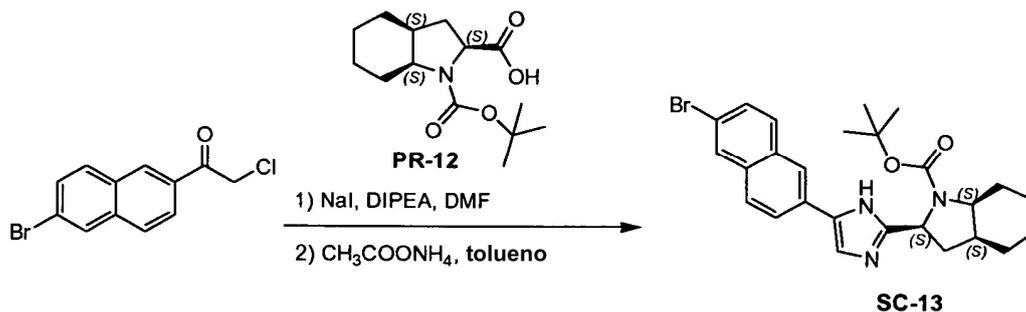


Se añadió gota a gota ClCOCOCl (44,4 ml, 510,2 mmol) a la mezcla de **PR-12** (100,6 g, 374 mmol), 2-amino-4-bromobenzamida (73,2 g, 340 mmol) y piridina (760 ml) bajo nitrógeno a 0°C . La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a vacío. Se añadió NaHCO_3 saturado al residuo y la mezcla resultante se extrajo mediante acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=50:1$) dando como resultado un compuesto de amida intermedio (50,6 g). Método A2; Rt: 1,15 min. $m/z=490,1$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ Masa exacta: 467,1. Una solución del producto intermedio obtenido anteriormente (50,61 g), Na_2CO_3 (34,51 g, 325,6 mmol), H_2O (300 ml) y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (300 ml) se agitó durante 3 horas a reflujo. Se retiró a vacío EtOH y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se lavó con t-butil-metil-éter dando como resultado el compuesto **QA-9** (39,2 g).

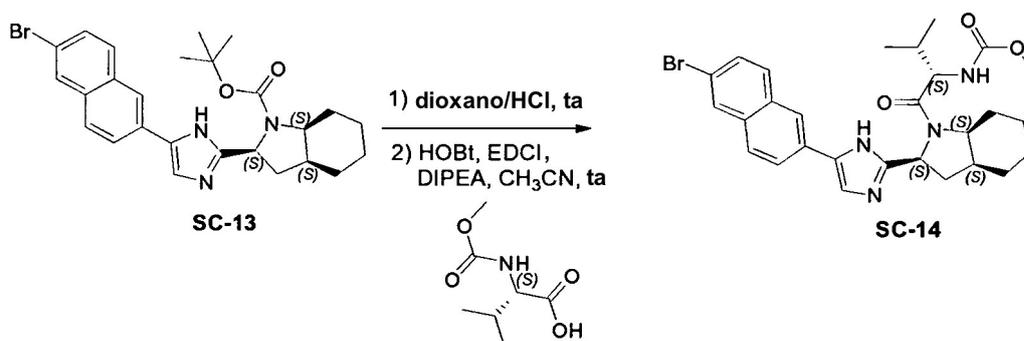
Método A2; Rt: 1,37 min. $m/z=448,1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 447,1.



5 Sr disolvió **QA-9** (39,2 g, 87,5 mmol) en diclorometano (400 ml). Se añadió gota a gota HCl/dioxano (470 ml) a la mezcla a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró cuidadosamente a vacío. El residuo obtenido se lavó con t-butil-metil-éter, dando como resultado un residuo (30,8 g) Método A2; Rt: 0,92 min. m/z=:348,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 347,1. Se añadió DIPEA (54,2 ml, 308 mmol), a 0°C, a una solución del residuo anterior (30,84 g, 61,6 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (11,9 g, 67,8 mmol) y HBTU (35,0 g, 92,4 mmol) en diclorometano (265 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1), dando como resultado el compuesto **QA-10** (31,1 g). Método A2; Rt: 1,28 min. m/z=:507,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 506,1



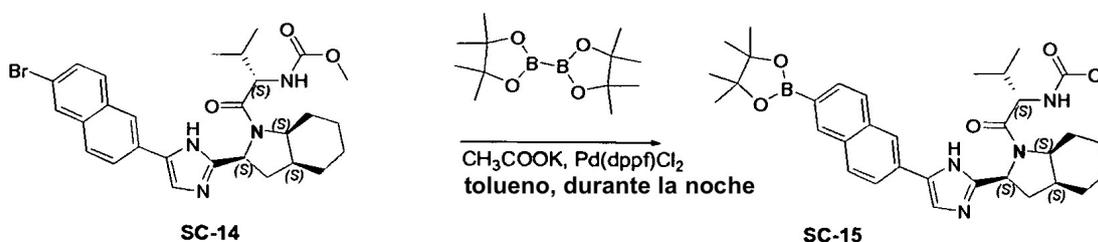
15 Se añadieron a 25-35°C compuesto **PR-12** (67 g, 310 mmol), DIPEA (7,8 g, 60,8 mmol) y NaI (9,1 g, 60,8 mmol) a la mezcla de 1-(6-bromonaftalen-2-il)-2-cloroetanol (15 g, 55,3 mmol) en DMF (100 ml). Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó hasta 40-45°C y se agitó durante 1-2 horas a esta temperatura. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y a continuación se concentró a vacío, dando como resultado un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna dando como resultado (2S,3aS,7aS)-2-(2-(6-bromonaftalen-2-il)-2-oxoetil)-hexahidro-1H-indol-1,2(2H,3H)-dicarboxilato de 1-terc-butilo (28 g) como un aceite. Se añadió CH₃COONH₄ (45,9 g, 596,2 mmol) a este producto intermedio (28 g, 54,2 mmol) en tolueno (300 ml). La mezcla se calentó hasta 75-85°C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 75-85°C. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío dando como resultado el compuesto **SC-13** (16 g). Método A2; Rt: 1,14 min. m/z=: 496,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 495,2



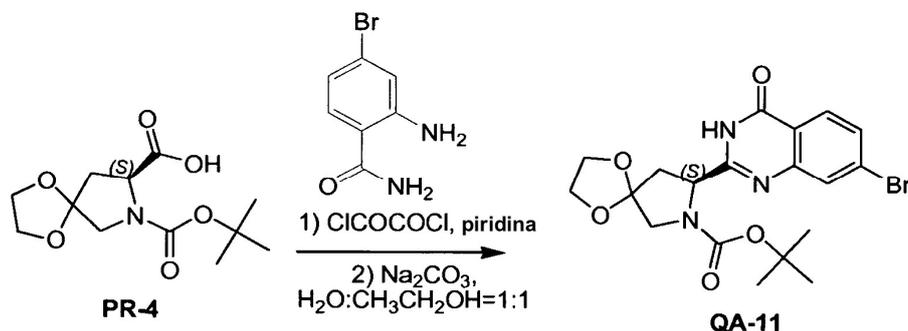
25 Se añadió dioxano/HCl a temperatura ambiente a la solución del compuesto **SC-13** (16 g, 32,3 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío. Se añadió CH₂Cl₂ (100 ml) al residuo

obtenido y la mezcla se lavó con Na_2CO_3 saturado. La capa orgánica se separó y se concentró a vacío, dando como resultado un producto intermedio desprotegido (14 g). Se añadieron a temperatura ambiente HOBt (6,1 g, 45,3 mmol) y EDCI (8,6 g, 45,3 mmol) a una solución de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (7,9 g, 45,3 mmol) en CH_3CN (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se añadió el producto intermedio desprotegido obtenido anteriormente (14 g). Posteriormente, la solución se enfrió hasta 0°C y se añadió DIPEA (12,5 g, 97,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (200 ml) y se lavó con Na_2CO_3 acuoso (0,5 N, 100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró, dando como resultado **SC-14** (14 g)

