

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 846**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2013 PCT/US2013/037920**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13163262**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2013 E 13720201 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2850075**

54 Título: **Compuestos de piperazina-piperidina como inhibidores del virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:

25.04.2012 US 201261637959 P
07.03.2013 US 201361774033 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LONG, DANIEL D.;
MCKINNELL, ROBERT MURRAY;
VAN ORDEN, LORI JEAN;
OGAWA, GAVIN y
WILTON, DONNA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 624 846 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

Compuestos de piperazina-piperidina como inhibidores del virus de la hepatitis C

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y a compuestos para su uso en el tratamiento de la infección por VHC. Se desvelan procedimientos e intermedios útiles para preparar dichos compuestos.

Estado de la técnica

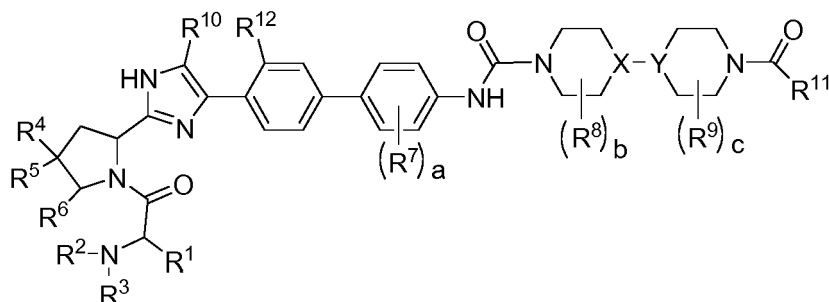
10 Las estimaciones recientes apuntan a que el número de personas infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) en todo el mundo es de más de 170 millones, incluyendo 3 millones de personas en los Estados Unidos. Se cree que la tasa de infección es de aproximadamente 4 o 5 veces la del virus de la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

15 Antes de mediados de 2011, el tratamiento convencional aceptado para el VHC implicaba el uso de un interferón pegilado que se cree que actúa reforzando la respuesta inmunitaria del organismo, junto con ribavirina. Desafortunadamente, la duración del tratamiento es prolongada, típicamente de 48 semanas, normalmente acompañada de efectos secundarios adversos graves, incluyendo depresión, síntomas gripales, fatiga, y anemia hemolítica, y es ineficaz en hasta un 50 % de los pacientes. A mediados de 2011, se aprobaron en los Estados Unidos dos inhibidores de proteasa del VHC para su uso en combinación con interferón y ribavirina. Aunque se han comunicado mejores tasas de curación, la duración del tratamiento sigue siendo prolongada y está acompañada de efectos secundarios no deseados. Por consiguiente, sigue habiendo una gran necesidad no satisfecha en el tratamiento del VHC.

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

El documento US 2011/064695 desvela inhibidores del VHC. **Sumario de la invención**

35 En un aspecto, la invención proporciona nuevos compuestos para su uso en la inhibición de la replicación del virus VHC. Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

40 R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclo y heteroarilo, en la que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -OR^a, amino, -SR^e, heterociclo o heteroarilo, alcoxi C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -OR^a, y heterociclo está opcionalmente sustituido con -OR^a, amino o -C(O)Oalquilo C₁₋₆, o con uno o dos alquilo C₁₋₃; R² se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, -C(O)NR^mRⁿ, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ y -S(O)₂alquilo C₁₋₃; R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno hidrógeno; 45 o R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, -NR^bR^c, -OR^d, -CN, -C(O)NR^aR^b y halo; y R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

- o R⁴ y R⁵ son independientemente alquilo C₁₋₆ o halo y R⁶ es hidrógeno;
o R⁴ y R⁵ tomados juntos forman -O-(CH₂)₂-O- y R⁶ es hidrógeno;
o R⁴ es hidrógeno y R⁵ y R⁶ tomados juntos forman -(CH₂)_n-, en el que n es 1, 2, 3 o 4;
o R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es alquilo C₁₋₆,
- 5 R⁷ se selecciona entre halo, alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ en el que alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo;
a es 0, 1 o 2;
R⁸ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -OR^h;
b es 0, 1 o 2;
- 10 o cuando b es 2, dos R⁸ pueden unirse para formar -(CH₂)₂-;
R⁹ es alquilo C₁₋₃;
c es 0, 1 o 2;
R¹⁰ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₃ sustituido con uno, dos, o tres halo, o con-OR^h;
- 15 R¹¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, -NR^fR^g, heteroarilo, heterociclo y -CH₂-heteroarilo;
en el que:
- alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^h, -NRⁱR^k, y fenilo;
alcoxi C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -OR^h o con fenilo;
- 20 cualquier cicloalquilo C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₃,
-CD₃, halo y -OR^h;
y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₃, halo -C(O)Oalquilo C₁₋₃, y -C(O)alquilo C₁₋₆, en el que cualquier -C(O)alquilo
- 25 C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -NHC(O)Oalquilo C₁₋₃;
y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₃;
- R¹² es hidrógeno o R¹⁰ y R¹² tomados juntos forman -CH=CH- o -(CH₂)₂-;
R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, Rⁱ, R^m y Rⁿ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
R^g se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆;
- 30 R^k se selecciona entre hidrógeno, -C(O)alquilo C₁₋₃, -C(O)Oalquilo C₁₋₃, -C(O)ONR^bR^c; y -C(O)NR^bR^c; y
X es N e Y es CH o X es CH e Y es N;

a condición de que cuando X sea CH, b es 0 y cuando Y sea CH, c es 0;
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 Tal como se usa en lo sucesivo en el presente documento, la expresión "compuesto de fórmula (I)" significa un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; es decir, esta expresión significa un compuesto de fórmula (I) en forma de base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable a menos que se indique lo contrario.

- 40 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticos diferentes útiles para tratar infecciones víricas por hepatitis C.

- 45 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar una infección vírica por hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención. Además, se describe un procedimiento para tratar una infección vírica por hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero un compuesto o una composición farmacéutica de la invención y uno o más agentes terapéuticos diferentes útiles para tratar infecciones víricas por hepatitis C. Además se describe un procedimiento para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar un compuesto o una composición farmacéutica de la invención.

- 50 La invención también proporciona un compuesto de la invención como se describe en el presente documento para su uso en terapia médica, así como el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una formulación o medicamento para tratar una infección vírica por hepatitis C en un mamífero.

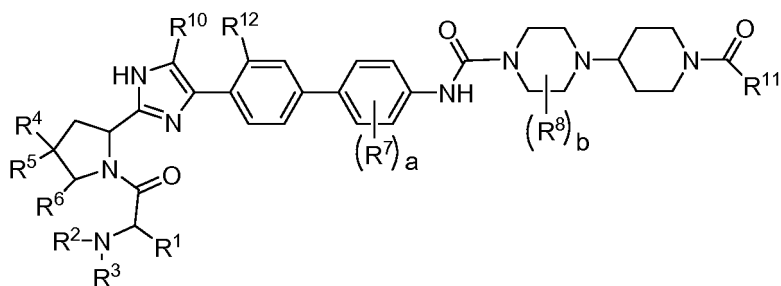
Descripción detallada de la invención

- 55 Se pretende que los siguientes sustituyentes y valores proporcionen ejemplos representativos de diversos aspectos de la presente invención. Se pretende que estos valores representativos definan además dichos aspectos y no se pretende que excluyan otros valores o limiten el alcance de la invención.

En un aspecto específico, R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclo y heteroarilo, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -OR^a, amino -SR^e, heterociclo o heteroarilo,

- alcoxi C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -OR^a, y heterociclo está opcionalmente sustituido con -OR^a, amino o -C(O)Oalquilo C₁₋₆, o con uno o dos alquilo C₁₋₃.
- 5 En otro aspecto específico, R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, fenilo, y heterociclo, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -OR^a, y heterociclo tiene seis átomos de anillo y está opcionalmente sustituido con -OR^a o amino o con uno o dos metilo.
- En otro aspecto específico, R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, fenilo, y tetrahidropirano, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -OR^a; en el que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃.
- En otro aspecto específico, R¹ es alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi, o tetrahidropirano. En otro aspecto específico, R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y fenilo.
- 10 En un aspecto específico, R¹ es alquilo C₁₋₃.
- En otro aspecto específico, R¹ es isopropilo.
- En otro aspecto específico más, R¹ es fenilo.
- En un aspecto específico más, R¹ es tetrahidropirano.
- En un aspecto específico más, R¹ es tetrahidropirano-4-ilo.
- 15 En un aspecto específico, R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- En otros aspectos específicos, R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o R² es hidrógeno.
- En un aspecto específico, R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, -C(O)NR^mRⁿ, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ y -S(O)₂alquilo C₁₋₃;
- En otro aspecto específico, R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y -C(O)Oalquilo C₁₋₆.
- 20 En otro aspecto específico más, R³ es -C(O)Oalquilo C₁₋₃.
- En un aspecto específico, R¹ es alquilo C₁₋₆, R² es hidrógeno y R³ es -C(O)Oalquilo C₁₋₆.
- En otro aspecto específico, R¹ es isopropilo, R² es hidrógeno, y R³ es -C(O)OCH₃.
- En otros aspectos específicos más, R¹ es fenilo, R² es hidrógeno, y R³ es -C(O)Oalquilo C₁₋₃; o R¹ es tetrahidropirano, R² es hidrógeno, y R³ es -C(O)Oalquilo C₁₋₃.
- 25 En un aspecto específico, R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno hidrógeno; o R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, -NR^bR^c, -OR^d, -CN, -C(O)NR^aR^b y halo; y R⁵ y R⁶ son hidrógeno; o R⁴ y R⁵ son independientemente alquilo C₁₋₆ o halo y R⁶ es hidrógeno; o R⁴ y R⁵ tomados juntos forman -O-(CH₂)₂-O- y R⁶ es hidrógeno; o R⁴ es hidrógeno y R⁵ y R⁶ tomados juntos forman -(CH₂)_n-, en el que n es 1, 2 3 o 4; o R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es alquilo C₁₋₆.
- En un aspecto específico, R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno hidrógeno.
- 30 En otro aspecto específico, R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, -OR^d, halo y -C(O)NR^aR^b y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.
- En otro aspecto específico, R⁴ se selecciona entre metilo, metoxi, flúor y -C(O)NH₂, y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.
- En otro aspecto más, R⁴ es metilo o metoxi, y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.
- En un aspecto adicional, R⁴ es metilo y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.
- En otro aspecto específico, R⁴ y R⁵ son independientemente alquilo C₁₋₆ y R⁶ es hidrógeno.
- 35 En otro aspecto específico más, R⁴ y R⁵ tomados juntos forman -O-(CH₂)₂-O- y R⁶ es hidrógeno.
- En aspectos adicionales, R⁴ es hidrógeno y R⁵ y R⁶ tomados juntos forman -(CH₂)_n-, en el que n es 1 o 4; o R⁴ es hidrógeno y R⁵ y R⁶ tomados juntos forman -(CH₂)₄-.
- En otros aspectos adicionales, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno y R⁶ es alquilo C₁₋₆, o R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno y R⁶ es metilo.
- 40 En un aspecto específico, R⁷ se selecciona entre halo, alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ en el que alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo.
- En otro aspecto específico R⁷ se selecciona entre halo, alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ en el que alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ se sustituyen con uno, dos, o tres halo.

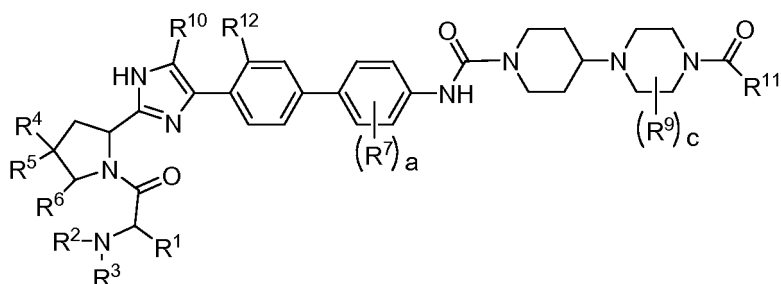
- En otro aspecto específico más, R⁷ se selecciona entre flúor, cloro, -CF₃ y -OCF₃.
- En otro aspecto más, R⁷ es -OCF₃.
- En un aspecto específico, R⁸ es alquilo C₁₋₃.
- En otro aspecto específico, R⁸ es metilo.
- 5 En un aspecto específico, R⁹ es alquilo C₁₋₃.
- En otro aspecto específico, R⁹ es metilo.
- En un aspecto específico, R¹⁰ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₃ sustituido con uno, dos, o tres halo, o con -OR^h.
- En otros aspectos específicos, R¹⁰ es hidrógeno o halo; o R¹⁰ es hidrógeno, cloro, o flúor; o R¹⁰ es hidrógeno o -CH₂OH.
- 10 En otro aspecto específico, R¹⁰ es cloro.
- En otro aspecto específico más, R¹⁰ es hidrógeno.
- En un aspecto adicional más, R¹⁰ es -CH₂OH.
- En un aspecto específico, R¹¹ se define como en la fórmula (I).
- 15 En otro aspecto específico, R¹¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR^fR^g, heteroarilo, heterociclo y -CH₂-heteroarilo; en el que cualquier heteroarilo o heterociclo tiene un anillo de 5 o 6 átomos de anillo; alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de -OR^h y -NR^fR^g; cualquier cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo o halo C₁₋₃; y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₃ y alquilo -C(O)C₁₋₆, en el que cualquier -C(O)alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -NHC(O)Oalquilo C₁₋₃,
- 20 En otro aspecto más, R¹¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y alcoxi C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -OR^h y cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₃;
- En otro aspecto más, R¹¹ se selecciona entre *tert*-butilo, ciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, ciclobutilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo y *tert*-butoxi.
- En un aspecto específico, R¹² es hidrógeno.
- 25 En otro aspecto específico, R¹⁰ y R¹² tomados juntos forman -CH=CH- o -(CH₂)₂-.
- En otro aspecto específico, R¹⁰ y R¹² tomados juntos forman -CH=CH-.
- En un aspecto específico, a es 0, 1 o 2.
- En otro aspecto específico, a es 1 o 2.
- En otro aspecto específico, a es 1.
- 30 En un aspecto específico, b es 0, 1 o 2.
- En otros aspectos específicos, b es 0 o b es 1.
- En un aspecto específico, c es 0, 1 o 2.
- En otros aspectos específicos, c es 0 o c es 1.
- En un aspecto específico, X es N, Y es CH y c es 0.
- 35 En otro aspecto específico, X es CH, Y es N y b es 0.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (II):



(II)

en los que las variables de la fórmula (II) son como se define en el presente documento.

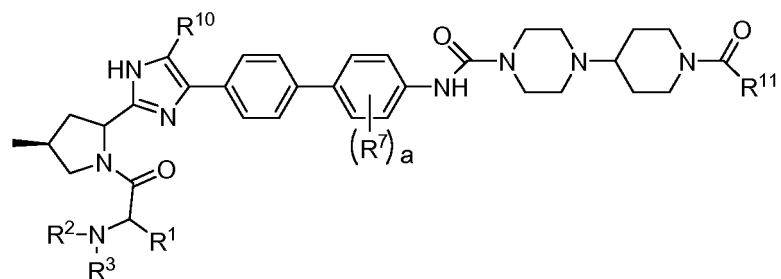
En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (III)



(III)

5 en los que las variables de la fórmula (III) son como se define en el presente documento.

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



(IV)

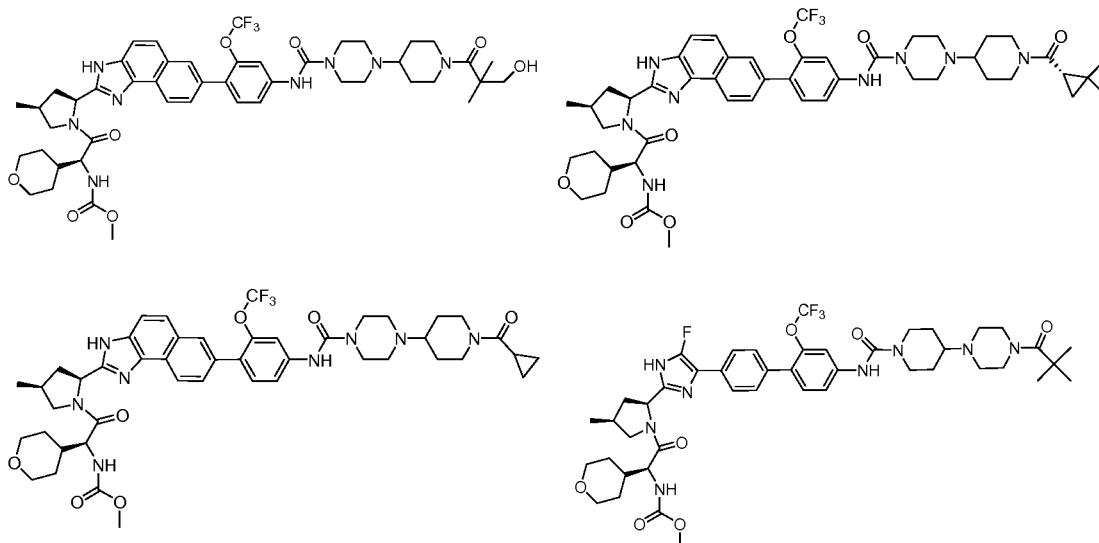
en la que:

- 10 R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidróxido o metoxi, tetrahidropirano y fenilo; R² es hidrógeno; y R³ es -C(O)Oalquilo C₁₋₆;
 R² es hidrógeno; y R³ es -C(O)Oalquilo C₁₋₆;
 R⁷ se selecciona entre flúor, cloro, -CF₃ y -OCF₃;
 R¹¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y alcoxi C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -ORⁿ y cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₃;
 15 R¹⁰ es hidrógeno, cloro, o flúor; y
 a es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

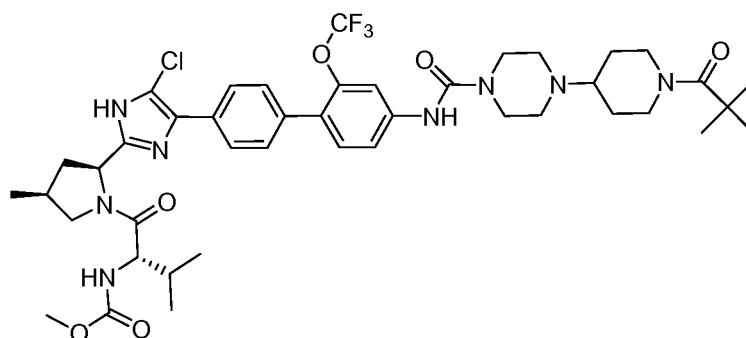
Se incluyen en este aspecto los compuestos en los que R¹¹ se selecciona entre *tert*-butilo, ciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, ciclobutilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo y *tert*-butoxi.

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



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

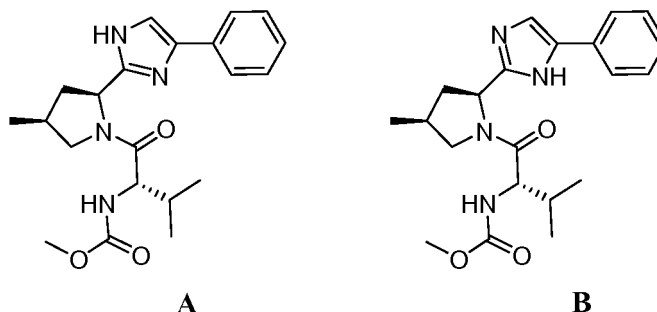
Las convenciones de nomenclatura química utilizadas en el presente documento se ilustran para el compuesto del ejemplo 7:



5

que es éster de metilo del ácido [(*S*)-1-((2*S*,4*S*)-2-{5-cloro-4-[4'-({4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carbonil)-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]-carbámico de acuerdo con las convenciones de la IUPAC como se ha implementado en el programa informático AutoNom, (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania).

10 Además, el resto de imidazol en la estructura de fórmula (I) existe en formas tautoméricas, ilustrado a continuación para un fragmento del compuesto del ejemplo 2.

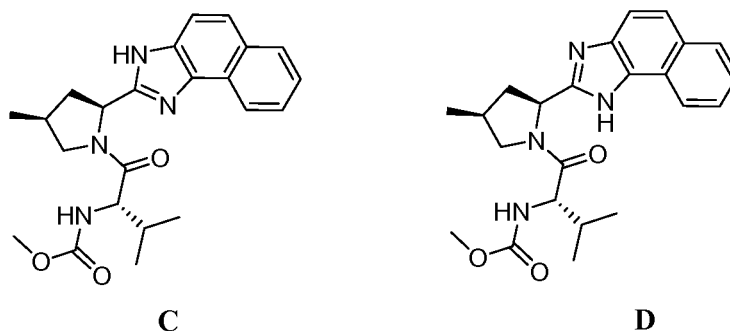


A

B

15 De acuerdo con la convención IUPAC, estas representaciones dan lugar a diferentes numeraciones de los átomos del resto de imidazol: éster metílico del ácido {(*S*)-2-metil-1-[(2*S*,4*S*)-4-metil-2-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil]-carbámico (estructura A) frente a éster metílico del ácido {(*S*)-2-metil-1-[(2*S*,4*S*)-4-metil-2-(5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil]-carbámico (estructura B).

De forma similar, la estructura de naftoimidazol en la que las variables R¹⁰ y R¹² tomadas juntas forman -CH=CH-, ilustrada en un fragmento del compuesto del ejemplo 15, existe en formas tautoméricas:



5 las cuales dan lugar a diferentes numeraciones: éster metílico del ácido {(S)-2-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico (estructura C) frente a éster metílico del ácido {(S)-2-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-(1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico (estructura D). Debe entenderse que aunque las estructuras se muestran, o denominan, de una manera particular, la invención también incluye el tautómero de las mismas.

10 Los compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales y por lo tanto, dichos compuestos (y los intermedios de los mismos) pueden existir en forma de mezclas racémicas; estereoisómeros puros (es decir, enantiómeros o diastereómeros); mezclas enriquecidas de estereoisómeros y similares. Se pretende que los compuestos quirales mostrados o nombrados en el presente documento sin una estereoquímica definida en un centro quiral incluyan varias o todas las posibles variaciones estereoisoméricas en el estereocentro no definido a menos que se indique de otro modo. La representación o nombramiento de un estereoisómero particular significa que el estereocentro indicado tiene la estereoquímica indicada entendiéndose que también pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros, a menos que se indique de otro modo, siempre que la utilidad del compuesto representado o nombrado no se elimine en presencia de otro estereoisómero.

15 Los compuestos de fórmula (I) también contienen diversos grupos básicos (por ejemplo, grupos amino) y por lo tanto, dichos compuestos pueden existir en forma de base libre o de diversas sales, tal como una forma de sal monoprotonada, una forma de sal diprotonada, una forma de sal triprotonada, o mezclas de las mismas. Todas estas formas están incluidas en el alcance de la presente invención, a menos que se indique de otro modo.

20 La presente invención también incluye compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos, es decir, compuestos de fórmula (I) en los que un átomo se ha reemplazado o enriquecido con un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula (I) incluyen, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{18}F . Son de particular interés los compuestos de fórmula (I) enriquecidos con tritio o carbono 14, pudiendo usarse estos compuestos, por ejemplo, en estudios de distribución en tejidos. También son de particular interés los compuestos de fórmula (I) enriquecidos con deuterio especialmente en un sitio de metabolismo, esperándose que dichos compuestos tengan una mayor estabilidad metabólica. Adicionalmente son de particular interés los compuestos de fórmula (I) enriquecidos con un isótopo emisor de positrones, tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , pudiendo usarse estos compuestos, por ejemplo, en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET).

30 Definiciones

Cuando se describe la presente invención, incluyendo sus diversos aspectos y realizaciones, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo.

35 El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. A menos que se defina de otro modo, dichos grupos alquilo típicamente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo (*n*-Pr) o (*n*Pr), isopropilo (*i*-Pr) o (*i*Pr), *n*-butilo (*n*-Bu) o (*n*Bu), *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo (*t*-Bu) o (*t*Bu), *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilpentilo y 2-propilpentilo.

40 Cuando se prevé un número específico de átomos de carbono para un término particular, el número de átomos de carbono se muestra precediendo al término. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-3} " significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en el que los átomos de carbono están en cualquier configuración químicamente aceptable, incluyendo configuraciones lineales o ramificadas.

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

45 El término "cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico saturado monovalente que puede ser monocíclico o multicíclico. A menos que se defina de otro modo, dichos grupos cicloalquilo típicamente contienen de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo (*c*Pr), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y adamantilo.

El término "heterociclo", "heterocíclico", o la expresión "anillo heterocíclico" significa un grupo no aromático cíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 10 átomos de anillo en total, en el que el anillo contiene de 2 a 9 átomos de anillo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los grupos heterocíclicos pueden ser monocíclicos o multicíclicos (es decir, condensados o puenteados). Los grupos heterocíclicos representativos incluyen, a modo de ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolilo, indolin-3-ilo, 2-imidazolinilo, tetrahidropiranilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, quinuclidinilo, 7-azanorbomanilo y nortropanilo, en los cuales en punto de unión está en cualquier átomo de anillo de carbono o nitrógeno disponible. En los casos donde el contexto evidencia el punto de unión del grupo heterocíclico, como alternativa, dichos grupos pueden citarse como una especie sin valencia, por ejemplo pirrolidina, piperidina, piperazina, imidazol.

El término "heteroarilo" o la expresión "anillo de heteroarilo" significa un grupo aromático monovalente que tiene de 5 a 10 átomos de anillo en total, en el que el anillo contiene de 1 a 9 átomos de anillo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los grupos heteroarilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los grupos heteroarilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, pirroilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, piridilo (o, de forma equivalente, piridinilo), pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo y benzotiazolilo, en los cuales en punto de unión está en cualquier átomo de anillo de carbono o nitrógeno disponible. En los casos donde el contexto evidencia el punto de unión del grupo heteroarilo, como alternativa, dichos grupos pueden citarse como una especie sin valencia, por ejemplo pirrol, isoxazol, isotiazol, pirazol, imidazol.

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

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar un tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento.

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

(a) prevenir que se produzca la enfermedad, el trastorno o la afección médica, es decir, prevenir la reaparición de la enfermedad o afección médica o el tratamiento profiláctico de un paciente que tiene predisposición hacia la enfermedad o afección médica;

(b) aliviar la enfermedad, trastorno, o afección médica, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad, trastorno, o afección médica en un paciente, incluyendo contrarrestar los efectos de otros agentes terapéuticos;

(c) suprimir la enfermedad, trastorno, o afección médica, es decir, retrasar o detener el desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección médica en un paciente; o

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno, o afección médica en un paciente. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para su administración a un paciente o a un mamífero, tal como un ser humano (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación determinado). Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen sales de ácido acético, ascórbico, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, edisílico, fumárico, gentísico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico, nicotínico, nítrico, orótico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y xinafoico. La expresión "sal del mismo" significa un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se reemplaza por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico. Por ejemplo, el catión puede ser una forma protonada de un compuesto de fórmula (I), es decir, una forma en la que uno o más grupos amino se han protonado mediante un ácido. Típicamente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para sales de compuestos intermedios que no están previstos para su administración a un paciente.

La expresión "grupo protector de amino" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un nitrógeno de amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanóilo, tales como acetilo y tri-fluoroacetilo; grupos alcóxicarbonilo, tales como *tert* butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr), y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). Se describen numerosos grupos protectores, así como su introducción y retirada en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley, Nueva York.

Procedimientos generales de síntesis

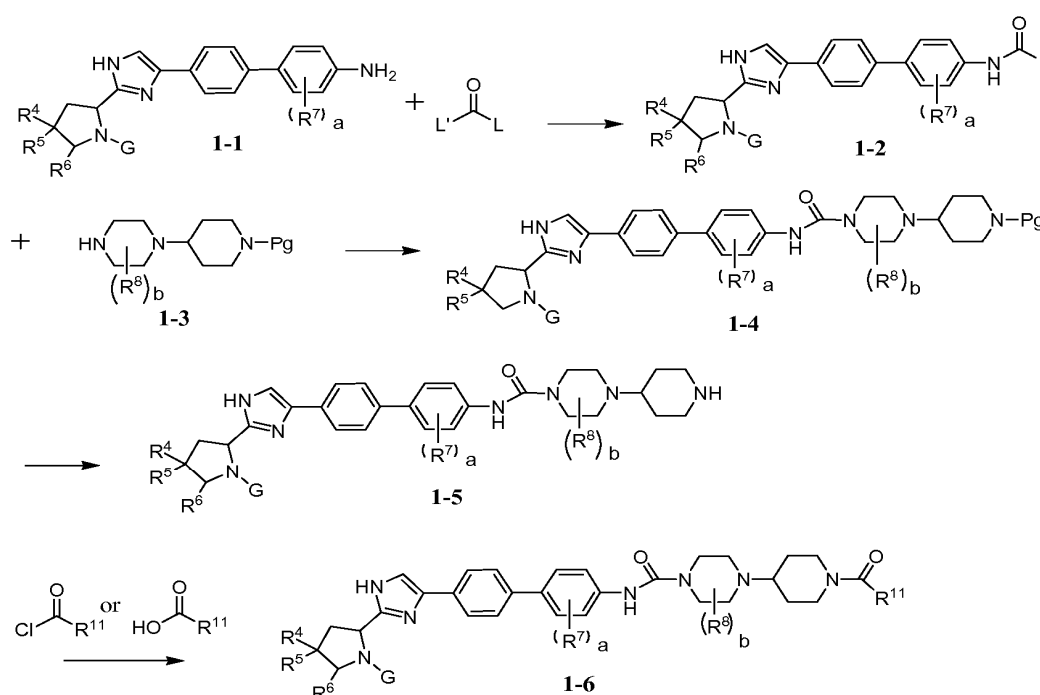
Los compuestos de la presente invención, y los intermedios de los mismos, pueden prepararse de acuerdo con los siguientes métodos y procedimientos generales utilizando materiales de partida y reactivos disponibles en el mercado o preparados de forma rutinaria. Los sustituyentes y las variables (por ejemplo R¹, R², R³, R⁴, etc.) usados

en los esquemas siguientes tienen los mismos significados que aquellos descritos en cualquier parte del presente documento a menos que se indique lo contrario. Asimismo, los compuestos que tienen un átomo ácido o básico o un grupo funcional pueden usarse o pueden producirse en forma de una sal a menos que se indique de otro modo (en algunos casos, el uso de una sal en una reacción particular requerirá la conversión de la forma de sal a una forma no de sal, por ejemplo, una base libre, utilizando los procedimientos habituales antes de realizar la reacción).

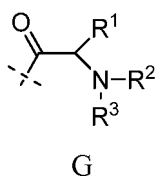
Aunque en los siguientes procedimientos pueda mostrarse o describirse una realización particular de la presente invención, los expertos en la materia reconocerán que pueden prepararse otras realizaciones o aspectos de la presente invención utilizando dichos procedimientos o utilizando otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica. En particular, se apreciará que los compuestos de la invención pueden prepararse por una variedad de rutas de procesamiento en las que los reactivos se combinan en diferentes órdenes para proporcionar diferentes intermedios en el procedimiento de producción de los productos finales.

En un procedimiento de síntesis ejemplar, los compuestos de fórmula (1-6) en la que X es N e Y es CH se preparan como se muestra en el esquema 1:

Esquema 1



en la que G representa el grupo

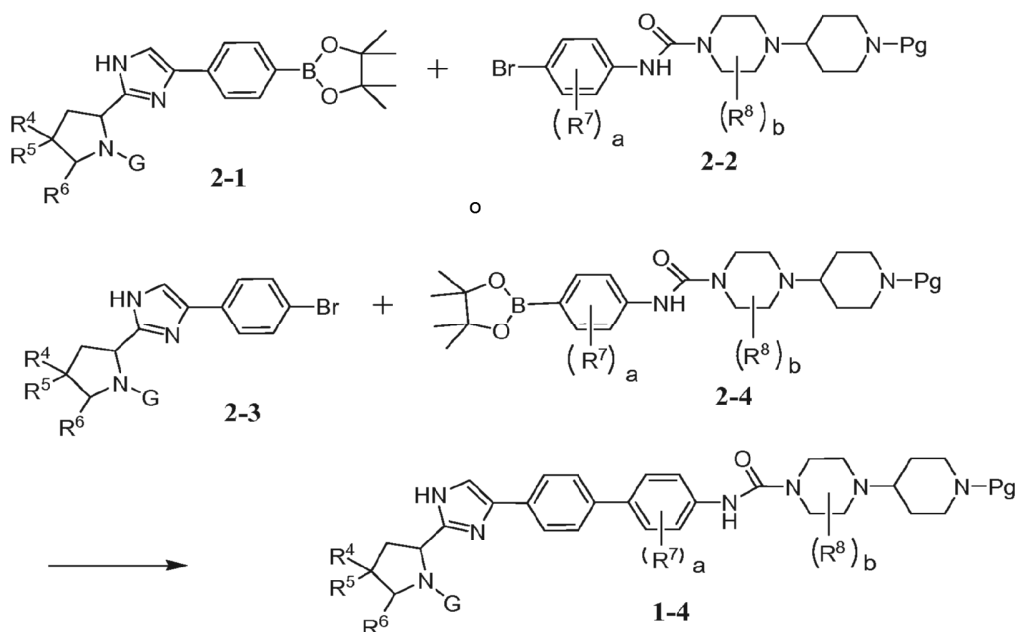


L y L' representan grupos salientes y Pg representa un grupo protector de amino. Por ejemplo, pueden usarse 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) o clorofornato o trifosgeno de 4-nitrofenilo como agente acilante, L-C(O)-L'. Se hace reaccionar el intermedio de anilina 1-1 con el agente acilante para formar el aducto 1-2 el cual se hace reaccionar con un intermedio de piperazina-piperidina protegido 1-3 para formar un intermedio protegido 1-4. Después se desprotege el intermedio 1-4, por ejemplo, por tratamiento con un ácido para proporcionar el compuesto 1-5, el cual se hace reaccionar con un cloruro ácido en presencia de una base o con un ácido carboxílico en condiciones de formación de enlaces amida para preparar un compuesto de la invención de fórmula 1-6. La reacción de formación de enlaces amida puede utilizar agentes de acoplamiento tales como hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), o como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), u otros agentes de acoplamiento conocidos en la técnica.