5



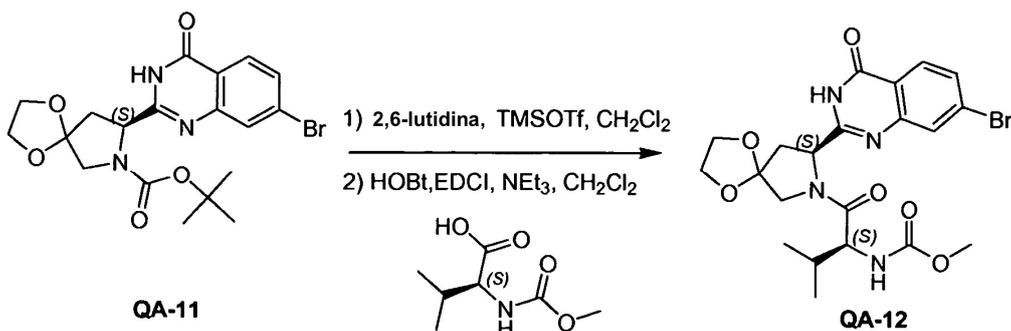
10 El compuesto **SC-14** (14 g, 25,3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (12,9 g, 276 mmol) y CH_3COOK (4,96 g, 50,6 mmol) se agitaron en tolueno (100 ml). Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Después de enfriar, se añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se lavó con NaHCO_3 saturado (200 ml) y salmuera. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, dando como resultado el compuesto **SC-15** (15 g).
15 Método A2; Rt: 1,17 min. $m/z = 601,4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 600,4



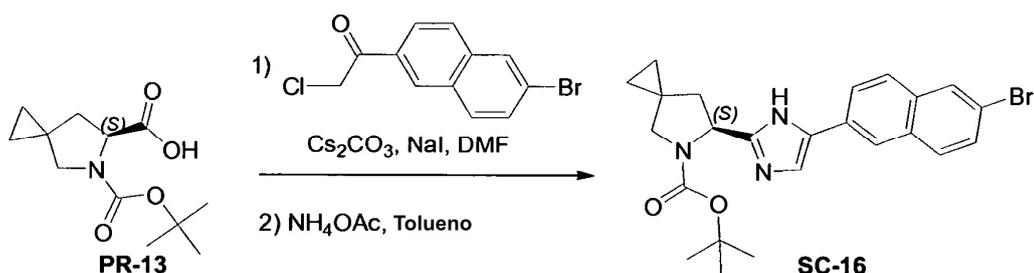
Se añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (2,5 ml, 13,11 mmol) a la mezcla de compuesto **PR-4** (3,3 g, 12 mmol), 2-amino-4-bromobenzamida (3,1 g, 14,5 mmol) en diclorometano (30 ml) y piridina (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (éter de petróleo:éter de acetato=1:1) dando como resultado una amida intermedia (0,7 g). Esta amida intermedia (0,7 g), Na_2CO_3 (0,82 g, 7,5 mmol), H_2O (10 ml) y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (10 ml) se agitaron durante 2 horas a reflujo. Después de enfriar, la mayoría del $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ se retiró a vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se lavó con t-butil-metil-éter dando como resultado el compuesto **QA-11** (0,55 g). Método A2; Rt: 1,04 min. $m/z = 454,0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 453,1

20

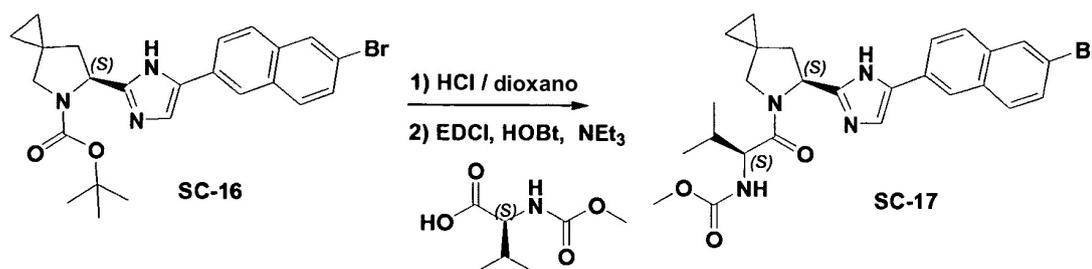
25



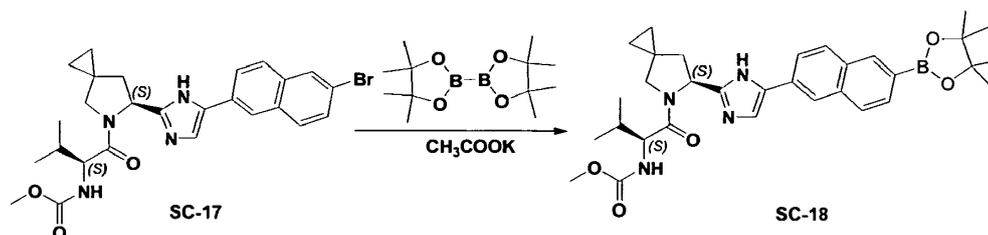
Se añadió gota a gota TMSOTf (1,1 g, 4,8 mmol) a una solución agitada de compuesto **QA-11** (0,55 g, 1,2 mmol) y 2,6-lutidina (0,25 g, 2,4 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío dando como resultado un residuo (0,56 g). Se añadió NEt_3 (0,24 g, 2,4 mmol) a la solución del residuo obtenido anteriormente (0,56 g), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,29 g, 1,4 mmol), HOBT (0,1 g) y EDCI (0,27 g, 1,4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) en un baño de agua de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera y finalmente se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de éter=1:1), dando como resultado el compuesto **QA-12** (0,3 g). Método A2; Rt: 1,11 min. m/z =: 511,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 510,1.



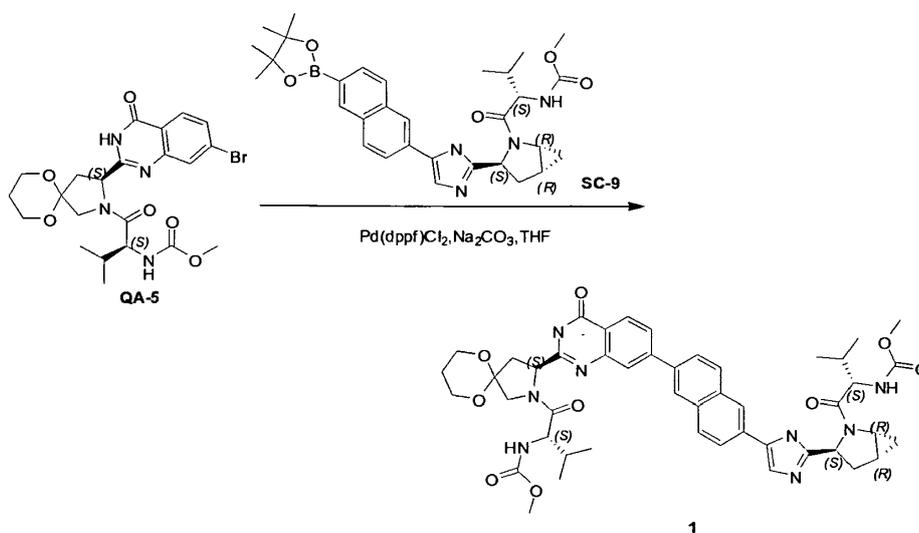
Se añadió Cs_2CO_3 (8,12 g, 26,9 mmol) a una solución agitada de **PR-13** (4,32 g, 17,9 mmol) en DMF (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 0,5 horas. A continuación, se añadieron 1-(6-bromonaftalen-2-il)-2-cloroetanol (7,2 g, 26,85 mmol) y NaI (3,75 g, 26,85 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a 20°C durante 2 horas. La mezcla se lavó con agua (90 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de éter=5:1) para proporcionar (S)-6-(2-(6-bromonaftalen-2-il)-2-oxoetil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5,6-dicarboxilato de 5-terc-butilo (6,5 g). Se añadió NH_4OAc (21,6 g, 267 mmol) a una solución agitada de este compuesto (6,5 g) en tolueno (60 ml) y a continuación la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 12 horas. La mezcla se lavó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml); la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo=2:1) dando como resultado el compuesto **SC-16** (3,2 g). Método A2; Rt: 1,08 min. m/z =: 470,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 469,1.