Los intermedios protegidos 1-4 también pueden prepararse de forma conveniente mediante procedimientos alternativos, por ejemplo, mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio

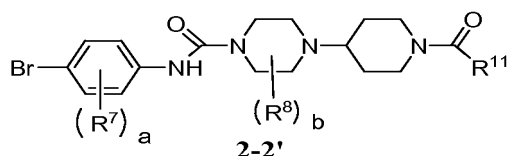
(Miyaura y Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95 2457-2483). Como se muestra en el esquema 2 a continuación, ambos compañeros de acoplamiento pueden portar el resto boronato. Como alternativa, puede usarse un reactivo de ácido borónico en lugar de un reactivo de boronato, tal como el pinacol boronato representado a continuación.

Esquema 2



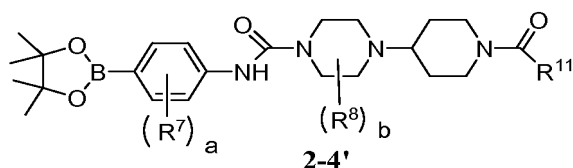
5

Si el intermedio protegido **2-2** se reemplaza por un intermedio **2-2'**



entonces el acoplamiento de Suzuki del boronato **2-1** en la primera línea del esquema 2 podría proporcionar directamente un compuesto final de la invención. De forma similar, si el intermedio protegido **2-4** se sustituye por un intermedio **2-4'**,

10

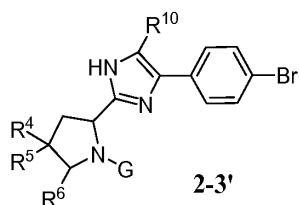


entonces el acoplamiento de Suzuki del intermedio de bromo **2-3** en la segunda línea del esquema 2 podría proporcionar directamente un compuesto final de la invención.

15

Como se describe en los ejemplos a continuación, los compuestos de naftimidazol de la invención, de fórmula (V), pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki análoga a la de la primera línea del esquema 2, en la que el intermedio de boronato adecuado que corresponde a **2-1** se hace reaccionar con el intermedio **2-2**.

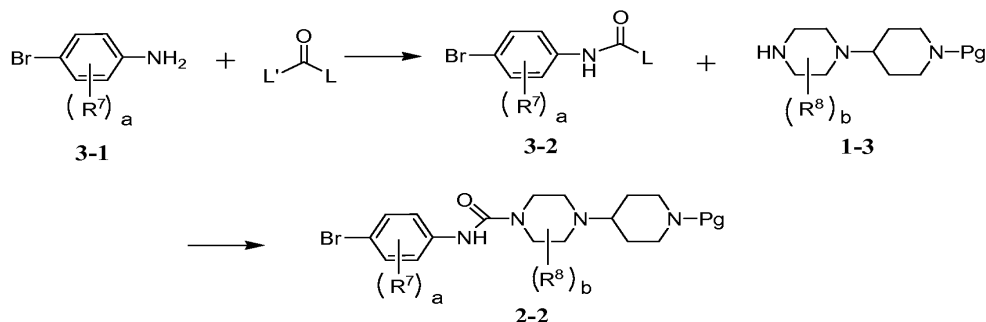
Los compuestos de la invención en los que R¹⁰ es cloro o flúor se preparan de forma conveniente mediante la reacción de Suzuki a partir de un intermedio **2-3'**



el cual puede prepararse haciendo reaccionar el intermedio **2-3** con un agente de cloración, tal como *N*-clorosuccinimida, o con un agente de fluoración, tal como bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano.

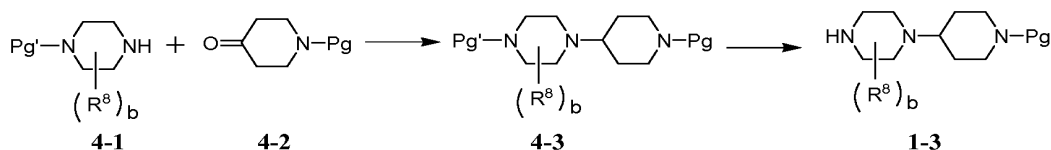
El intermedio de bromo **2-2** puede prepararse, por ejemplo, mediante reacciones análogas a la acilación y etapas de reposición de grupos salientes del esquema 1 como se muestra en el esquema 3 a continuación.

Esquema 3



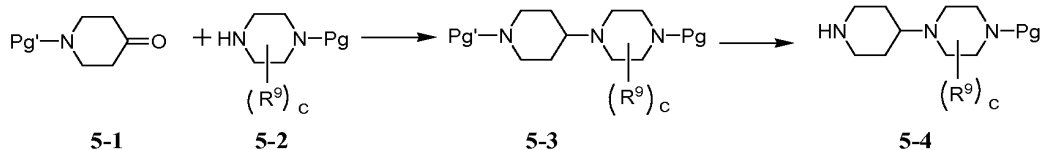
El intermedio protegido de piperazina-piperidina **1-3** se puede preparar por aminación reductora de una piperazina protegida con una carboxi piperidina protegida como se muestra en el esquema 4 a continuación en el que Pg' y Pg representan grupos protectores amino que pueden retirarse en condiciones diferentes. Por ejemplo, para proporcionar un intermedio **1-3** en el que el Pg es Boc, es útil utilizar Cbz como grupo protector Pg'.

Esquema 4



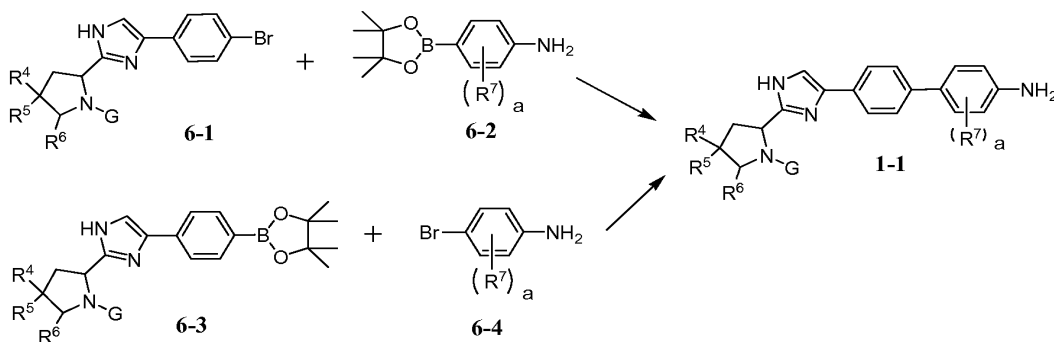
Los compuestos de la invención en los que X es CH e Y es N pueden prepararse mediante reacciones análogas a las reacciones de los esquemas 1 a 4 en los que el intermedio **1-3** se sustituye por un intermedio protegido de piperidina-piperazina **5-4** el cual puede prepararse como se muestra en el esquema 5.

Esquema 5



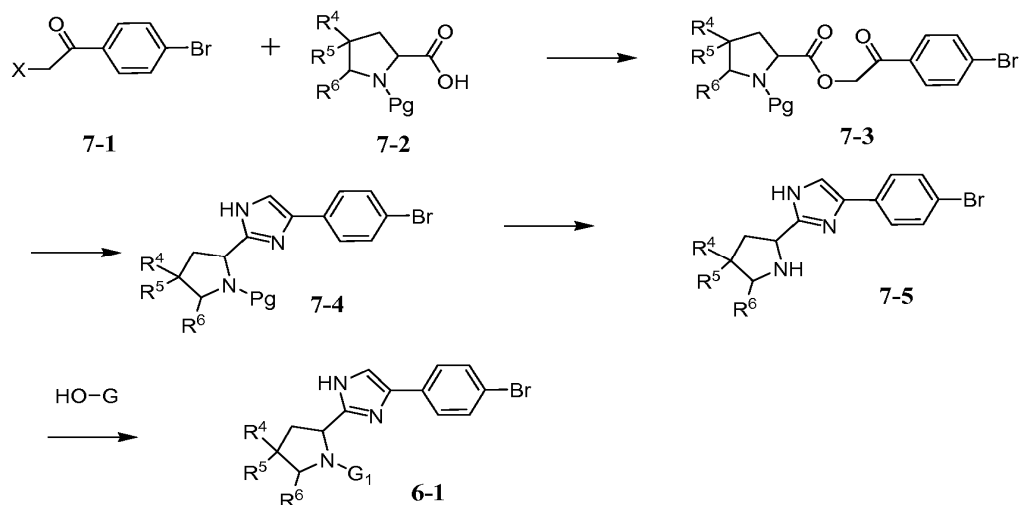
El intermedio de biaril anilina **1-1** puede prepararse mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del esquema 6, en el que, como se muestra, ambos compañeros de acoplamiento pueden portar el resto boronato.

Esquema 6



Los intermedios **6-1** y **6-3** utilizados en la reacción de Suzuki del esquema 6 pueden prepararse, por ejemplo, como se muestra en los esquemas 7 y 8.

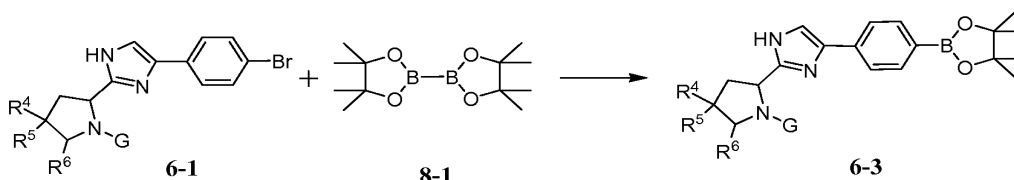
Esquema 7



El reactivo 7-1, en el cual X representa bromo o cloro se hace reaccionar con un ácido prolina carboxílico protegido 7-2 para proporcionar intermedio 7-3 el cual se convierte en intermedio 7-4 en presencia de un exceso de acetato de amonio. La reacción de cierre de anillo se realiza típicamente a una temperatura entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 120 °C durante un periodo de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas. Para proporcionar el compuesto 6-1, normalmente se desprotege el intermedio 7-4 y se acopla con un reactivo HO-G para proporcionar un compuesto 6-1.

Finalmente, para proporcionar intermedio de boronato 6-3, se hace reaccionar el intermedio 6-1 con 8-1 en presencia de un catalizador de paladio como se muestra en el esquema 8.

Esquema 8



En los ejemplos siguientes se describen los detalles referentes a las condiciones de reacción específicas y a otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermedios de los mismos.

Por lo tanto, en uno de sus aspectos del procedimiento, la invención proporciona los procedimientos de los esquemas 1-5 y las variaciones de los mismos descritas anteriormente así como los procedimientos ejemplificados a continuación.

Debería entenderse además, que la presente divulgación abarca los compuestos de fórmula (I) cuando se preparan mediante procedimientos sintéticos tales como los descritos anteriormente y a continuación o mediante procesos metabólicos incluyendo los que ocurren *in vivo* en los cuerpos de seres humanos o de animales o *in vitro*.

Composiciones Farmacéuticas

Los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan típicamente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un paciente a través de cualquier ruta de administración aceptable, incluyendo, pero sin limitación, los modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo transdérmica) y parenterales.

Por consiguiente, en uno de los aspectos de sus composiciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), donde, como se define anteriormente, "compuesto de fórmula (I)" significa un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente, si se desea, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación. Cuando se discuten composiciones y usos del mismo, el "compuesto de la invención" también puede citarse como el "principio activo". Tal como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto de la invención" pretende incluir todos los compuestos abarcados por la fórmula (I), así como las especies ilustradas en las fórmulas (II), (III), (IV), y (V) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Típicamente, dichas composiciones farmacéuticas contendrán de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 95% en peso del agente activo; preferentemente, de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 70% en peso; y más preferentemente, de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 60% en peso del agente activo.

Puede usarse cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un vehículo o excipiente concreto, o de combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que se esté usando para tratar a un paciente o del tipo de afección clínica o patología concretos. En este sentido, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo de administración concreto está dentro del alcance de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Asimismo, los vehículos o excipientes usados en las composiciones farmacéuticas de la invención están disponibles comercialmente. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa, almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tal como celulosa microcristalina, y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tal como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua despirogenada; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles atóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente mezclando o combinando exhaustiva e íntimamente el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla uniformemente combinada resultante puede modelarse o cargarse después en comprimidos, cápsulas, píldoras y similares usando procedimientos y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se envasan preferentemente en una forma de dosis unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta para dosificar a un paciente, es decir, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, bien sola o bien en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares, o paquetes unitarios adecuados para administración parenteral.

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

Cuando están pensadas para administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán típicamente el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. De forma opcional o alternativa, dichas formas de dosificación sólidas también pueden comprender: cargas o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y/o carbonato sódico; agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes tamponadores.

También pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la invención agentes de liberación, agentes humectantes, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen; antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico,

5 clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes liposolubles, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares. Los agentes de recubrimiento para comprimidos, cápsulas, 5 píldoras y similares, incluyen los usados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-ésteres de ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, y similares.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables; u otras matrices de polímero, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden formularse de modo que liberen el agente activo solo, o preferentemente, en una parte determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. 15 El agente activo también puede encontrarse en forma microencapsulada, si fuese adecuado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

20 Las formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas comprenden típicamente el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (especialmente, aceite de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, de colza y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitano, y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del principio activo, pueden contener agentes suspensores tales como, por ejemplo, 25 alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

30 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Para administración parenteral, el agente activo se mezcla típicamente con un vehículo adecuado para administración parenteral, incluyendo, a modo de ejemplo, soluciones acuosas estériles, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular, tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, gelatina, ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo, y similares. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes tamponadores, o agentes dispersantes. Estas formulaciones pueden hacerse estériles mediante el uso de un medio inyectable estéril, un agente de esterilización, 35 filtración, irradiación, o calor.

40 Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para su administración por inhalación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración por inhalación estarán típicamente en forma de un aerosol o de un polvo. Dichas composiciones se administran generalmente usando dispositivos de dispensación bien conocidos, tales como un inhalador de dosis medida, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de suministro similar.

45 Cuando se administran por inhalación usando un recipiente a presión, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán típicamente el principio activo en un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Asimismo, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una cápsula o cartucho (hecho, por ejemplo, de gelatina) que comprende un compuesto de la invención y un polvo adecuado para su uso en un inhalador de polvo. Las bases para polvo adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, lactosa o almidón.

50 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica usando sistemas de suministro transdérmico y excipientes adecuados. Por ejemplo, el agente activo puede mezclarse con mejoradores de la permeación, tales como polietilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporarse en un parche o un sistema de liberación similar. excipientes adicionales incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, pueden usarse en dichas composiciones transdérmicas si se desea.

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

Forma de dosificación oral sólida

55 Se disuelve un compuesto de la invención en polietilenglicol acidificado a $\text{pH} \leq 2$ con calentamiento opcional para formar una solución que comprende un 10 % p/p o un 40 % p/p de agente activo. La solución se seca por pulverización para formar un polvo. El polvo resultante se carga en cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina o de hidroxipropilmetilcelulosa, para proporcionar una dosis unitaria de 14 mg o 56 mg, respectivamente, de agente activo por cápsula.

Formulación líquida oral

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

5 *Formulación de emulsión de lípido*

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

Formulación de emulsión de lípido

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

Formulación de microemulsión

15 Se disuelve un compuesto de la invención (1 g) en una mezcla de etanol (2 ml), propilenglicol (2 ml), polietilenglicol 400 (4 ml), y 15-hidroxiestereato de polietilenglicol (4 ml). Se añade agua destilada acidificada (c.s. hasta 100 ml) para formar una formulación de microemulsión autoemulsionante.

Utilidad

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

20 En un aspecto, por lo tanto, se describe un procedimiento para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

25 Además, se describe un procedimiento para tratar infecciones víricas por hepatitis C en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

30 Los compuestos de la invención pueden la replicación vírica mediante la inhibición de la función de la proteína NS5A codificada por el genoma del VHC. En un aspecto, por lo tanto, se describe un procedimiento para inhibir la proteína NS5A del VHC en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero, un compuesto o una composición de la invención.

35 Cuando se usa para tratar infecciones por VHC, los compuestos de la invención se administrarán típicamente por vía oral en una sola dosis diaria o en múltiples dosis al día, aunque pueden usarse otras formas de administración. La cantidad de agente activo administrado por dosis o la cantidad total administrada por día se determinará típicamente por un médico, a la vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la ruta de administración seleccionada, el compuesto concreto administrado y su actividad relativa, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

40 Las dosis adecuadas para tratar infecciones por VHC se encontrarán típicamente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 mg/día agente activo, incluyendo de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/día y de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg por día de agente activo para un ser humano medio de 70 kg.

Terapia combinada

45 Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con uno o más agentes que actúan mediante el mismo mecanismo o mediante mecanismos diferentes para efectuar el tratamiento del VHC. Las clases de agentes útiles para la terapia combinada incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, nucleósidos y no nucleósidos inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de helicasa, inhibidores de la proteína NS4B, inhibidores de la entrada vírica del VHC, inhibidores de ciclofilina, agonistas de receptores de tipo toll, inhibidores de proteínas de choque térmico, ARN de interferencia, ARN antisentido, inhibidores del sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) del VHC, tiazolidas, análogos de nucleósidos, tales como ribavirina y compuestos relacionados, interferones y otros agentes inmunomoduladores, inhibidores de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), y otros inhibidores de la proteína NS5A. También pueden usarse en combinación con los presentes compuestos agentes que actúan inhibiendo la replicación del VHC mediante cualquier otro mecanismo.

50

Los inhibidores de la proteasa NS3 del VHC que pueden usarse en terapia combinada incluyen, pero sin limitación, Incivek® (telaprevir, VX-950), boceprevir (SCH-503034), simeprevir (TMC-435), narlaprevir (SCH-900518), vaniprevir (MK-7009), danoprevir (ITMN-191, R-7227), BI-201335, ABT-450/r, asunaprevir (BMS-650032), GS-9256, GS-9451, sovalprevir (ACH-1625), ACH-2684, BMS-605339, VX-985, PHX-1766, BMS-791325, IDX-320, y MK-5172.

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

10 Puede combinarse con los presentes compuestos una gran cantidad de interferones e interferones pegilados, incluyendo interferones alfa, beta, omega y gamma que tienen efectos antivíricos, antiproliferativos o inmunomoduladores. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, Intron® A (interferón-alfa2b), Actimmune® (interferón-gamma-1b), Alferon N, Advaferon®, Roferon-A (interferón alfa-2a), PegIntron® (peginterferón-alfa 2b), Alfaferona, Pegasys® (peginterferón alfa-2a), Alfaferon (interferón alfa), Zalbin™ (albinterferón alfa-2b), Infergon® (interferón alfacon-1), Omega DUROS® (interferón omega), Locteron™ (interferón alfa), PEG-rIL-29 (interferón lambda pegilado), y Rebif® (interferón beta-1a).

15 Los agentes antivíricos análogos de nucleósido incluyen, pero sin limitación, ribavirina (Copegus®, Rebetol®, Virazole®) y Viramidina (taribavirina). Los interferones y la ribavirina también se proporcionan en formas de kits que incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, Rebetron® (interferón alfa-2b/ribavirina) y Pegetron® (Peginterferón alfa-2b/ribavirina).

20 Los compuestos útiles que actúan mediante otros mecanismos incluyen, pero sin limitación: inhibidores de ciclofilina, tales como DEB-025, SCY-635, NIM-811, y ciclosporina y derivados; agonistas de receptores de tipo toll, tales como resiquimod, IMO-2125, y ANA-773, inhibidores de la entrada vírica del VHC, tales como civacir, tiazolidas, tales como nitazoxanida, e inhibidores víricos de amplio espectro, tales como, inhibidores de inosina -5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH).

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

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

35 En el presente documento se describe un procedimiento para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos diferentes útiles para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C.

40 Por ejemplo, se describe un procedimiento para tratar una infección vírica por hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero un compuesto de la invención, un interferón o interferón pegilado, y ribavirina.

45 Además, se describe un procedimiento para tratar una infección vírica por hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero un compuesto de la invención, un interferón o interferón pegilado, ribavirina, y un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC.

Además, se describe un procedimiento para tratar una infección vírica por hepatitis C en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero un compuesto de la invención, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, y ribavirina.

50 Otras terapias combinadas completamente orales adicionales útiles en otros aspectos del procedimiento incluyen, por ejemplo, un compuesto de la invención y un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC; un compuesto de la invención y un nucleósido inhibidor de NS5B del VHC; un compuesto de la invención, un nucleósido inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC, y ribavirina; un compuesto de la invención, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, y un nucleósido inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC; un compuesto de la invención, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, un nucleósido inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC y ribavirina; un compuesto de la invención, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, y un no nucleósido inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC; y un compuesto de la invención, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, un no nucleósido inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC y

ribavirina.

Cuando se usan en terapia combinada, los agentes pueden formularse en una sola composición farmacéutica, como se ha desvelado anteriormente, o pueden proporcionarse los agentes en composiciones separadas que se administran simultáneamente o en instantes separados, a través de la misma ruta de administración u otra distinta.

- 5 Cuando se administran por separado, los agentes se administran lo suficientemente próximos en el tiempo para proporcionar un efecto terapéutico deseado. Dichas composiciones pueden envasarse por separado o pueden envasarse juntas en forma de kit. Los dos o más agentes terapéuticos en el kit pueden administrarse a través de la misma ruta de administración o por diferentes rutas de administración.

- 10 Finalmente, los compuestos de la invención también pueden tener utilidad como herramientas de investigación, por ejemplo, para descubrir nuevos inhibidores de la proteína NS5A del VHC o para explicar los mecanismos de replicación del VHC.

Se ha demostrado que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la replicación del VHC en ensayos de replicación del VHC, tal como se describe en los ejemplos siguientes. **Ejemplos**

- 15 Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar la invención, y no deben entenderse en modo alguno como limitantes del alcance de la invención. En los ejemplos siguientes las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique de otro modo. Las abreviaturas no definidas a continuación tienen sus significados aceptados habitualmente.

ACN	= acetonitrilo
AcOH	= ácido acético
CDI	= 1,1'-carbonildiimidazol
DCM	= diclorometano
DIPEA	= <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	= <i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	= dimetil sulfóxido
EDC	= clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EtOAc	= acetato de etilo
Et ₃ N	= trietilamina
h	= hora (horas)
HATU	= hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HCTU	= hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio
HOAt	= 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
IPA	= alcohol isopropílico
MeOH	= metanol
min	= minuto (minutos)
Pd ₂ (dba) ₃	= tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Pd(dppf)Cl ₂	= dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)dipaladio (II)
MTBE	= metiléter de <i>tert</i> -butilo
TA	= temperatura ambiente
TFA	= ácido trifluoroacético
THF	= tetrahidrofurano
bis(pinacolato)diboro	= 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo]

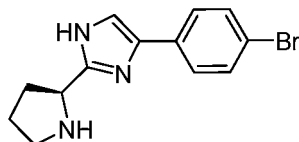
- 20 Los reactivos y disolventes pueden adquirirse de proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.), y usarse sin purificación adicional. Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. El progreso de las mezclas de reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (TCL), cromatografía líquida de alto rendimiento analítica (anal. HPLC), y espectrometría de masas. Las mezclas de reacción se trataron como se describe específicamente en cada reacción; comúnmente, se purificaron por extracción y otros procedimientos de purificación tal como cristalización dependiente de temperatura y de disolvente, y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron de manera rutinaria por HPLC preparativa, normalmente usando rellenos de columna C18 o BDS y eluyentes convencionales. Las condiciones habituales de HPLC preparativa se describen a continuación.

- 30 La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo rutinariamente por espectrometría de masas y RMN ¹H. Para el análisis por RMN, se disolvieron las muestras en disolvente deuterado (tal como CD₃OD, CDCl₃, o *d*₆-DMSO), y se obtuvieron los espectros de RMN ¹H con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación convencionales. La identificación espectrométrica de masas de los compuestos se realizó por el procedimiento de ionización por electronebulización (IEN) con un instrumento de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o un instrumento de Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

Condiciones generales de la HPLC preparativa

Columna:	C18, 5 µm. 21,2 x 150 mm o C18, 5 µm 21 x 250 o C14
21x150 Temperatura de la columna:	Temperatura ambiente
Caudal:	20,0 ml/min
Fases móviles:	A = agua + TFA al 0,05 % B = ACN + TFA al 0,05 %
Volumen de inyección:	(100-1500 µl)
Detector de longitud de onda:	214 nm

Se disolvieron los compuestos en bruto en una disolución 1:1 de agua:ácido acético de aproximadamente 50 mg/ml. Se llevó a cabo una ejecución de prueba a escala analítica de 4 minutos usando una columna C18 de 2,1 x 50 mm seguida de una ejecución a escala preparativa de 15 o 20 minutos usando inyección de 100 µl con el gradiente basado en el % de retención B de la ejecución de prueba a escala analítica. Los gradientes exactos dependieron de las muestras. Las muestras con impurezas en circulación se comprobaron con una columna C18 21 x 250 mm y/o una columna C14 21 x 150 mm para una mejor separación. Las fracciones que contenían el producto deseado se identificaron por análisis de espectrometría de masas.

10 **Preparación 1: 4-(4-bromo-fenil)-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-imidazol**(a) 2-Bromo-1-(4-bromo-fenil)-etanona

15 Se añadió bromo gota a gota (80 g, 500 mmol) a una solución de 1-(4-bromo-fenil)-etanona (100 g, 500 mmol) en diclorometano (1500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se concentró. El residuo se lavó con diclorometano (100 ml) para dar el compuesto del título en bruto (120 g, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,78 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H).

(b) 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]éster 1-terc-butil éster del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

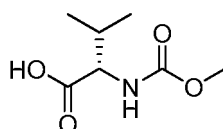
20 Se añadió diisopropiletilamina (67 g, 518 mmol) gota a gota a una solución del producto de la etapa anterior (120 g, 432 mmol) y éster 1-terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (L-Boc prolina) (102 g, 475 mmol) en acetonitrilo (2 l) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 l) y se lavó con agua (2 l). La fase orgánica se disolvió en sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (178 g, 100 % de rendimiento).

(c) Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

25 Se calentó a reflujo durante una noche una solución del producto de la etapa anterior (178 g, 432 mmol) y acetato de amonio (500 g, 6.5 mol) en tolueno (2 l). El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (2 l) y se lavó con agua (2 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en una solución 1:3 de éter de petróleo:acetato de etilo para dar el compuesto del título (120 g, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,56 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

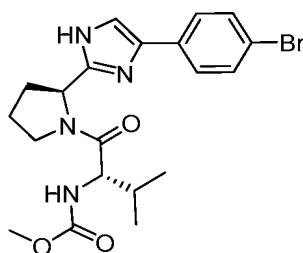
(d) 4-(4-bromo-fenil)-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-imidazol

35 A una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (3 g, 7.6 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió HCl 4N en metanol (60 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se concentró para dar sal de clorhidrato en bruto del compuesto del título (2,51 g, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación 2: Ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

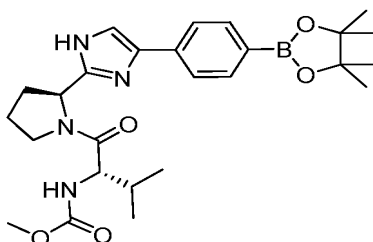
Se añadió metilcloroformato (14,5 ml, 0,188 mol) durante 15 min a una mezcla refrigerada (0-6 °C) de ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico (20,0 g, 0,171 mol), NaOH (6,80 g, 0,171 mol) y carbonato sódico (18,1 g, 0,171 mol) en agua (200 ml). se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl acuoso conc. (30 ml) a la mezcla de reacción para ajustar el pH a ~1. Se formó un sólido y la mezcla se agitó durante 90 min. Se filtró la mezcla y el sólido se secó durante una noche a baja presión a 40 °C para dar el intermedio del título (27,8 g, 93 % de rendimiento). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 4,87 (s. a., 2H), 4,05 (d, J = 5,49, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 2,25-2,05 (m, 1 H), 0,98 (d, J = 6,87, 3 H), 0,94 (d, J = 6,87, 3 H).

Preparación 3: Éster metílico del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico



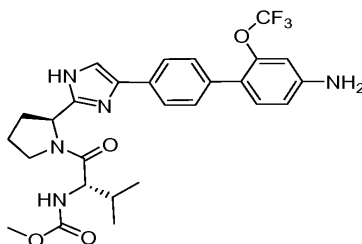
Se añadió trietilamina (2,3 g, 11,4 mmol) a una solución de clorhidrato de 4-(4-bromo-fenil)-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-imidazol (2 g, 11,4 mol), ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2,5 g, 7,6 mmol), y HATU (4,3 g, 11,4 mmol) en dimetilformamida (50 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se trató con acetato de etilo (100 ml) y agua (1000 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en una solución 1:1 de éter de petróleo: acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,5 g 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,02 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,93 (m, 3H), 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

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



A una solución de éster metílico del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico (50 g, 0,11 mol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (57 g, 0,22 mol) y acetato potásico (108 g, 1,1 mol) en dioxano (1000 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4,5 g, 5,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche y después se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (1000 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 1000 ml) y salmuera (1000 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (22,5 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,71 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,22 (s, 12H), 0,79 (d, 6H).

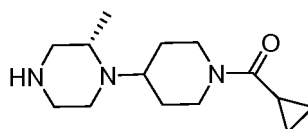
Preparación 5: Éster metílico del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(4'-amino-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico



35

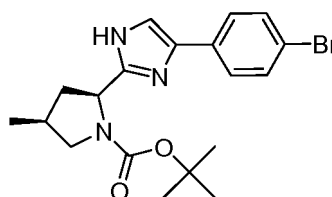
5 A una solución de éster metílico del ácido [(S)-2-metil-1-((S)-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (1,80 g, 3,63 mmol) y se disolvió 4-bromo-3-trifluorometoxi-fenilamina (1,00 g, 3,90 mmol) en tolueno (5,4 ml) y agua (2,7 ml) se le añadió carbonato potásico (2,50 g, 18,1 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,21 g, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno y se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir una pasta de color rojo (6,5 g), que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g de sílice, 0-3 % de MeOH/DCM) para proporcionar el intermedio del título (1,05 g) y una segunda fracción que se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal de di-TFA del intermedio del título (800 mg). (80 % de rendimiento total).

Preparación 6: Ciclopropil-[4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



15 A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metil-piperazin-1-carboxílico (220 mg, 1,1 mmol) y 1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-ona (150 mg, 0,9 mmol) en metanol (5 ml, 120 mmol) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (6,9 µl, 0,09 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico (56 mg, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, se concentró por evaporación rotatoria, se lavó con NaOH 1 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar un sólido de color blanco (320 mg). Se agitó una mezcla del sólido blanco en HCl 4 M con 1,4-dioxano (5 ml) a TA durante 30 min y se concentró para dar la sal de di-HCl del intermedio del título (180 mg, 62 % de rendimiento) en forma de una suspensión de color blanco.

Preparación 7: Éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico



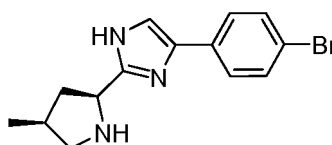
(a) 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]éster 1-*terc*-butil éster del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

25 A una mezcla de bromuro de *p*-bromofenacilo (242 mg, 0,87 mmol) en DCM (1,5 ml) y DMA (1,5 ml), en atmósfera de nitrógeno, se le añadió éster 1-*terc*-butílico del ácido (2S,4S)-4-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (200 mg, 0,87 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (531,8 µl, 3,05 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 3 h, se concentró al vacío, se disolvió en DCM (30 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio del título.

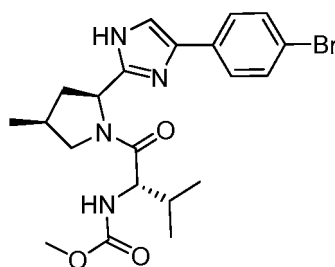
30 (b) Éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico

Se disolvió el producto de la etapa anterior en tolueno (20,0 ml), se añadió acetato de amonio (1,345 g, 17,45 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante la noche, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice, 0-80 % de EtOAc/hexanos) para dar el producto del título (265 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₄BrN₃O₂ 406,11, 408,11 encontrado 408,5.