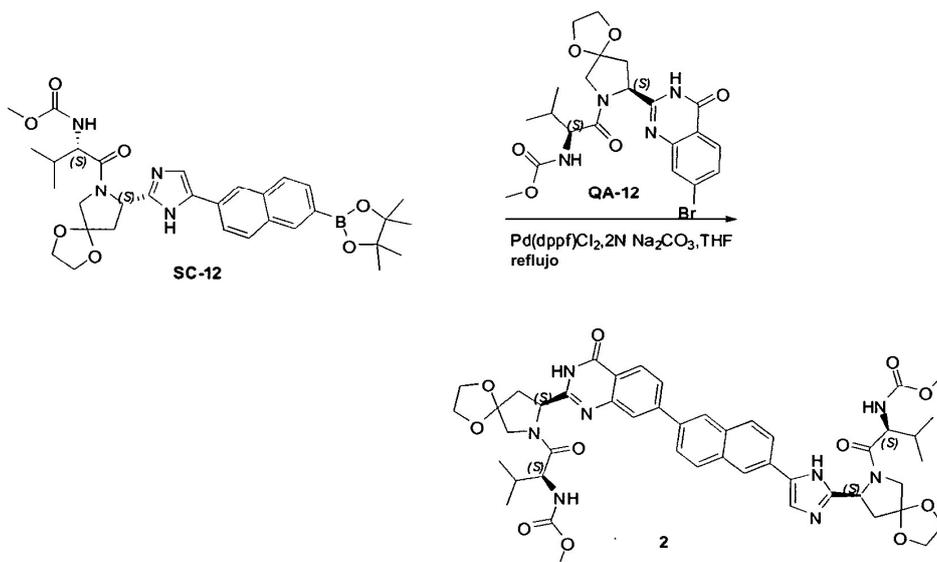
El compuesto **SC-16** (3,2 g, 6,85 mmol) en HCl/dioxano se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró hasta sequedad a vacío y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío dando como resultado un residuo (2,8 g). Se añadió NEt_3 (1,54 g, 15,26 mmol) a este residuo (2,8 g), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (1,63 g, 9,16 mmol), EDCI (1,75 g, 9,16 mmol) y HOBT (1,24 g, 9,16 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas, se desactivó con Na_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de éter=1:1) para proporcionar el compuesto **SC-17** (3,2 g). Método A2; Rt: 1,03 min. m/z =: 527,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 526,1



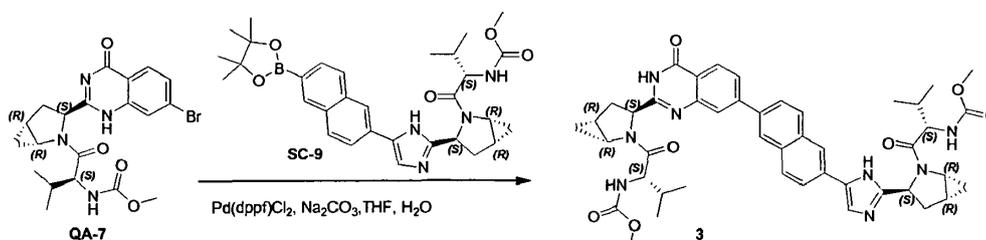
5 Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,92 g, 7,32 mmol) y KOAc (1,2 g, 12,2 mmol) a una solución agitada de **SC-17** (3,2 g, 6,1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,4 g, 0,61 mmol) en dioxano seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 minutos, se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo=1:1) dando como resultado el compuesto **SC-18** (2,7 g).



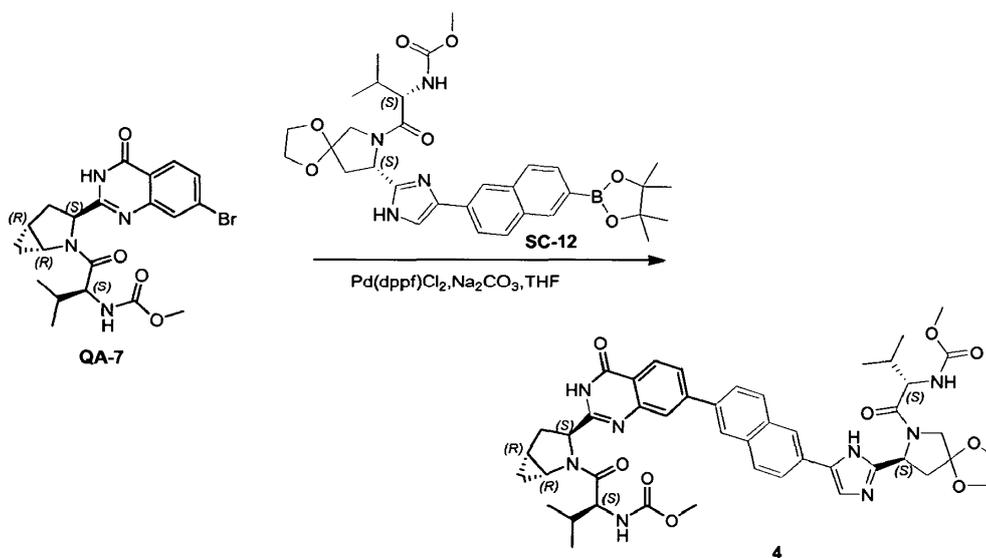
10 Una mezcla de compuesto **QA-5** (0,2 g, 0,38 mmol), compuesto **SC-9** (0,19 g, 0,32 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,15 g, 0,032 mmol), Na₂CO₃ (5 ml, 2 N) y THF (10 ml) se agitó durante 0,5 horas a 80°C bajo N₂. Las materias volátiles se retiraron a vacío. Se añadieron diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a vacío y el producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Columna: Diamonsil C18 150*20mm*5 um. Método: de 20 a 40% de B en A en 14 minutos. A: H₂O+TFA al 0,1% B: MeCN. Caudal (ml/min) :40). Las fracciones puras se recogieron y se neutralizaron mediante NaHCO₃ saturado. El disolvente orgánico se retiró a vacío. La capa inorgánica se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío dando como resultado el compuesto **1** (60 mg) como un polvo blancuzco. Método J; Rt: 4,66 min. m/z :875,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 874,4 ; SFC: Columna: AS-H 250 mm x 4,6 mm; 5um. Flujo: 2,5 ml/min., Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A; Rt: 4,32 min.