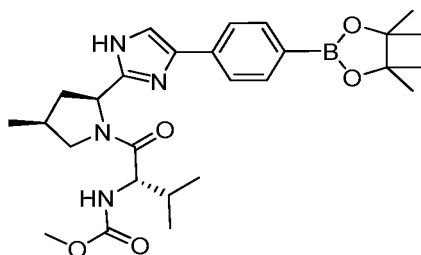
35 **Preparación 8: 5-(4-bromo-fenil)-2-((2S,4S)-4-metil-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol**



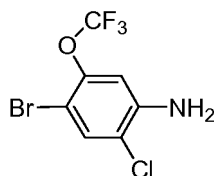
40 Se dejó reposar durante 1 h una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico (265 mg, preparación 7) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 ml) y después se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar la sal de di-HCl del intermedio del título (224 mg, 68 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₄H₁₆BrN₃ 306,06 308,06 encontrado 306,3.

Preparación 9: Éster metílico del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

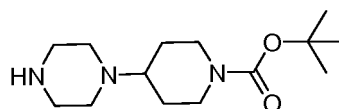
5 Una mezcla de ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (103 mg, 0,59 mmol, preparación 2) y HATU (270 mg, 0,71 mmol) se agitó en DMA (2 ml) durante 10 min y después se añadieron 5-(4-bromo-fenil)-2-((2S,4S)-4-metil-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol 2 HCl (224 mg, 0,59 mmol, preparación 8) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,31 ml, 1,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua (2 x 5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (183 mg, 66 % de rendimiento) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₇BrN₄O₃ 463,13, 465,12 encontrado 465,3.

Preparación 10: Éster metílico del ácido [(S)-2-metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico

15 A una solución de éster metílico del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico (183 mg, 0,39 mmol; preparación 9) y 4,4,5,5,4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (120 mg, 0,47mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió acetato potásico (56 mg, 0,59 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con nitrógeno, se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (27 mg, 0,033 mmol), y la mezcla de reacción se tapó y se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta TA y se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 ml), salmuera (2 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo oscuro, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de gel de sílice, 0-100 % de EtOAc/hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron para dar el compuesto del título (94 mg, 47 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₉BN₄O₅ 511,30 encontrado 511,7.

Preparación 11: 4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilamina

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

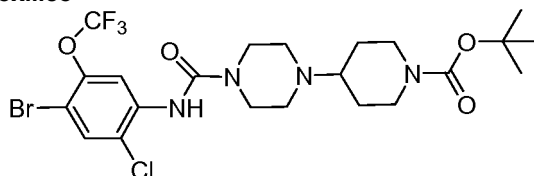
Preparación 12: Éster *tert*-butílico del ácido 4-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico

(a) Éster bencílico del ácido 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

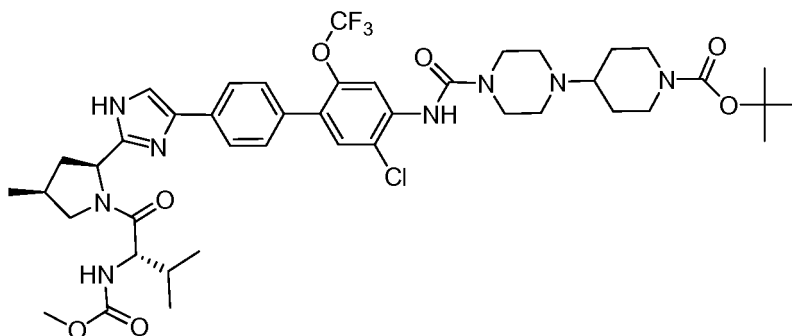
Una mezcla de éster bencílico del ácido piperazin-1-carboxílico (6,6 g, 29,96 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico en dicloroetano (150 ml) que contenía dos gotas de ácido acético se agitó a TA durante 1 h y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (19,05 g, 89,89 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se añadió agua (150 ml), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (4 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a baja presión, y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (20-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el intermedio del título (9 g, 74 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₃₃N₃O₄ 404,25, encontrado 404,3.

(b) Éster *terc*-butílico del ácido 4-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico

El producto de la etapa anterior (9 g, 22,30 mmol) y paladio sobre carbono (1 g) en IPA (150 ml) se agitaron a TA en atmósfera de nitrógeno (50 psi, 344,5 kPa) durante la noche, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el intermedio del título (5,57 g, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₄H₂₇N₃O₂ 270,21, encontrado 270,2. RMN ¹H (MeOD, 400 MHz): δ (ppm) 4,11 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 2,98-2,64 (m, 11H), 1,85 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,44-1,34 (m, 2H).

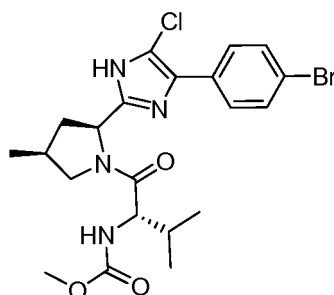
Preparación 13: Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilamina (0,55 g, 1,90 mmol) en DCM (4,9 ml) se le añadió CDI (0,34 g, 2,09 mmol). La solución de reacción se agitó a TA durante la noche y después se añadió éster *terc*-butílico del ácido 4-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico (0,56 g, 2,09 mmol; preparación 12) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5 % de MeOH/DCM). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio del título (0,67 g, 60 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₉BrClF₃N₄O₄ 585,1 encontrado 584,6.

Preparación 14: Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(5-cloro-4'-{2-[(2*S*,4*S*)-1-((*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiril)-4-metil-pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il]-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

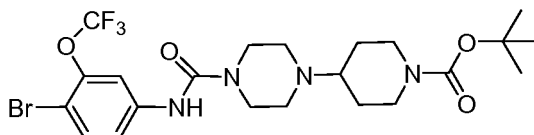
Una solución de éster metílico del ácido [(*S*)-2-metil-1-((2*S*,4*S*)-4-metil-2-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (0,12 g, 0,24 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (0,138 g, 0,235 mmol; preparación 13) en 1,4-dioxano (1,84 ml) y agua (0,28 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 min y después se añadió Pd₂(dba)₃ (32,3 mg, 0,0353 mmol) y 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,112 g, 0,235 mmol) y la reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min adicionales. La solución resultante se calentó a 90 °C durante 60 h, se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (3 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x 3 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC de fase inversa. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron durante la noche para dar la sal de di-TFA del intermedio del título (65 mg, 25 % de rendimiento).

Preparación 15: Éster metílico del ácido ((*S*)-1-{(2*S*,4*S*)-2-[4-(4-bromo-fenil)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



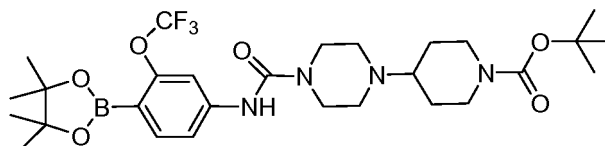
5 Una mezcla de éster metílico del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico (175 mg, 0,38 mmol) y *N*-clorosuccinimida (202 mg, 1,51 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (24 g de sílice, 0-100 % de hexanos/EtOAc) para dar el intermedio del título (208 mg) en forma de un sólido de color pardo. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₆BrClN₄O₃ 497,09, encontrado 497,4.

Preparación 16: Éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(4-bromo-3-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico



10 A una solución de 4-bromo-3-trifluorometoxi-fenilamina (500 mg, 2 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió *N,N*-carbonildiimidazol (348 mg, 2,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, y después se añadió éster *tert*-butílico del ácido 4-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico (579 mg, 2,15 mmol, preparación 12) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min, se concentró por evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80 g de sílice, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el intermedio del título (776 mg, 70 % de rendimiento) en forma de un polvo de color amarillo. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₃₀BrF₃N₄O₄ 551,14, encontrado 551,3.

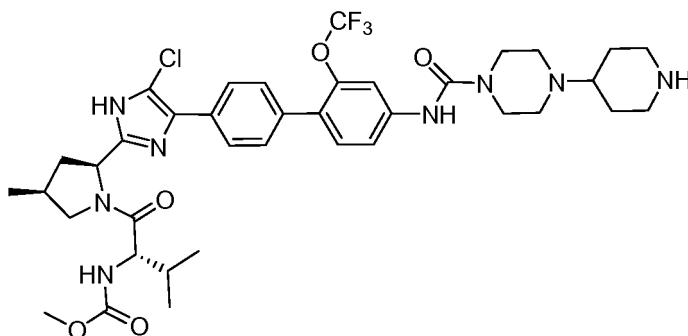
Preparación 17: Éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico



20 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(4-bromo-3-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (200 mg, 0,4 mmol, preparación 16) y 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (115 mg, 0,45 mmol), acetato potásico (53,4 mg, 0,54 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (4 ml, 50 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con nitrógeno, se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (88,9 mg, 0,11 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche, y después se filtró a través de un lecho de Celite®, que se lavó con metanol.

25 El eluyente se concentró, se diluyó con una cantidad mínima de DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, 0-100 % de EtOAc/hexanos, se enjuagó con 100 % de EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (70 mg, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₂BF₃N₄O₆ 599,31, encontrado 599,5.

Preparación 18: Éster metílico del ácido {(S)-1-[(2S,4S)-2-(5-cloro-4-[4'-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-carbonil)-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

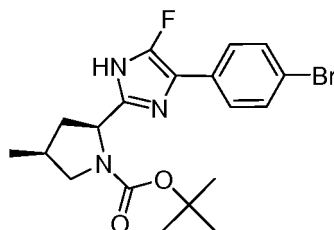


(a) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4'-[5-cloro-2-[(2*S*,4*S*)-1-[(*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril]-4-metil-pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il]-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

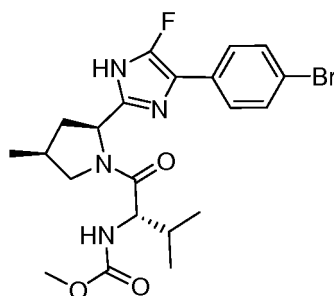
Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometoxifenilcarbamoil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (70 mg, 0,12 mmol; preparación 17), éster metílico del ácido ((*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-[4-(4-bromofenil)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico (58 mg, 0,12 mmol; preparación 15), y bicarbonato sódico (49 mg, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno y después se añadió 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (56 mg, 0,12 mmol) y Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche, se concentró por evaporación rotatoria, se disolvió en una solución 1:1 de ácido acético:agua (4 ml), se purificó por HPCL de fase inversa, y se liofilizó para dar la sal TFA del intermedio del título (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₅₆ClF₃N₈O₇ 889,39, encontrado 889,4.

(b) Éster metílico del ácido {(*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(5-cloro-4-[4-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-carbonil)-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Se diluyó el producto de la etapa anterior en CHI 4 M en 1,4-dioxano (3 ml), se agitó a TA, y se concentró para proporcionar la sal de tri-HCl del intermedio del título (20 mg, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₄₈ClF₃N₈O₅ 789,34, encontrado 789,3.

Preparación 19: Éster *terc*-butílico del ácido ((2*S*,4*S*)-2-[4-(4-bromo-fenil)-5-fluoro-1*H*-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico

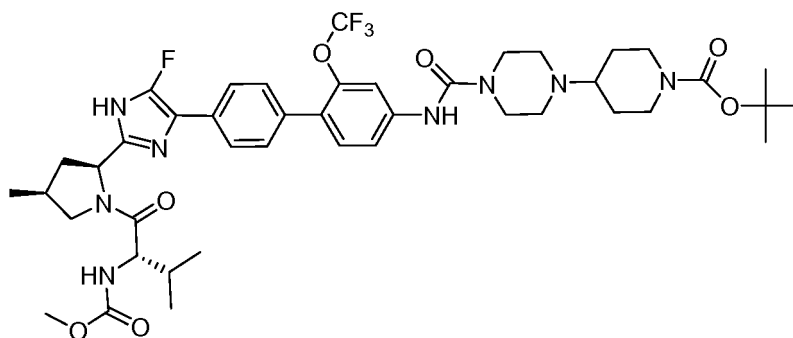
Una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2*S*,4*S*)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico (500 mg, 1,23 mmol) y 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (436 mg, 1,36 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a TA durante 1 h, se concentró por evaporación rotatoria, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos con Et₃N al 1 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para proporcionar el intermedio del título (180 mg, 35 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₄BrFN₃O₂ 424,10, 426,09 encontrado 424,1.

Preparación 20: Éster metílico del ácido ((*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-[4-(4-bromo-fenil)-5-fluoro-1*H*-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2*S*,4*S*)-2-[4-(4-bromo-fenil)-5-fluoro-1*H*-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico (180 mg, 0,42 mmol; preparación 19) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,53 ml) y 1,4-dioxano (0,9 ml) se agitó a TA durante 30 min y se concentró por evaporación rotatoria.

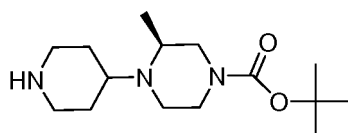
El material en bruto se disolvió en DMA (5,54 g) y después se añadieron ácido (*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butílico (89,2 mg, 0,51 mmol; preparación 2), HCTU (0,21 g, 0,51 mmol) y DIPEA (0,27 g, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se concentró por evaporación rotatoria, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar el intermedio del título (200 mg, 98 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₆BrFN₄O₃ 481,12, 483,12 encontrado 480,7.

Preparación 21: Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4'-[5-fluoro-2-[(2*S*,4*S*)-1-[(*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril]-4-metil-pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il]-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico



Una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carboxílico (31,1 mg, 0,05 mmol), éster metílico del ácido ((*S*)-1-((2*S*,4*S*)-2-[4-(4-bromo-fenil)-5-fluoro-1*H*-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico (25 mg, 0,05 mmol; preparación 20) y bicarbonato sódico (22,7 mg, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (2,11 ml) y agua (0,10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min y después se añadieron Pd₂(dba)₃ (9,51 mg, 0,01 mmol) y 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-triisopropilbifenilo (24,8 mg, 0,05 mmol) y la solución de color púrpura se desgasificó con nitrógeno durante 15 min adicionales. La solución se tapó y se calentó a 90 °C durante 12 h, se concentró al vacío, se disolvió en una solución 1:1 de ácido acético:agua (5 ml), se filtró a través de un lecho de Celite®, y se purificó por HPCL de fase inversa. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron durante la noche para proporcionar la sal de di-TFA del intermedio del título (40 mg, 69 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₅₆F₄N₈O₇ 873,42 encontrado 873,6.

Preparación 22: Éster *terc*-butilico del ácido (*S*)-3-metil-4-piperidin-4-il-piperazin-1-carboxílico



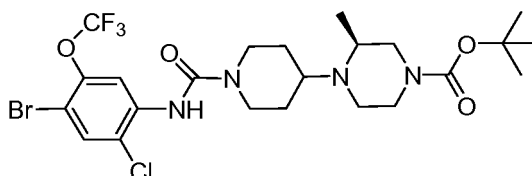
(a) Éster *terc*-butilico del ácido (*S*)-4-(1-bencilcarbonil-piperidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-carboxílico

A una solución de éster *terc*-butilico del ácido (*S*)-3-metil-piperazin-1-carboxílico (1,0 g, 5 mmol) y *N*-benciloxycarbonil-4-piperidona (1,2 g, 5 mmol) en metanol (8 ml) se le añadió ácido acético (0,28 ml) y la solución se agitó a TA durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro sódico (310 mg, 5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante la noche y después se añadió NaOH 1 N (5 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (0-5 % de MeOH/ DCM). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio del título (0,71 g, 30 % de rendimiento) en forma de un aceite de color claro. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₃₅N₃O₄ 418,26 encontrado 418,1.

(b) Éster *terc*-butilico del ácido (*S*)-3-metil-4-piperidin-4-il-piperazin-1-carboxílico

Se purgó con nitrógeno una solución del producto de la etapa anterior y Pd/C al 10 %, humedad al 50 % (0,05:0,45:0,5, paladio:carbón negro:agua, (362 mg, 0,17 mmol) en THF (7,5 ml). Se burbujeó un globo de hidrógeno a través de la solución durante 15 min y la mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h, se enfrió y se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con THF. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10 % de MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio del título.

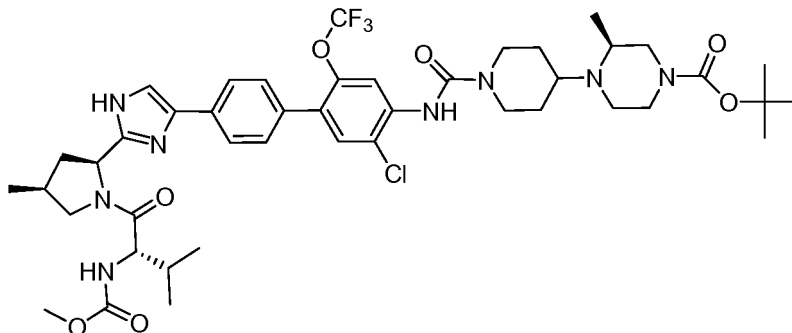
Preparación 23: Éster *terc*-butilico del ácido (*S*)-4-[1-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico



A una solución de 4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilamina (92,5 mg, 0,32 mmol) en DCM (0,82 ml) se le añadió CDI (56,8 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h y se añadió una solución de éster *terc*-butilico del ácido (*S*)-3-metil-4-piperidin-4-il-piperazin-1-carboxílico (99,3 mg, 0,35 mmol; preparación 22) en DCM (1 ml). La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5 % de MeOH/DCM). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio del título (32 mg,

17 % de rendimiento) en forma de un aceite de color claro. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{31}BrClF_3N_4O_4$ 599,12, 601,11 encontrado 601,4.