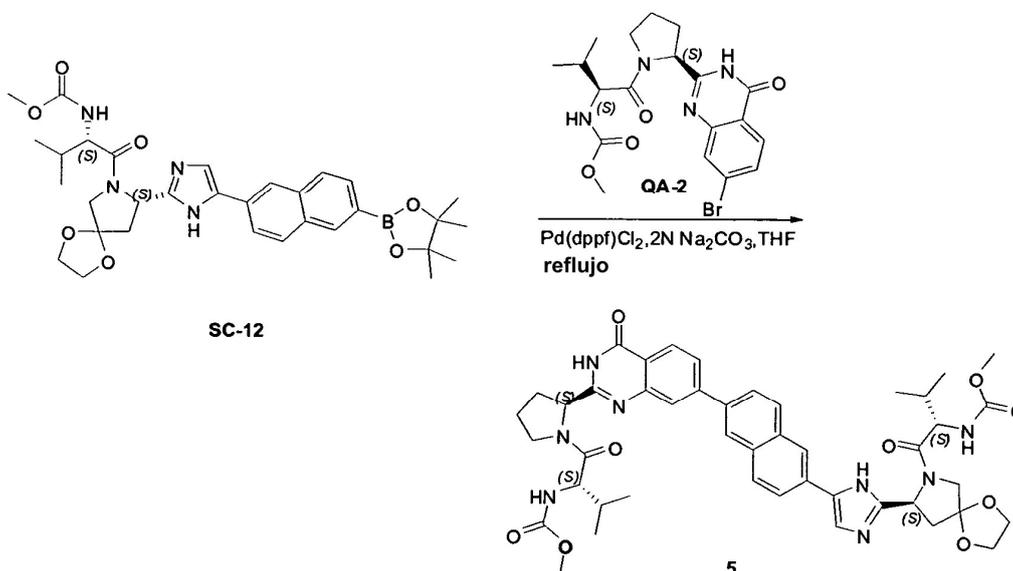
Se añadió Na_2CO_3 (0,5 ml, 2N) a una solución agitada de compuesto **SC-12** (30 mg, 0,05 mmol), compuesto **QA-12** (30 mg, 0,06 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (4 mg, 0,006 mmol) en THF seco (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 min., se desactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um. Método: de 30 a 50% de B en A en 12 minutos. A: $\text{H}_2\text{O}+\text{TFA}$ al 0,1% B: MeCN. Caudal (ml/min): 25). Las fracciones puras se recogieron y se neutralizaron con NaHCO_3 saturado. El disolvente orgánico se concentró a vacío. El precipitado se filtró, se lavó con H_2O (10 ml) y se secó bajo alto vacío, dando como resultado el compuesto **2** (20 mg). Método J; Rt: 4,62 min. m/z: 907,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 906,4; SFC: Columna: OJ-H 250 mm x 4,6 mm; 5um. Flujo: 2,35 ml/min., Fase móvil: A: CO_2 B: MeOH (dietilamina al 0,05%); de 5% a 40% de B en A.; Rt: 9,88 min; SFC: Columna: OD-H 150 mm x 4,6 mm; 5um. Flujo: 2,35 ml/min., Fase móvil: A: CO_2 B: MeOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A; Rt: 8,34 min



Se añadió Na_2CO_3 (2 ml, 2 N) a una solución agitada de compuesto **QA-7** (160 mg, 0,34 mmol), **SC-9** (223 mg, 0,4 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (4 mg, 0,006 mmol) en THF seco (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 minutos, se desactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um, Caudal (ml/min): 40 Fase móvil: A: $\text{H}_2\text{O} + \text{TFA}$ al 0,1% B: MeCN, Gradiente: 25-55%). Las fracciones puras se recogieron y se neutralizaron mediante NaHCO_3 saturado. El disolvente orgánico se concentró a vacío. El precipitado se filtró, se lavó con H_2O (10 ml) y se secó bajo alto vacío dando como resultado el producto compuesto **3** (72 mg) como un sólido amarillo. Método H; Rt: 3,39 min. m/z: 815,6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 814,4; SFC: Columna: AS-H 250 mm x 4,6 mm; 5um. Flujo: 2,35 ml/min., Fase móvil: A: CO_2 B: EtOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A; Rt: 3,40 min.; SFC: Columna: OD-H 250 mm x 4,6 mm; 5um. Flujo: 2,35 ml/min., Fase móvil: A: CO_2 B: EtOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A; Rt: 8,16 min.

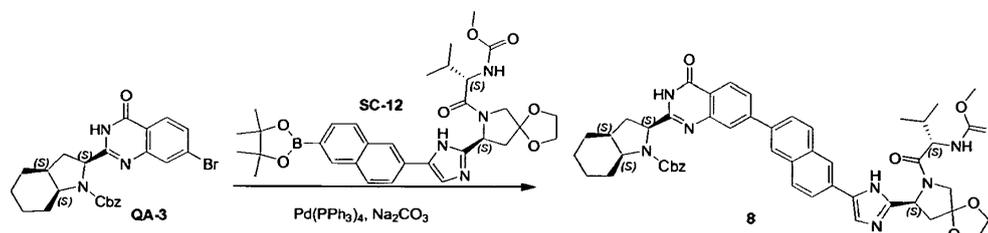


Una mezcla de compuesto **QA-7** (0,184 g, 0,4 mmol), compuesto **SC-12** (0,2 g, 0,33 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,01 g, 0,014 mmol), Na₂CO₃ (5 ml, 2N) y THF (10 ml) se agitó durante 0,5 horas a 80°C bajo N₂. Las materias volátiles se retiraron a vacío. Se añadieron diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Columna: Diamonsil C18 150*20mm*5 um. Método: de 20 a 40% de B en A en 14 minutos. A: H₂O+TFA al 0,1% B: MeCN. Caudal (ml/min): 40). Las fracciones puras se recogieron y se neutralizaron mediante NaHCO₃ saturado. El disolvente orgánico se retiró a vacío. La capa inorgánica se extrajo con acetato de éter (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío dando como resultado el compuesto **4** (72 mg) como un polvo blancuzco. Método J; Rt: 4,66 min. m/z :861,7 (M+H)⁺ Masa exacta: 860,4; SFC: Columna: OJ-H 250 mm x 4,6 mm; 5um. Flujo: 2,35 ml/min., Fase móvil: A: CO₂ B: iPrOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A.; Rt: 3,68 min.