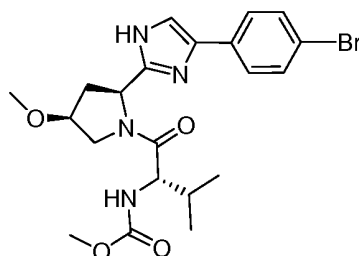
Preparación 24: Éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-[1-(5-cloro-4'-[2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metil-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il]-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-piperidin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico



Una solución de éster metílico del ácido [(S)-2-metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (27,8 mg, 0,05 mmol, éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-[1-(4-bromo-2-cloro-5-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico (32,7 mg, 0,05 mmol; preparación 23) y bicarbonato sódico (23,8 mg, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano (2,2 ml) y agua (0,1 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 min y se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (10,0 mg, 0,01 mmol) y 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (26,0 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min, se calentó a 90 °C durante 60 h, se concentró, se diluyó con metanol, se filtró a través de un lecho de Celite®, se concentró al vacío y se purificó por HPCL de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron durante la noche para proporcionar la sal de di-TFA del intermedio del título (13 mg, 20 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

(m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{44}H_{58}ClF_3N_8O_7$ 903,41 encontrado 903,6.

Preparación 25: Éster metílico del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metoxi-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico



(a) Éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico

A una solución de éster 1-*terc*-butílico del ácido (2S,4S)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (900 mg, 3,67 mmol), y bromuro de *p*-bromofenacilo (1,02 g, 3,67 mmol) en DCM (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,92 ml, 11,01 mmol). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 3 h y se concentró al vacío. El intermedio en bruto se disolvió en tolueno (150 ml), se añadió acetato de amonio (5,66 g, 73,4 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante la noche, se enfrió a TA, y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g, acetato de etilo/hexanos del 0 al 60 %) para dar el intermedio del título (1,49 g, 96 % de rendimiento).

(b) 5-(4-bromo-fenil)-2-((2S,4S)-4-metoxi-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol

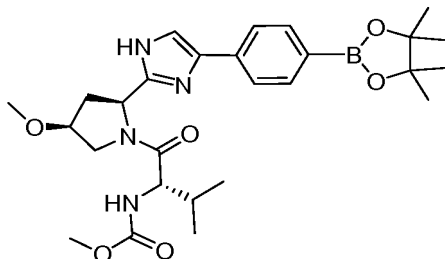
El producto de la etapa anterior se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml) durante 1 h y se concentró por evaporación rotatoria para dar la sal de di-HCl del intermedio del título (1,40 g, 97 % de rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{14}H_{16}BrN_3O$ 322,05, 324,05 encontrado 324.

(c) Éster metílico del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metoxi-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico

Una mezcla del ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (643 mg, 3,67 mmol) y HATU (1,67 g, 4,40 mmol) en DMA (5 ml) se agitó durante 10 min, y después se añadieron el producto de la etapa anterior (1,40 g, 3,54 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,92 ml, 11,01 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró por evaporación rotatoria, se disolvió en acetato de etilo (100 ml), y se lavó con agua (2 x 10

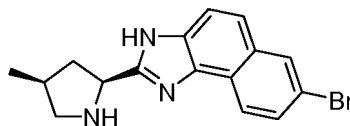
ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos del 30 al 80 %) para dar el producto del título (1,38 g, 79 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₇BrN₄O₄ 479,12, 481,12 encontrado 481.

5 **Preparación 26: Éster metílico del ácido ((S)-1-((2S,4S)-4-metoxi-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metilpropil}-carbámico**



10 Una solución de éster metílico del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metoxi-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico (1,05 g, 2,18 mmol; preparación 25), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (0,83 g, 3,27 mmol), y acetato potásico (0,39 g, 3,93 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, después se añadió Pd(dppf)Cl₂ (95,80 mg, 0,13 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 h, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se filtró a través de un lecho de Celite® y gel de sílice. El lecho se lavó con acetato de etilo (150 ml); el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos del 30 al 100 %) para dar el intermedio del título (669 mg 58 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₉BN₄O₆ 527,30 encontrado 527,2.

15 **Preparación 27: 7-bromo-2-((2S,4S)-4-metil-pirrolidin-2-il)-3H-nafto[1,2-d]imidazol**



(a) Éster *tert*-butílico del ácido (2S,4S)-2-(2-amino-6-bromo-naftalen-1-ilcarbamoil)-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico

20 A una solución de 6-bromo-naftalen-1,2-diamina (2,0 g, 8,5 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió éster 1-*tert*-butílico del ácido (2S,4S)-4-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (2,14 g, 10,2 mmol), DIPEA (3,29 g, 25,5 mmol), y HATU (4,84 g, 12,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se extrajo con EtOAc/H₂O (150 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (2:1 EtOAc:éter de petróleo) para proporcionar el intermedio del título (1,6 g)

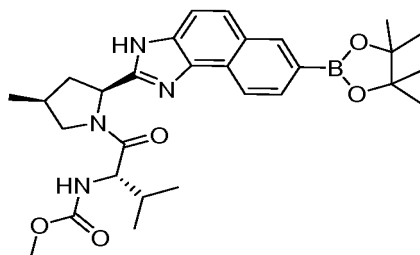
(b) Éster *tert*-butílico del ácido (2S,4S)-2-(7-bromo-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico

25 Una solución del producto de la etapa anterior (1,6 g, 3,57 mmol) en ácido acético (15 ml) se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h, se ajustó a pH 8~10 con NaOH 1 N, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el intermedio del título (1,5 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₄BrN₃O₂ 430,11,432,11 encontrado 432,1.

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

30 A una solución del producto de la etapa anterior (1,5 g, 3,5mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 5 h, se ajustó a pH ~10 con NaOH 1 N (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La mezcla de reacción se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el intermedio del título (1,1 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₆H₁₆BrN₃ 330,05, 332,05 encontrado 330,2, 332,1.

Preparación 28: Éster metílico del ácido ((S)-2-metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil)-propil)-carbámico

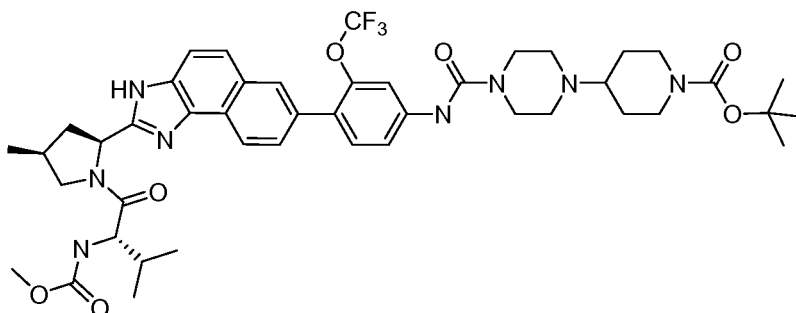


(a) Éster metílico del ácido {(S)-1-[(2S,4S)-2-(7-bromo-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

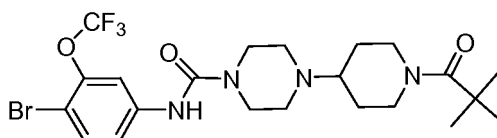
5 A una solución de 7-bromo-2-((2S,4S)-4-metil-pirrolidin-2-il)-3H-nafto[1,2-d]imidazol (1,05 g, 3,2 mmol; preparación 27) en DCM (20 ml) se le añadió ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (672 mg, 3,84 mmol), DIPEA (825 mg, 6,4 mmol), y HATU (1,82 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y se extrajo con DCM (3 x 250 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (1:1 EtOAc:éter de petróleo) para proporcionar el intermedio del título (1,2 g) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₇BrN₄O₃ 487,13,489,12 encontrado 489,2.

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

15 A una solución del producto de la etapa anterior (1,1 g, 2,2 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (838 mg, 3,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (161 mg, 0,22 mmol) y acetato de potasio (646 mg, 6,6 mmol) a TA en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche y se extrajo con EtOAc/H₂O (3 x 150 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (2:1 éter de petróleo: EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (450 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₃₉BN₄O₅ 535,30 encontrado 535,3. RMN ¹H: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ(ppm) 0,64~0,86(m, 6H), 1,09 (s, 3H), 1,31 (s, 12H), 1,85~1,90 (m, 2H), 2,20~2,38 (m, 1H), 2,51 (s, 1H), 3,31~3,33 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 4,01~4,07 (m, 1H), 4,11~4,16 (m, 1H), 5,09~5,10 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,60~7,79 (m, 3H), 8,23~8,37 (m, 2H), 12,5~13,55 (d, 1H).

20 **Preparación 29: Éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(4-{2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metil-pirrolidin-2-il]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)-3-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico**

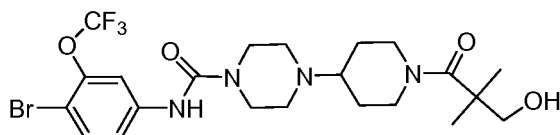
25 Una solución de éster metílico del ácido ((S)-2-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil)-propil}-carbámico (72,7 mg, 0,13 mmol; preparación 28), éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(4-bromo-3-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (75 mg, 0,14 mmol) y bicarbonato sódico (59,4 mg, 0,71 mmol) en 1,4-dioxano (5,7 ml) y agua (260 µl) se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (24,91 mg, 0,027 mmol) y 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (64,8 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min, se calentó a 90 °C durante 12 h, se concentró, se diluyó con metanol y se filtró a través de un lecho de Celite®. Después, la solución se concentró al vacío y se purificó por HPCL de fase inversa. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron durante la noche para proporcionar un polvo de color blanco, que se disolvió en una solución 1:1 de ácido acético:agua y se purificó por HPCL de fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del intermedio del título (47 mg, 31 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₅H₅₄F₃N₈O₇ 879,43 encontrado 879,5.

Preparación 30: (4-bromo-3-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico(a) (4-bromo-3-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-piperidin-4-il-piperazin-1-carboxílico

40 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(4-bromo-3-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (61,8 mg, 0,11 mmol) en 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2,8 ml) se agitó a TA durante 1 h para proporcionar el intermedio del título.

(b) (4-bromo-3-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

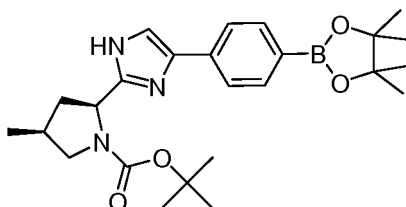
Se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (13,8 µl, 0,11 mmol) y DIPEA (97,6 µl, 0,56 mmol) a una solución del producto de la etapa anterior en DMA (5,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5 % de MeOH en DCM). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio del título (45 mg, 75 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₃₀BrF₃N₄O₃ 535,15, 537,14 encontrado 535,5.

Preparación 31: (4-bromo-3-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico10 (a) (4-bromo-3-trifluorometoxi-fenilo)-amida del ácido 4-piperidin-4-il-piperazin-1-carboxílico

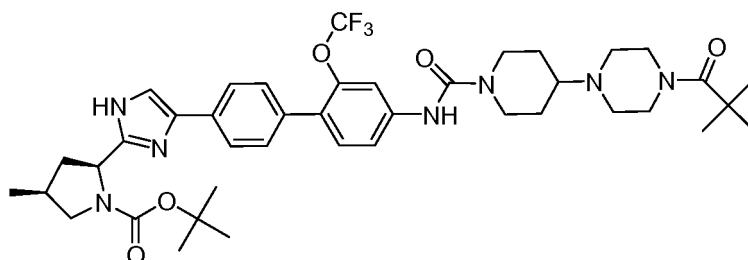
Se agitó a TA durante 1 h una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(4-bromo-3-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (61,8 mg, 0,11 mmol) en 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2,8 ml) para proporcionar el intermedio del título.

15 (b) (4-bromo-3-trifluorometoxifenil)-amida del ácido 4-[1-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Se agitó una solución de ácido 2,2-dimetil-3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico (15,9 mg, 0,13 mmol) y HATU (51,1 mg, 0,13 mmol) en DMA (3 ml) a 50 °C durante 15 min y después se añadió una solución del producto de la etapa anterior DMA (2,63 ml), seguido de DIPEA (97,6 µl, 0,56 mmol). La solución se agitó a 50 °C durante 4 horas, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5 % de MeOH en DCM). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio del título (42 mg, 68 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₃₀BrF₃N₄O₄ 551,14, 553,14 encontrado 553,4.

Preparación 32: Éster *tert*-butílico del ácido (2*S*,4*S*)-4-metil-2-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

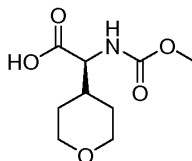
25 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido (2*S*,4*S*)-2-[4-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico (2,0 g, 4,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,9 g, 7,4 mmol) y acetato de potasio (0,72 g, 7,4 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 min y después se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (160 mg, 0,20 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 20 min, se selló, se agitó a 100 °C durante la noche, se enfrió a TA, se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó con EtOAc (180 ml) y se concentró para dar un aceite de color negro. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-100 % de EtOAc/hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para dar el intermedio del título (1,55 g). 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₆BN₃O₄ 454,28 encontrado 454,4.

Preparación 33: Éster *tert*-butílico del ácido(2*S*,4*S*)-2-[4-[4'-({4-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1*H*-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico

35 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido (2*S*,4*S*)-4-metil-2-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (104 mg, 0,23 mmol; preparación 32), (4-bromo-3-trifluorometoxi-fenilo)-

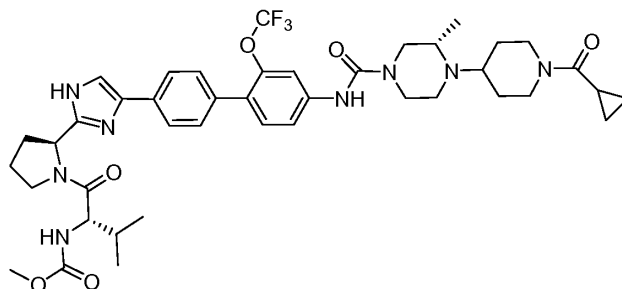
amida del ácido 4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (122 mg, 0,23 mmol; preparación 30) y bicarbonato sódico (100 mg, 1,19 mmol) en 1,4-dioxano (9,6 ml) y agua (0,44 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 min y después se introdujeron Pd₂(dba)₃ (41,8 mg, 0,046 mmol) y 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-trisisopropilbifenil (109 mg, 0,23 mmol) y la reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La solución de reacción se calentó a 90 °C durante 60 h, se concentró, se diluyó con metanol, se filtró a través de un lecho de Celite®, se concentró al vacío y se purificó por HPCL de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron durante la noche para proporcionar un polvo de color blanco. Las fracciones impuras se combinaron y se concentraron al vacío, se disolvieron en una solución 1:1 de ácido acético:agua y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del intermedio del título (total 14,6 mg, 6 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₄F₃N₇O₆ 782,41 encontrado 782,9.

Preparación 34: Ácido (S)-metoxycarbonilamino-(tetrahidro-piran-4-il)-acético



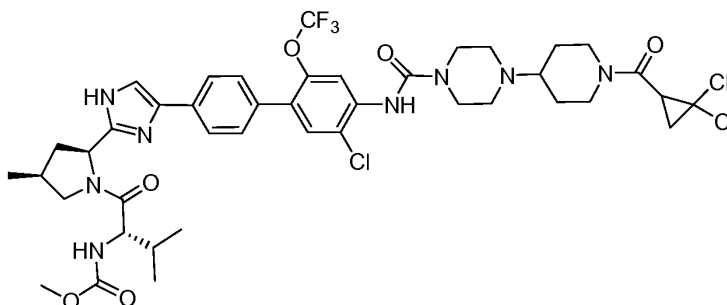
Se agitó una solución de ácido (S)-amino-(tetrahidro-piran-4-il)-acético (1 g, 6,28 mmol) en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (12,32 ml, 125,6 mmol) hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió gota a gota clorofornato de metilo (0,97 ml, 12,56 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 1. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se secaron durante la noche al vacío para dar el intermedio del título (1,36 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido pegajoso de color blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₉H₁₅NO₅ 218,10 encontrado 218,3.