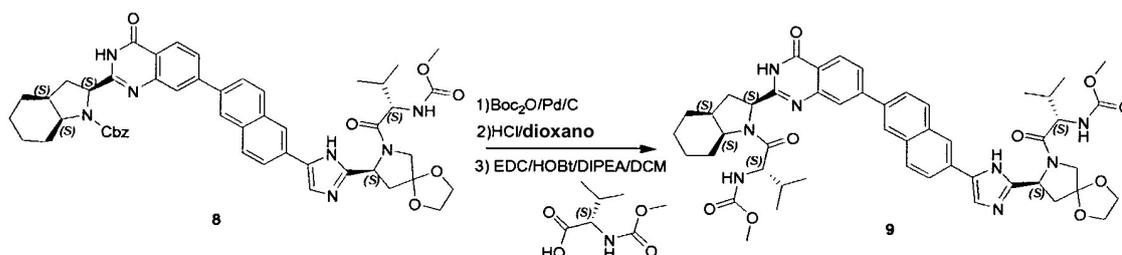


Se añadió Na₂CO₃ (10 ml, 2N) a una solución agitada de compuesto **SC-12** (250 mg, 0,41 mmol), compuesto **QA-2** (223 mg, 0,496 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,395 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 minutos, se desactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Columna: Phenomenex Synergi C18 200*30mm*4um. Método: de 31 a 51% de B en A en 12 minutos. A: H₂O+TFA al 0,1% B: MeCN. Caudal (ml/min): 40). Las fracciones puras se recogieron y se neutralizaron con NaHCO₃ saturado. El disolvente orgánico se concentró a vacío. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O (10 ml) y se secó bajo alto vacío dando como resultado el compuesto **5** (115 mg) como un sólido. Método J; Rt: 4,65 min. m/z :849,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 848,4; SFC: Columna: OJ-H 250 mm x 4,6 mm; 5um. Flujo: 2,5 ml/min., Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A.; Rt: 10,1 min

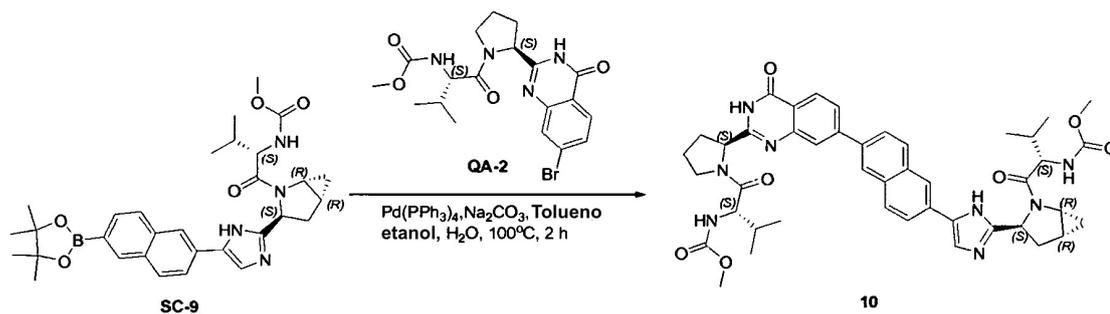
recogieron y el disolvente se concentró a vacío dando como resultado el compuesto **7** (0,15 g). Método I; Rt: 3,83 min. m/z :857,6 (M+H)⁺ Masa exacta: 856,4; SFC: Columna: AS-H 250 mm x 4,6 mm; 5 μ m. Flujo: 2,5 ml/min., Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A,; Rt: 4,1 min.



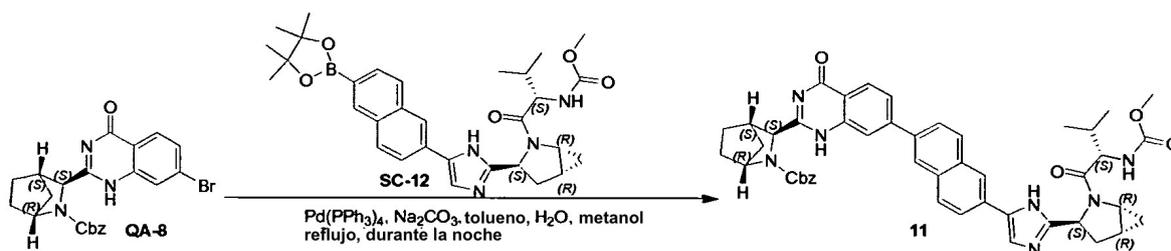
- 5 El compuesto **QA-3** (0,5 g, 1 mmol), el compuesto **SC-12** (0,63 g, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,35 g, 0,3 mmol) y Na₂CO₃ (0,42 g, 4 mmol) en tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y H₂O (5 ml) se sometieron a reflujo bajo N₂ durante 12 horas. El disolvente se retiró a vacío. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la retirada del disolvente a vacío, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / EtOAc = 10/1 y a continuación 1/100 v/v). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se concentró a vacío, dando como resultado el compuesto **8** (0,55 g).



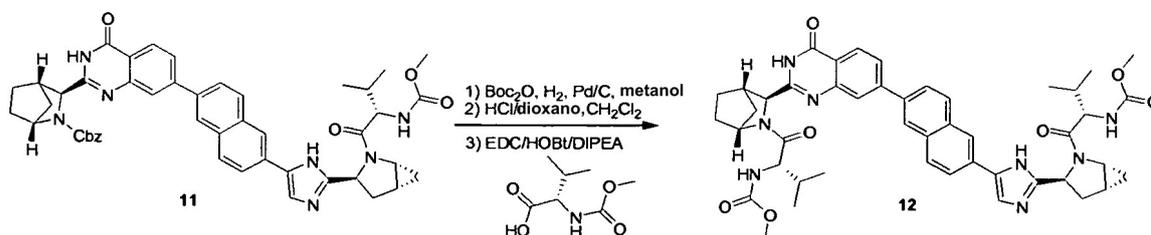
- 15 El compuesto **8** (0,55 g, 0,63 mmol), Boc₂O (0,27 g, 1,24 mmol) y trietilamina (0,19 g, 1,88 mmol) en CH₃OH (10 ml) se agitaron con Pd al 10%/C (0,15 g) como un catalizador a 20°C bajo una atmósfera de hidrógeno [0,21 MPa (30 Psi)] durante 14 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. El producto en bruto obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadió a 0°C HCl 4 N/dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se retiró a vacío. El residuo se coevaporó con tolueno (2 x 5 ml) dando como resultado 0,5 g de producto intermedio desprotegido. Este producto (0,5 g), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,13 g, 0,74 mmol), EDCI (0,18 g, 0,94 mmol) y HOBt (0,042 g, 0,31 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitaron a 0°C. Se añadió DIPEA (0,4 g, 3,1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 20°C. La mezcla se lavó con H₂O (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y la solución obtenida se concentró hasta sequedad a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (C18, eluyente: CH₃CN/H₂O de 15/85 a 35/65 con CF₃COOH al 0,1% como tampón). Las fracciones puras se recogieron y la mezcla se basificó con NaHCO₃ hasta pH=9. El disolvente orgánico se evaporó, el precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, dando como resultado el compuesto **9** como un sólido (0,12 g). Método H; Rt: 3,80 min. m/z : 903,6 (M+H)⁺ Masa exacta: 902,4 SFC: Columna: AS-H 250 mm x 4,6 mm; 5 μ m. Flujo: 2,35 ml/min., Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A,; Rt: 3,68 min; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,81 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,86 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H), 0,88 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H), 1,18 - 1,36 (m, 2 H), 1,46 (d, *J*=10,3 Hz, 1 H), 1,60 - 1,71 (m, 1 H), 1,72 - 1,80 (m, 2 H), 1,82 - 1,90 (m, 1 H), 1,92 - 1,98 (m, 1 H), 1,98 - 2,06 (m, 2 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 2,19 - 2,28 (m, 1 H), 2,34 - 2,42 (m, 1 H), 2,46 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,80 (d, *J*=11,2 Hz, 1 H), 3,88 (dd, *J*=9,4, 8,8 Hz, 1 H), 3,90 - 4,05 (m, 5 H), 4,07 (d, *J*=10,9 Hz, 1 H), 4,37 - 4,55 (m, 1 H), 4,75 (t, *J*=8,9 Hz, 1 H), 5,11 (t, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,71 (s. an., 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,87 (s. an., 1 H), 7,92 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 1 H), 8,20 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,24 - 8,34 (m, 2 H), 11,99 (s. an., 1 H), 12,40 (s, 1 H).