Ejemplo 1: Éster metílico del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(4'-((S)-4-(1-ciclopropanocarboxil-piperidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-carboxil)-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxil)-2-metil-propil)-carbámico



Una mezcla de éster metílico del ácido ((S)-1-((S)-2-[4-(4'-amino-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxil)-2-metil-propil)-carbámico (20 mg, 0,04 mmol) y clorofornato de *p*-nitrofenilo (8,9 mg, 0,04 mmol) en DMA (5 ml) se agitó a TA durante 30 min y después se añadió ciclopropil-[4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona 2 HCl (18 mg, 0,06 mmol; se añadió preparación 6) seguido de DIPEA (32 µl, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se concentró, se disolvió en una solución 1:1 de ácido acético:agua (1,5 ml), y se purificó por HPCL de fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del producto del título (6,8 mg, 20 % de rendimiento) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₃F₃N₈O₆ 823,40 encontrado 823,6.

Ejemplo 2: Éster metílico del ácido [(S)-1-((S)-2-[4-[5'-cloro-4'-({4-[1-(2,2-dicloro-ciclopropanocarboxil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxil)-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carboxil)-2-metil-propil]-carbámico

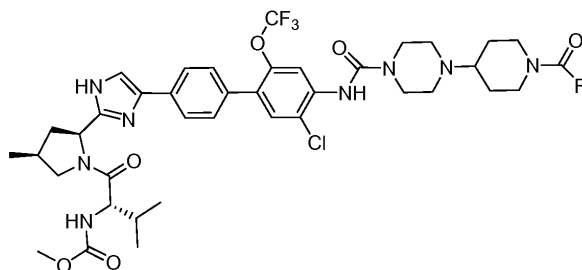


Una solución de éster terciario 2TFA del ácido 4-[4-(5-cloro-4'-{2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metil-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il]-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (12,94 mg, 0,012 mmol; preparación 14) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,21 ml) se agitó a TA durante 30 min para proporcionar el producto intermedio éster metílico del ácido {(S)-1-[(2S,4S)-2-(4-{5'-cloro-4'-[(4-piperidin-4-il-piperazin-1-carbonil)-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico.

Una solución de ácido 2,2-diclorociclopropano-1-carboxílico 0,5 M en DMA (27,8 µl, 0,014 mmol), y HATU (5,28 mg, 0,014 mmol) en DMA (0,4 ml) se agitó a 50 °C durante 15 min y después se añadió una solución del producto intermedio de la etapa anterior (9,1 mg, 0,012 mmol) en DMA (0,58 ml, 6,25 mmol) seguido de DIPEA (10,1 µl, 0,058 mmol). La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h, se concentró al vacío y se purificó por HPCL de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (8,2 mg, 61 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₀Cl₃F₃N₈O₆ 925,29 encontrado 925,8.

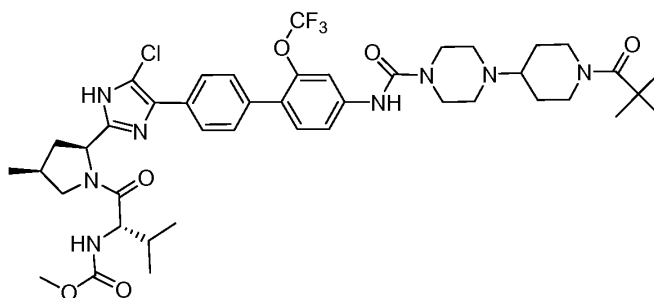
Ejemplos 3-6:

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, se hizo reaccionar el producto intermedio de la primera etapa (9,1 mg, 0,012 mmol) en DMA (0,58 ml, 6,25 mmol) con los reactivos apropiados para proporcionar los siguientes compuestos:



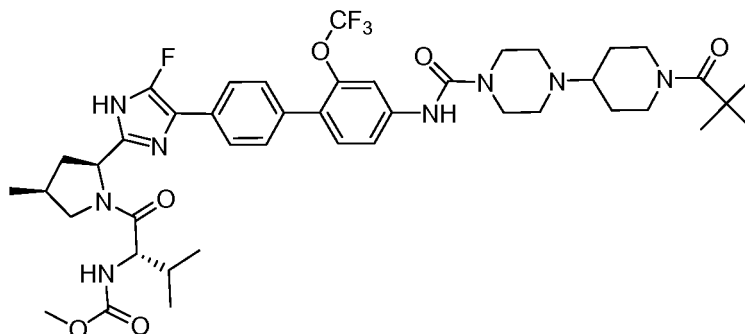
Ej. n.º	R	Reactivo	Producto
3		Ácido (S)-(+)-2,2-dimetilciclopropano carboxílico en DMA (27,8 µl, 0,014 mmol) HATU (5,28 mg, 0,014 mmol) DIPEA (10 µl)	sal de 2 TFA (7,4 mg) (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺ calc. para C ₄₄ H ₅₆ ClF ₃ N ₈ O ₆ 885,40 encontrado 885,9
4		cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (1,7 µl, 0,014 mmol) DIPEA (10 µl)	sal de 2 TFA (5,8 mg) (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺ calc. para C ₄₃ H ₅₆ ClF ₃ N ₈ O ₆ 873,40 encontrado 873,9
5		Ácido 2,2-difluorociclopropano carboxílico en DMA (27,8 µl, 0,014 mmol) HATU (5,28 mg, 0,014 mmol) DIPEA (10 µl)	sal de 2 TFA (7,6 mg) (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺ calc. para C ₄₂ H ₅₀ ClF ₅ N ₈ O ₆ 893,35 encontrado 893,6
6		Ácido ciclobutano carboxílico (1,3 µl, 0,014 mmol) HATU (5,28 mg, 0,014 mmol) DIPEA (10 µl)	sal de 2 TFA (8,2 mg) (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺ calc. para C ₄₃ H ₅₄ ClF ₃ N ₈ O ₆ 871,38 encontrado 871,9

20 **Ejemplo 7: Éster metílico del ácido [(S)-1-((2S,4S)-2-{5-cloro-4-[4'-{4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carbonil}-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico**



Una mezcla de éster metílico del ácido [(S)-1-[(2S,4S)-2-(5-cloro-4-{4'-[4-piperidin-4-il-piperazin-1-carbonil]-amino}-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]-carbámico tri-HCl (10 mg, 0,01 mmol; preparación 18) en DMA (1,5 ml) se agitó a TA hasta su disolución y después se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (1,4 µl, 0,011 mmol) seguido de DIPEA (9,7 µl, 0,056 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 min, se concentró por evaporación rotatoria, se disolvió en una solución 1:1 de ácido acético:agua (4 ml), se purificó por HPCL de fase inversa, y se liofilizó para proporcionar la sal de TFA del intermedio del título (4 mg) en forma de un polvo de color amarillo. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₅₆ClF₃N₈O₆ 873,40, encontrado 873,4.

Ejemplo 8: Éster metílico del ácido [(S)-1-((2S,4S)-2-{4-[4'-((4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carbonil)-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-5-fluoro-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]-carbámico



(a) Éster metílico del ácido (S)-1-[(2S,4S)-2-(5-fluoro-4-{4'-[4-piperidin-4-il-piperazin-1-carbonil]-amino}-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]-carbámico

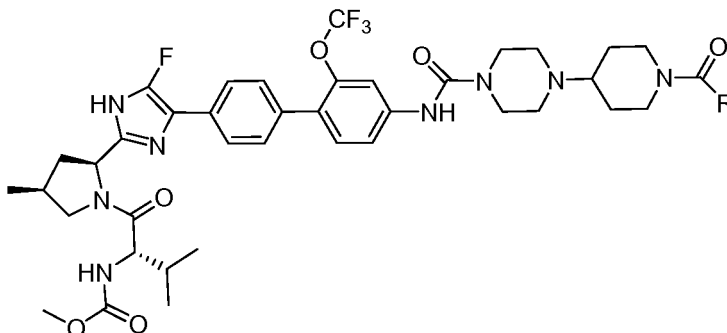
Una solución de éster terciobutílico del ácido 4-[4-(4'-{5-fluoro-2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metil-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il)-2-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-carbamoil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico di-TFA (11,5 mg, 0,01 mmol; preparación 21) en 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,26 ml) se agitó a TA durante 30 min, y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color crema.



(b) Éster metílico del ácido [(S)-1-((2S,4S)-2-{4-[4'-((4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carbonil)-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-5-fluoro-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (1,29 µl, 0,01 mmol) y DIPEA (9,01 µl, 0,05 mmol) al producto de la etapa anterior (8,1 mg, 0,01 mmol) en DMA (0,52 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se purificó por HPCL de fase inversa. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (4 mg, 33 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₅₆F₄N₈O₆ 857,43, 858,43 encontrado 858,7.

25 Ejemplos 9-10:

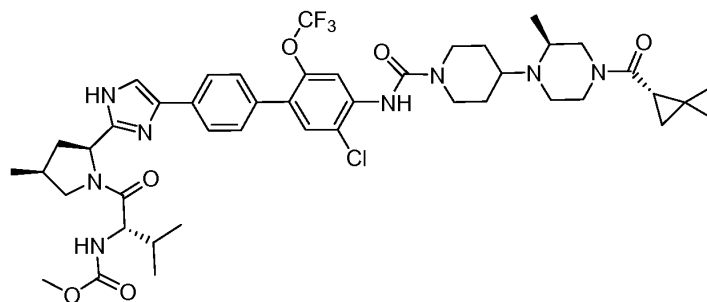
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, se hizo reaccionar el producto de la etapa (a) (8,1 mg, 0,01 mmol) en DMA (0,52 ml) con los reactivos apropiados para proporcionar los siguientes compuestos:



Ej. n.º	R	Reactivo	Producto
9		cloruro de ciclopropanoilo (0,959 µl, 0,010 mmol) DIPEA (9,01 µl, 0,05mmol)	sal de 2 TFA (2,6 mg) (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺ calc. para C ₄₂ H ₅₂ F ₄ N ₈ O ₆ 841,29 encontrado 841,8
10		Ácido (S)-(+)-2,2-dimetilciclopropano carboxílico 0,5 M en DMA (25,1 µl, 0,013 mmol) DIPEA (9,01 µl, 0,05mmol) HATU (4,77mg, 0,013 mmol)	sal de 2 TFA (3 mg) (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺ calc. para C ₄₄ H ₅₆ F ₄ N ₈ O ₆ 869,43 encontrado 870,0

Ejemplo 11: Éster metílico del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[4-(5'-cloro-4'-[4-((S)-4-dimetilciclopropan-carbonil-2-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

5



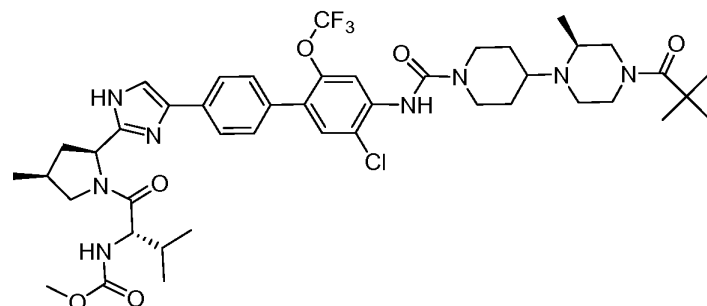
(a) Éster metílico del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[4-(5'-cloro-4'-[4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

10 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido (S)-4-[1-(5-cloro-4'-[2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril]-4-metil-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il]-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-piperidin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxílico 2 TFA (6,35 mg, 0,006 mmol; preparación 24) en HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (0,1 ml) se agitó a TA durante 30 min y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₀ClF₃N₈O₅ 803,35 encontrado 803,8.

15 (b) Éster metílico del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[4-(5'-cloro-4'-[4-((S)-4-dimetilciclopropan-carbonil-2-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

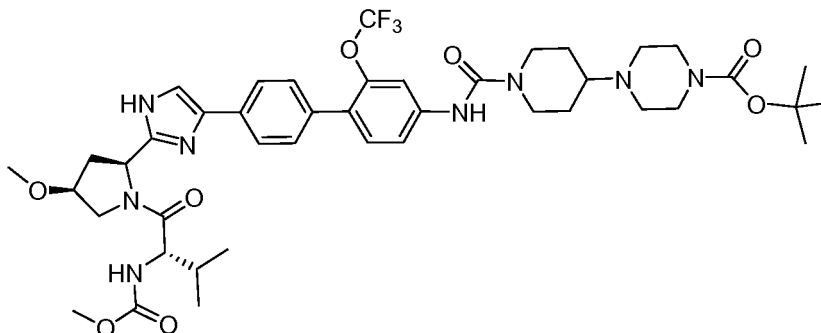
20 Una solución de ácido (S)-(+)-2,2-dimetilciclopropan carboxílico 0,5 M en DMA (13,5 µl, 0,007 mmol) y HATU (2,56 mg, 0,007 mmol) en DMA (0,3 ml) se agitó a 50 °C durante 15 min y después se añadieron el producto de la etapa anterior (4,5 mg, 0,006 mmol) y DIPEA (4,9 µl, 0,028 mmol) en DMA (0,3 ml). La solución se agitó a 50 °C durante 2 h, se disolvió en una solución 1:1 de ácido acético:agua (1,5 ml), se purificó por HPCL de fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del producto del título (2 mg, 40 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₅H₅₁ClF₃N₈O₆ 899,41 encontrado 901,8.

25 **Ejemplo 12: Éster metílico del ácido [(S)-1-((2S,4S)-2-[4-[5'-cloro-4'-[4-((S)-4-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il]-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]-carbámico**



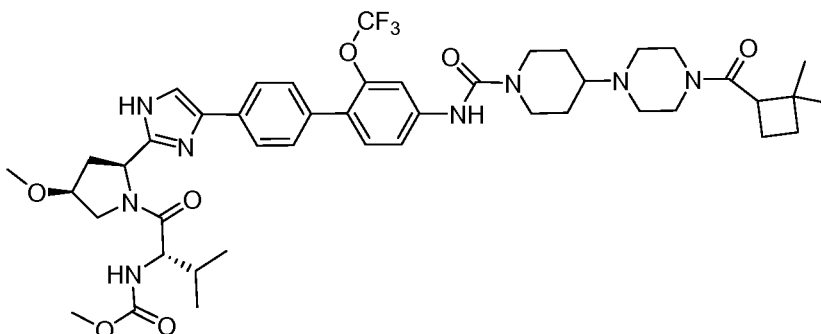
Seguendo un procedimiento similar al del ejemplo 11, se combinó el producto del ejemplo 11, etapa (a) (4,5 mg, 0,006 mmol) en DMA (0,3 ml) con cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,7 µl, 0,006 mmol) y DIPEA (4.89 µl) para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (2 mg, 40 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₄H₅₈ClF₃N₆O₆ 887,41 encontrado 887,8.

5 **Ejemplo 13: Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4'-{2-[(2S,4S)-4-metoxi-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il]-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico**



10 Una solución de éster metílico del ácido [(S)-1-((2S,4S)-4-metoxi-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (35,5 mg, 0,067 mmol; preparación 26), éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-bromo-3-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (37,1 mg, 0,067 mmol) y bicarbonato sódico (29,4 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (2,8 ml) y agua (129 µl) se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (12,33 mg, 0,013 mmol) y 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (Xphos) (32,09 mg, 0,067 mmol) y la reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La solución resultante se calentó a 90 °C durante 60 h, se concentró, se diluyó con metanol, se filtró a través de un lecho de Celite®, se concentró al vacío y se purificó por HPCL de fase inversa. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron durante la noche para proporcionar un polvo de color blanco. Las fracciones impuras se combinaron y se concentraron al vacío, se disolvieron en una solución 1:1 de ácido acético:ACN para dar la sal de di-TFA del compuesto del título (40 mg, 54 % de rendimiento) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₅₇F₃N₆O₈ 871,43 encontrado 871,8.

15 **Ejemplo 14: Éster metílico del ácido [(S)-1-((2S,4S)-2-{4-[4'-{(4-[4-(2,2-dimetil-ciclobutancarboxil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxil)-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1*H*-imidazol-2-il]-4-metoxi-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico**



25 (a) Éster metílico del ácido {(S)-1-[(2S,4S)-4-metoxi-2-(4-{4'-[(4-piperidin-4-il-piperazin-1-carbonil)-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1*H*-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

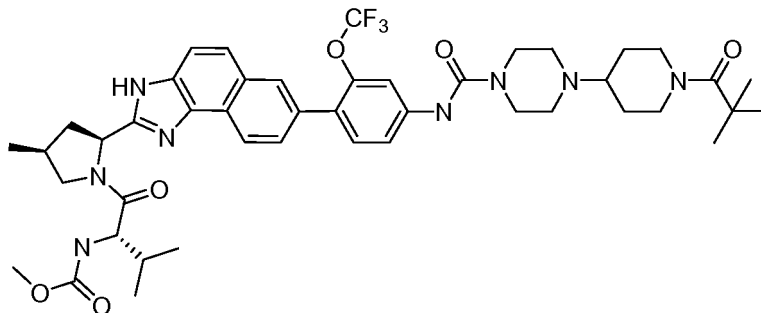
Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4'-{2-[(2S,4S)-4-metoxi-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il]-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico 2 TFA (9,7 mg, 0,009 mmol; ejemplo 13) en HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (0,22 ml) se agitó a TA durante 30 min, y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio del título en forma de un polvo de color crema.