Una mezcla de compuesto **SC-9** (1,0 g, 1,79 mmol), compuesto **QA-2** (0,8 g, 1,79 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,21 g, 0,18 mmol) y Na₂CO₃ (1,52 g, 14,32 mmol) en tolueno/etanol/H₂O=1:1:1 (30 ml) se agitó durante 2 horas a 100°C bajo N₂. Las materias volátiles se retiraron a vacío. Se añadieron diclorometano (100 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a vacío. Del polvo amarillo obtenido (1,0 g), parte (600 mg) se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um. Método: De 20 a 50% de B en A en 11 minutos. A: H₂O+TFA al 0,1% B: MeCN. Caudal (ml/min): 40). Las fracciones puras se recogieron y se neutralizaron mediante NaHCO₃ saturado. El disolvente orgánico se retiró a vacío. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O (10 ml) y se secó bajo alto vacío, dando como resultado el compuesto **10** como un polvo blancuzco (360 mg). Método H; Rt: 3,39 min. m/z : 803,4 (M+H)⁺ Masa exacta: 802,4; SFC: Columna: AS-H 250 mm x 4,6 mm; 5um. Flujo: 2,35 ml/min., Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH (dietilamina al 0,05%); de 5 a 40% de B en A.; Rt: 9,48 min



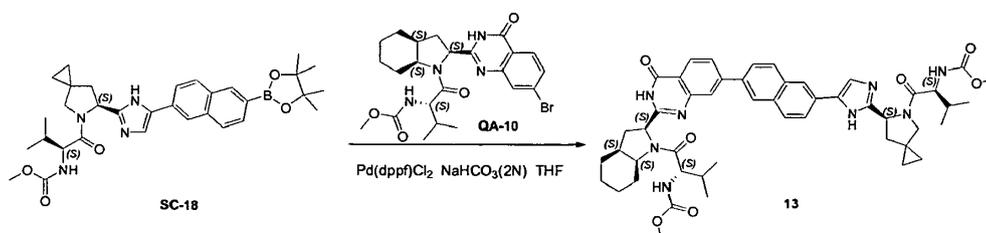
El compuesto **QA-8** (0,5 g, 1,1 mmol), el compuesto **SC-12** (0,62 g, 1,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,38 g, 0,33 mmol) y Na₂CO₃ (0,47 g, 4,4 mmol) en tolueno (5 ml), CH₃CH₂OH (5 ml) y H₂O (5 ml) se sometieron a reflujo bajo N₂ durante 12 horas. El disolvente se retiró a vacío. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo = 10/1 y a continuación 1/100 v/v). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se retiró a vacío, dando como resultado el compuesto **11** (0,35 g).



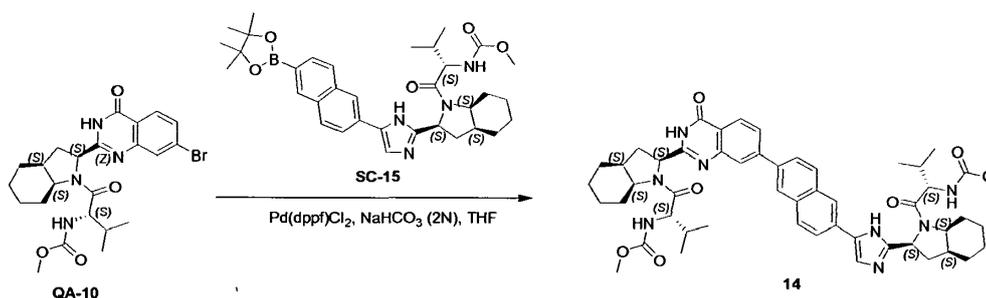
El compuesto **11** (0,35 g, 0,44 mmol), Boc₂O (0,19 g, 0,88 mmol) y NEt₃ (0,13 g, 1,32 mmol) en CH₃OH (10 ml) se hidrogenaron con Pd al 10%/C (0,1 g) como un catalizador a 20°C [0,21 MPa (30 Psi)] durante 14 horas. Después de terminar, el catalizador se separó por filtración y las materias volátiles se retiraron a vacío, dando como resultado un residuo (0,3 g). Este residuo (0,3 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió a 0°C HCl 4 M/dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se retiró a vacío y el residuo obtenido se diluyó dos veces con tolueno (2 x 5 ml) seguido por la retirada de tolueno, dando como resultado un residuo (0,3 g). Este residuo (0,3 g), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,093 g, 0,53 mmol), EDCI (0,13 g, 0,66 mmol) y HOBt (0,030 g, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitaron a 0°C. Se añadió DIPEA (0,28 g, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 20°C. La mezcla se lavó con H₂O (2 x 5 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y las materias volátiles se retiraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (C18, eluyente:

CH₃CN / H₂O de 15 / 85 a 35 / 65 con CF₃COOH al 0,1% como tampón). Las fracciones puras se recogieron y la mezcla se basificó con NaHCO₃ hasta pH=9. El disolvente orgánico se evaporó y el precipitado se filtró. El sólido se secó a vacío y a continuación se purificó mediante cromatografía SFC (Chiralcel AD-H, 20 μm; CO₂ supercrítico:MeOH, v/v, 200 ml/min). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se retiró a vacío, dando como resultado el compuesto **12** (0,06 g). Método H; Rt: 3,5 min. m/z :829,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 828,4;

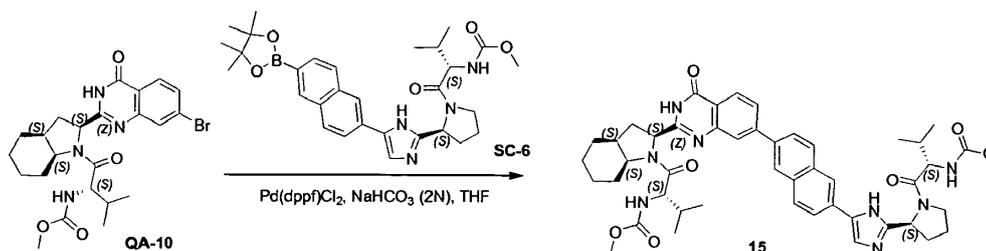
SFC: Columna: AS-H 250 mm x 4,6 mm; 5 μm. Flujo: 2,5 ml/min., Fase móvil: A: CO₂ B: EtOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A.; Rt: 3,67 min.



Se añadió NaHCO₃ (15 ml, 2N) a una solución agitada de **SC-18** (1,4 g, 2,45 mmol), **QA-10** (1,49 g, 2,94 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,2 g, 0,245 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 minutos, se desactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento. (Columna: Diamonsil C18 250*50mm*10μm. Método: A: H₂O+TFA al 0,1% B: CH₃CN, De 25 a 40% de B en A en 17 minutos. Caudal (ml/min): 90). La fracción pura se recogió y se neutralizó mediante NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío dando como resultado el compuesto **13** (600 mg). Método H; Rt: 3,92 min. m/z :871,6 (M+H)⁺ Masa exacta: 870,4;



Se añadió NaHCO₃ (15 ml, 2 N) a una solución agitada de compuesto **QA-10** (2,5 g, 4,96 mmol), compuesto **SC-15** (2,5 g, 4,13 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,2 g, 0,496 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 minutos, se desactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento. (Columna: Diamonsil C18 250*50mm*10μm. Método: A: H₂O+TFA al 0,1% B: CH₃CN. De 25 a 40% de B en A en 17 minutos. Caudal (ml/min): 90). La fracción pura se recogió y se neutralizó mediante NaHCO₃ saturado. El disolvente orgánico se concentró a vacío. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O (10 ml) y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto **14** (1.000 mg). Método H; Rt: 4,11 min. m/z :899,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 898,5; SFC: Columna: AS-H 250 mm x 4,6 mm; 5 μm. Flujo: 2,5 ml/min., Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A.; Rt: 5,1 min.; SFC: Columna: OJ-H 250 mm x 4,6 mm; 5 μm. Flujo: 2,5 ml/min., Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A.; Rt: 3,14 min.



Se añadió NaHCO₃ (10 ml, 2 N) a una solución agitada de **QA-10** (2,0 g, 3,97 mmol), compuesto **SC-6** (1,8 g, 3,31 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,2 g, 0,397 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 minutos, se desactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante

- cromatografía de líquidos de alto rendimiento. (Columna: Diamonsil C18 250*50mm*10um. Método: A: H₂O+TFA al 0,1% B: CH₃CN. De 25 a 40% de B en A en 17 minutos. Caudal (ml/min): 90). La fracción pura se recogió y se neutralizó mediante NaHCO₃ saturado. El disolvente orgánico se concentró a vacío. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O (10 ml) y se secó bajo alto vacío dando como resultado el compuesto **15** (700 mg). Método H; Rt: 3,81 min. m/z: 845,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 844,4; SFC: Columna: AS-H 250 mm x 4,6 mm; 5 um. Flujo: 2,5 ml/min., Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A.; Rt: 3,84 min; SFC: Columna: AS-H 250 mm x 4,6 mm; 5 um. Flujo: 2,5 ml/min., Fase móvil: A: CO₂ B: iPrOH (dietilamina al 0,05%); 40% de B en A.; Rt: 5,15 min.

Ejemplos biológicos - actividad anti-VHC de los compuestos de fórmula I

Ensayos de replicón

- 10 Los compuestos de fórmula (I) se examinaron con respecto a la actividad inhibidora en el replicón de VHC. Este ensayo celular se basa en una construcción de expresión bicistrónica, según se describe por Lohmann y cols. (Science (1999) 285: 110-113; Journal of Virology (2003) 77: 3007-3019) con las modificaciones descritas por Krieger y cols. (Journal of Virology (2001) 75: 4614-4624) y Lohmann y cols. (Journal of Virology (2003) 77: 3007-3019) para el genotipo 1b y por Yi y cols. (Journal of Virology (2004) 78: 7904-7915) para el genotipo 1a, en una estrategia de cribado de múltiples objetivos.

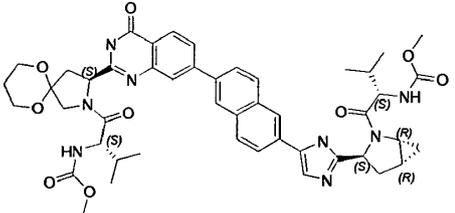
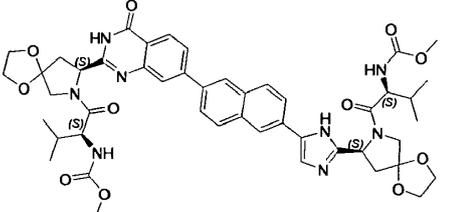
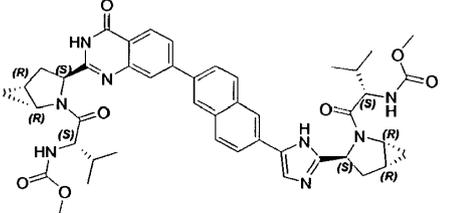
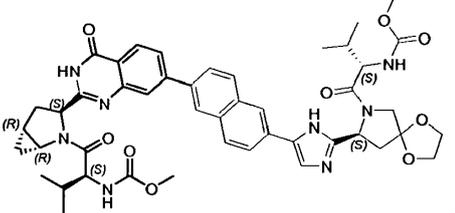
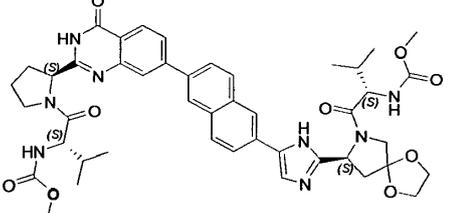
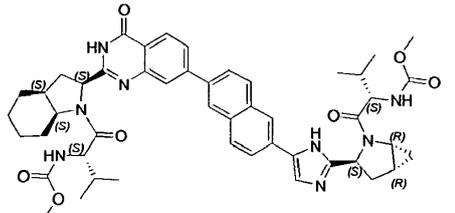
Transfección estable

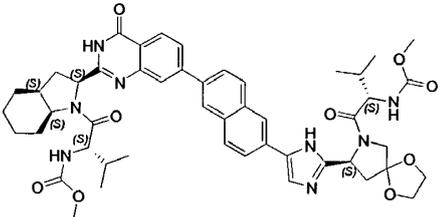
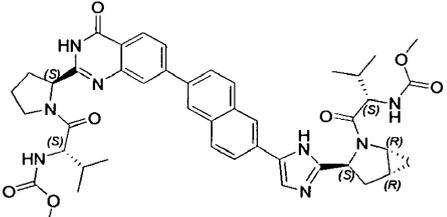
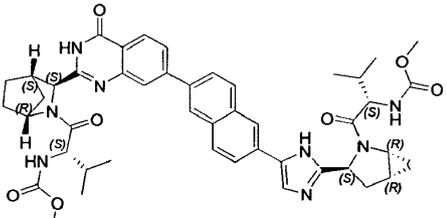
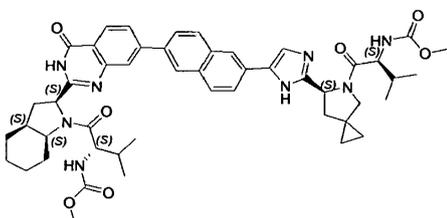
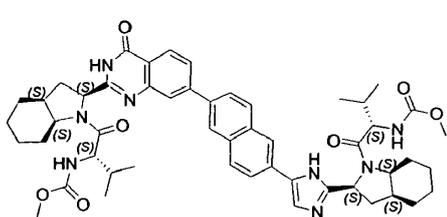
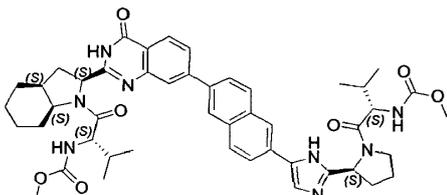
- 20 El método era como sigue. El ensayo utilizaba la línea celular Huh-7 luc/neo (posteriormente en la presente memoria denominada Huh-Luc) establemente transfectada. Esta línea celular aloja un ARN que codifica una construcción de expresión bicistrónica que comprende las regiones NS3-NS5B silvestres de VHC tipo 1b traducidas de un sitio interno de entrada del ribosoma (IRES) del virus de la encefalomiocarditis (VEMC), precedidas por una porción informadora (Ffl-Luciferasa) y una porción de marcador seleccionable (neoR, neomicina fosfotransferasa). La construcción está flanqueada por NTR (regiones no traducidas) 5' y 3' procedentes del tipo 1b de VHC. El cultivo 25 continuado de las células con replicón en presencia de G418 (neoR) depende de la replicación del ARN de VHC. Las células con replicón establemente transfectadas que replican ARN de VHC autónomamente y hasta altos niveles, que codifica entre otra cosas luciferasa, se usaron para cribar los compuestos antivirales.

- 30 Las células con replicón se sembraron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de prueba y control que se añadieron en diversas concentraciones. Después de una incubación de tres días, la replicación de VHC se midió ensayando la actividad de luciferasa (usando sustratos y reactivos de ensayo de luciferasa estándar y un aparato de obtención de imágenes de microplacas Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Las células con replicón en los cultivos de control tienen una elevada expresión de luciferasa en ausencia de inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto se verificó en las células Huh-Luc, permitiendo una curva de respuesta a la dosis para cada 35 compuesto de prueba. A continuación, se calcularon los valores de EC₅₀, que representan la cantidad de compuesto requerida para disminuir el nivel de actividad de luciferasa detectada en 50%, o, más específicamente, para reducir la capacidad para replicarse del ARN del replicón de VHC conectado genéticamente.

Resultados

- 40 Cuando un compuesto de fórmula (I) se probaba más de una vez en el ensayo de replicón, el promedio de todos los resultados de prueba se da en esta Tabla 1.

ESTRUCTURA	Compuesto nº	VHC-REP-HUH7LUC_EC ₅₀ (nM)
	1	0,026
	2	0,018
	3	0,017
	4	0,008
	5	0,025
	7	0,008

ESTRUCTURA	Compuesto nº	VHC-REP-HUH7LUC _{EC50} (nM)
	9	0,008
	10	0,006
	12	0,27
	13	0,006
	14	0,022
	15	0,006

Transfección transitoria

5 En una disposición transitoria, una línea celular de hepatoma Huh-7 lunet se transfectó transitoriamente con un ARN que se replica autónomamente que codifica una construcción de expresión bicistrónica. Esta construcción comprende un gen informador de luciferasa de luciérnaga que precede a la región subgenómica NS3-NS5B de VHC (genotipo 1a H77 o 1b Con1). La traducción de la región subgenómica de VHC está mediada por un sitio interno de entrada del ribosoma del virus de la encefalomiocarditis. Por otra parte, la construcción está flanqueada por regiones no traducidas 5' y 3' de VHC (genotipo 1a H77 o 1b Con 1, respectivamente), que permiten la replicación del ARN.

10 Las células se sembraron en placas de 384 pocillos en presencia de compuestos de prueba y control, que se añadieron en diversas concentraciones. Después de una incubación de dos días, se midió la replicación del ARN del replicón subgenómico de VHC al ensayar la actividad de luciferasa (usando sustratos y reactivos de ensayo de luciferasa estándar y un aparato de obtención de imágenes de microplacas Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Las células que contienen replicón subgenómico de VHC en los cultivos de control tienen una elevada expresión de luciferasa en ausencia de inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto se verificó, permitiendo una curva de respuesta a la dosis para cada compuesto de prueba. A continuación, se calcularon los valores de EC₅₀, que representan la cantidad de compuesto requerida para disminuir el nivel de actividad de luciferasa detectada en 50%, o, más específicamente, para reducir la capacidad para replicarse del ARN subgenómico de VHC conectado genéticamente.

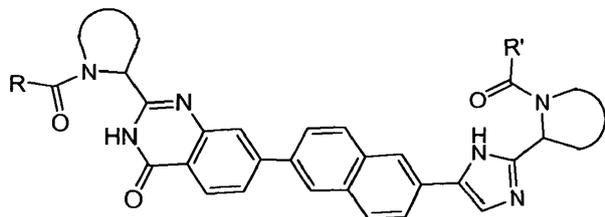
Contracribados

20 Las líneas celulares de contracribado incluían una línea celular de hepatoma Huh-7 que contiene una construcción de promotor inmediato principal de citomegalovirus humano-Luc (Huh7-CMV-Luc) y una línea de células T MT4 que contiene un informador de repetición terminal larga-Luc (MT4-LTR-Luc).

Compuesto número	EC ₅₀ de 1b (Transitorio) nM	EC ₅₀ de 1a (Transitorio) nM	CC ₅₀ MT4-LTR-luc (μM)	CC ₅₀ Huh7-CMV-luc (μM)
1	0,029	0,79	> 0,98	> 0,98
2	0,033	1,4	> 0,98	> 0,98
3	0,012	0,16	> 0,98	> 0,98
4	0,013	0,103	> 0,98	> 0,98
5	0,025	0,677	> 0,98	> 0,98
7	0,006	0,546	> 0,98	> 0,98
9	0,006	0,216	> 0,98	> 0,98
10	0,005	0,341	> 0,98	> 0,98
12	0,109	12,5	> 0,98	> 0,98
13	0,009	0,360	> 0,98	> 0,98
14	0,021	0,136	> 0,98	> 0,98
15	0,007	0,496	> 0,98	> 0,98

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

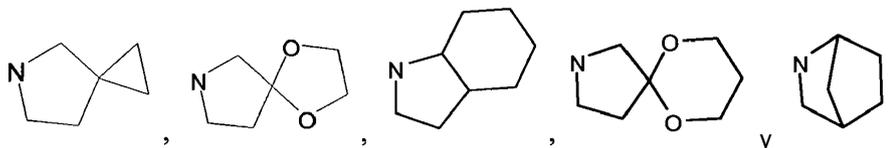


(I)

5

o un estereoisómero del mismo, en el que:

al menos uno de al menos uno de  se selecciona independientemente de un grupo que comprende



10

y el otro  se selecciona del grupo que comprende adicionalmente  ;

R y R' se seleccionan independientemente de -CR₁R₂R₃, arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo y metilo, o heterocicloalquilo, en donde

R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₄; alquilo C₂₋₄ sustituido con metoxi o hidroxilo; y fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y metilo;

15

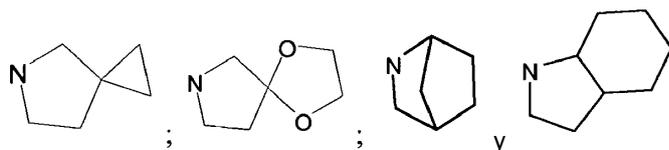
R₂ es hidroxilo, amino, mono- o di-alquil C₁₋₄-amino, alquilC₁₋₄-carbonilamino, alquilC₁₋₄-oxicarbonilamino;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

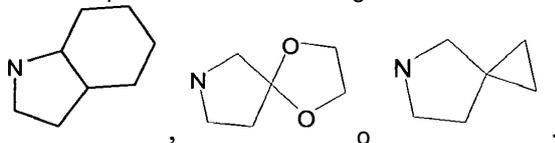
2. El compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que al menos un  se selecciona independientemente del grupo que comprende

20

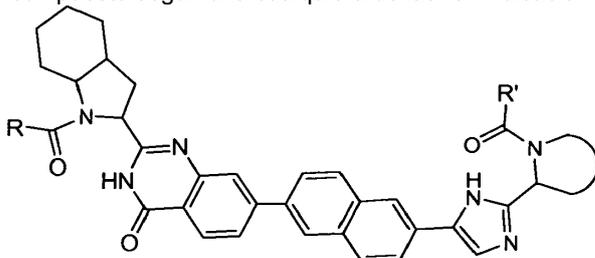




3. El compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en el que al menos un es independientemente



4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es de fórmula Ia



Ia

- 5
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_2 es alquil(C₁₋₄)-carbonilamino o alquil(C₁₋₄)-oxicarbonilamino y R_3 es hidrógeno.
- 10
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_1 se selecciona de alquilo C₃₋₄ ramificado; alquilo C₂₋₃ sustituido con metoxi; y fenilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halo y metilo.
- 15
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para el uso como un medicamento.
- 20
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para el uso en la prevención o el tratamiento de una infección por VHC en un mamífero.
- 25
10. Un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula I según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y (b) otro inhibidor de VHC, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por VHC.