30 (b) Éster metílico del ácido [(S)-1-((2S,4S)-2-{4-[4'-{(4-[4-(2,2-dimetil-ciclobutancarboxil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxil)-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1*H*-imidazol-2-il]-4-metoxi-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Una solución de ácido 2,2-dimetil-ciclobutan carboxílico (1,36 mg, 0,011 mmol) y HATU (4,03 mg, 0,011 mmol) en DMA (0,44 ml) se agitó a 50 °C durante 15 min. Se añadió una solución del producto intermedio de la etapa anterior en DMA (0,2 ml), seguido de DIPEA (7,7 µl, 0,044 mmol). la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h, se

concentró al vacío, se disolvió en una solución 1:1 de ácido acético:ACN (1,5 ml) y se purificó por HPCL de fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (0,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₄H₅₉F₃N₈O₇ 881,45 encontrado 881,8.

5 **Ejemplo 15: Éster metílico del ácido [(S)-1-((2S,4S)-2-{7-[4-({4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carbonil)-amino]-2-trifluorometoxi-fenil]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]-carbámico**



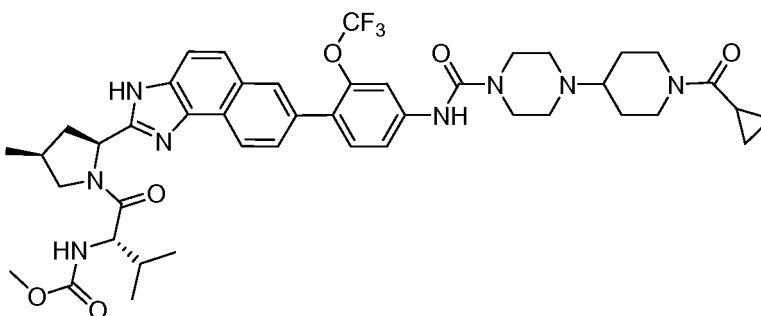
(a) Éster metílico del ácido {(S)-2-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-(7-{4-[(4-piperidin-4-il-piperazin-1-carbonil)-amino]-2-trifluorometoxi-fenil]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico

10 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-{2-[(2S,4S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiril)-4-metil-pirrolidin-2-il]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)-3-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico 2 TFA (8,8 mg, 0,008 mmol; preparación 29) en HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (0,20 ml) se agitó a TA durante 30 min y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio del título en forma de un polvo de color blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₄₉F₃N₈O₅ 779,38 encontrado 779,8.

15 (b) Éster metílico del ácido [(S)-1-((2S,4S)-2-{7-[4-({4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carbonil)-amino]-2-trifluorometoxi-fenil]-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]-carbámico

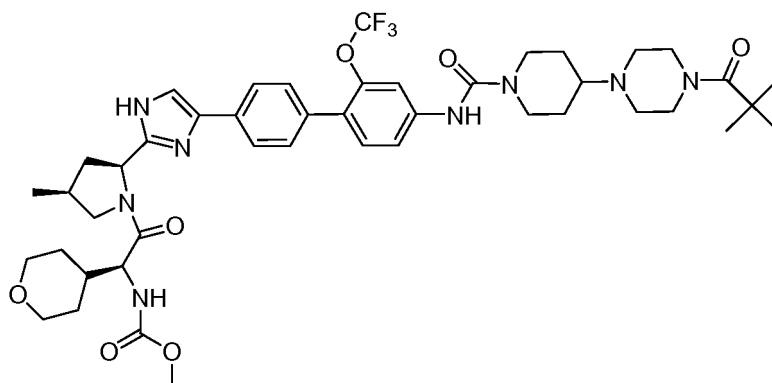
A una solución del producto de la etapa anterior en DMA (0,40 ml) se le añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (1,0 µl, 0,008 mmol) y DIPEA (6,9 µl, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, se concentró al vacío, se disolvió en una solución 1:1 de ácido acético:agua (1,5 ml) y se purificó por HPCL de fase inversa para proporcionar la sal de di-TFA del compuesto del título (5 mg, 54 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₅H₅₇F₃N₈O₆ 863,44 encontrado 863,8.

20 **Ejemplo 16: Éster metílico del ácido ((S)-1-((2S,4S)-2-[7-(4-({4-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carbonil)-amino]-2-trifluorometoxi-fenil)-3H-naft[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico**



25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, sustituyendo el cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,76 µl, 0,008 mmol) por cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (1,0 µl, 0,008 mmol), se obtuvo la sal de di-TFA del compuesto del título (5 mg, 63 % de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₄H₅₃F₃N₈O₆ 847,40 encontrado 847,8.

30 **Ejemplo 17: Éster metílico del ácido [(S)-2-((2S,4S)-2-[4-[4'-({4-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carbonil)-amino]-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-4-metil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-carbámico**



(a) {4'-[2-((2S,4S)-4-metil-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-2-trifluorometoxi-bifenil-4-il}-amida del ácido 4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico


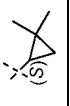
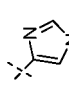
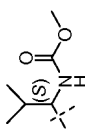

5 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-2-{4-[4'-({4-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico 2 TFA (12,3 mg, 0,012 mmol; preparación 33) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,23 ml) se agitó a TA durante 30 min y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio del título en forma de un sólido de color crema.

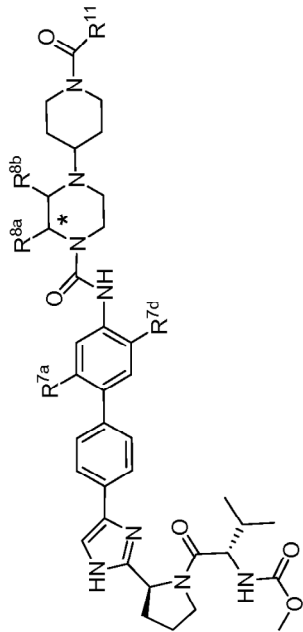
(b) Éster metílico del ácido [(S)-2-((2S,4S)-2-{4-[4'-({4-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-4-pirrolidinilo-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-carbámico

10 Una solución de ácido (S)-metoxicarbonilamino-(tetrahidro-piran-4-il)-acético (3,44 mg, 0,016 mmol; preparación 34) y HATU (6,02 mg, 0,016 mmol) en DMA (0,3 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min. Se añadió una solución del producto de la etapa anterior en DMA (0,61 ml), seguido de DIPEA (10,6 µl, 0,061 mmol). La solución se agitó a 50 °C durante 1 h, se concentró al vacío, y se purificó por HPCL de fase inversa. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron durante la noche para dar la sal de di-TFA del compuesto del título (2 mg, 16 % de rendimiento). (*m/z*):
 15 $[M+H]^+$ calc. para $C_{45}H_{59}F_3N_8O_7$ 881,45 encontrado 881,7.

Usando procedimientos de síntesis similares, se han preparado los compuestos de las tablas 1 a 9, en las que una celda en blanco en cualquier columna significa hidrógeno.

Tabla 1

Nº de ej.	R ^{7a}	R ^{7d}	*	R ^{8a}	R ^{8b(#)}	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
1-1							C ₄₁ H ₅₆ N ₈ O ₆	757,43	756,9
1-2						O-bencilo	C ₄₄ H ₅₄ N ₈ O ₆	791,42	791,40
1-3							C ₄₂ H ₅₆ N ₈ O ₅	753,44	753,4
1-4						(a)	C ₄₉ H ₆₈ N ₁₀ O ₈	925,52	925,4
1-5							C ₄₀ H ₅₀ N ₁₀ O ₅	751,4	751,4
1-6							C ₄₃ H ₅₉ N ₉ O ₇	814,45	814,4
1-7						NHCH ₃	C ₃₈ H ₅₁ N ₉ O ₅	714,40	714,4
1-8							C ₄₀ H ₅₂ N ₈ O ₅	725,41	725,4
1-9						OCH ₃	C ₃₈ H ₅₀ N ₈ O ₆	715,39	715,4



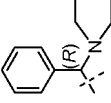







(continuación)

Nº de ej.	R ^{7a}	R ^{7d}	*	R ^{8a}	R ^{8b} (#)	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
1-10	OCF ₃						C ₄₈ H ₆₁ F ₃ N ₈ O ₇	919,46	919,4
1-11	OCF ₃						C ₄₅ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₆	863,44	863,4
1-12	OCF ₃						C ₄₃ H ₅₅ F ₃ N ₈ O ₆	837,42	837,4
1-13	OCF ₃						C ₄₁ H ₅₁ F ₃ N ₈ O ₆	809,39	809,4
1-14	OCF ₃						C ₄₂ H ₅₅ F ₃ N ₈ O ₇	841,41	841,4
1-15	OCF ₃						C ₄₁ H ₅₃ F ₃ N ₁₀ O ₇	855,41	855,4
1-16	OCF ₃					(a)	C ₅₀ H ₆₇ F ₃ N ₁₀ O ₉	1009,50	1009,4
1-17	OCF ₃						C ₄₂ H ₅₅ F ₃ N ₈ O ₇	841,41	841,4
1-18	OCF ₃		(R)	CH ₃			C ₄₂ H ₅₃ F ₃ N ₈ O ₆	823,4	823,4
1-19	OCF ₃		(R)	CH ₃			C ₄₃ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₇	855,43	855,4
1-20	OCF ₃	F					C ₄₂ H ₅₄ F ₄ N ₈ O ₇	859,41	859,8

(continuación)

Nº de ej.	R ^{7a}	R ^{7d}	*	R ^{8a}	R ^{8b(β)}	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
1-21	OCF ₃						C ₄₂ H ₄₉ F ₃ N ₁₀ O ₆	847,38	847,8
1-22	OCF ₃						C ₄₂ H ₅₁ F ₃ N ₁₀ O ₆	849,39	849,8
1-23	OCF ₃						C ₄₁ H ₄₉ F ₃ N ₁₀ O ₆	835,38	835,8
1-24	OCF ₃					NHCH ₃	C ₃₉ H ₅₀ F ₃ N ₉ O ₆	798,38	798,8
1-25	OCF ₃						C ₄₁ H ₅₂ F ₃ N ₉ O ₇	840,39	840,8
1-26	OCF ₃	F					C ₄₃ H ₅₄ F ₄ N ₈ O ₆	855,41	855,8
1-27	OCF ₃	F				(a)	C ₅₀ H ₆₆ F ₄ N ₁₀ O ₉	1027,50	1028,0
1-28	OCF ₃	F					C ₄₁ H ₅₀ F ₄ N ₈ O ₆	827,38	827,8
1-29	OCF ₃						C ₄₄ H ₅₈ F ₃ N ₉ O ₈	898,44	898,6
1-30	OCF ₃						C ₄₆ H ₆₄ F ₃ N ₉ O ₆	896,49	896,6
1-31	OCF ₃					(b)	C ₄₉ H ₆₅ F ₃ N ₁₀ O ₉	995,49	995,0

(continuación)

Nº de ej.	R ^{7a}	R ^{7d}	*	R ^{8a}	R ^{8b(#)}	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
1-32	OCF ₃						C ₄₉ H ₆₂ F ₃ N ₆ O ₆	930,48	930,6
1-33	OCF ₃	Cl					C ₄₁ H ₅₀ ClF ₃ N ₆ O ₆	843,35	843,6
1-34	OCF ₃	Cl					C ₄₃ H ₅₄ ClF ₃ N ₆ O ₆	871,38	871,6
1-35	OCF ₃	Cl				(a)	C ₅₀ H ₆₆ ClF ₃ N ₁₀ O ₉	1043,47	1043,6
1-36	OCF ₃	Cl					C ₄₂ H ₅₄ ClF ₃ N ₆ O ₇	875,38	875,6
1-37	OCF ₃				CH ₃		C ₄₄ H ₅₇ F ₃ N ₆ O ₆	851,44	851,8
1-38	OCF ₃				CH ₃		C ₄₃ H ₅₇ F ₃ N ₆ O ₇	855,43	855,8
1-39	OCF ₃				CH ₃	NHCH ₃	C ₄₀ H ₅₂ F ₃ N ₆ O ₆	812,40	812,8
1-40	OCF ₃				CH ₃		C ₄₂ H ₅₃ F ₃ N ₆ O ₆	823,40	823,8
1-41	OCF ₃		(S)	CH ₃			C ₄₂ H ₅₃ F ₃ N ₆ O ₆	823,40	823,8

(continuación)

Nº de ej.	R ^{7a}	R ^{7d}	*	R ^{8a}	R ^{8b(#)}	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
1-42	OCF ₃				CH ₂ OH		C ₄₃ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₇	855,43	855,8
1-43	OCF ₃				CH ₂ OH	NHCH ₃	C ₄₀ H ₅₂ F ₃ N ₈ O ₇	828,39	828,8
1-44	OCF ₃				CH ₂ OH		C ₄₂ H ₅₃ F ₃ N ₈ O ₇	839,40	839,8
1-45	OCF ₃				CH ₂ OH		C ₄₄ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₇	867,43	868,0
(a)									
(b)									

(#) Para todos los compuestos, cuando el sustituyente R^{8b} está presente, la orientación del átomo de carbono quiral que porta el sustituyente R^{8b} es (R).

Tabla 2

Nº de ej.	R ^{7a}	R ^{7d}	R ¹⁰	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
2-1	OCF ₃				C ₄₂ H ₅₃ F ₃ N ₈ O ₆	823,4	824,0
2-2	OCF ₃	F			C ₄₃ H ₅₆ F ₄ N ₈ O ₇	873,42	873,8
2-3	OCF ₃	F			C ₄₂ H ₅₂ F ₄ N ₈ O ₆	841,39	841,8
2-4	OCF ₃	F		NHCH ₃	C ₄₀ H ₅₁ F ₄ N ₉ O ₆	830,39	830,8
2-5	OCF ₃	F			C ₄₃ H ₅₆ F ₄ N ₈ O ₆	857,43	857,8
2-6	OCF ₃	Cl			C ₄₂ H ₅₂ ClF ₃ N ₈ O ₆	857,37	857,8
2-7	OCF ₃	Cl		NHCH ₃	C ₄₀ H ₅₁ ClF ₃ N ₉ O ₆	846,36	846,8
2-8	OCF ₃	Cl			C ₄₃ H ₅₆ ClF ₃ N ₈ O ₇	889,39	889,8
2-9	OCF ₃				C ₄₃ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₆	839,44	839,8
2-10	OCF ₃				C ₄₂ H ₅₁ F ₅ N ₈ O ₆	859,39	859,8
2-11	OCF ₃				C ₄₄ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₆	851,44	851,8
2-12	OCF ₃			NHCH ₃	C ₄₀ H ₅₂ F ₃ N ₉ O ₆	812,40	812,8
2-13	OCF ₃	F			C ₄₄ H ₅₀ D ₆ F ₄ N ₈ O ₆	875,46	876,6
2-14	OCF ₃	F			C ₄₂ H ₅₀ ClF ₅ N ₈ O ₆	893,35	893,8

(continuación)

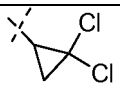


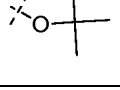

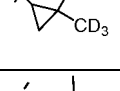
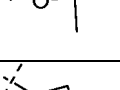

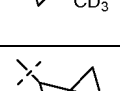
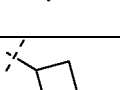
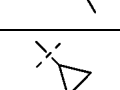
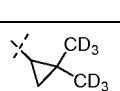
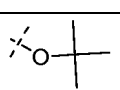
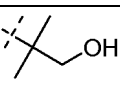

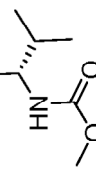
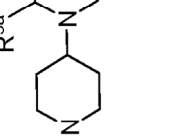
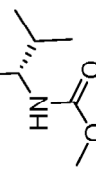
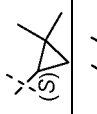
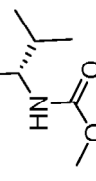

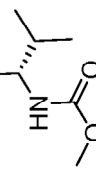
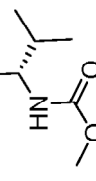
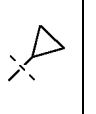
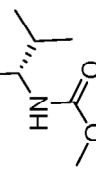
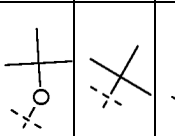
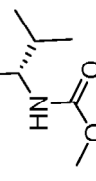

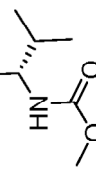
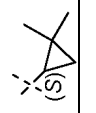
Nº de ej.	R ^{7a}	R ^{7d}	R ¹⁰	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
2-15	OCF ₃	F			C ₄₂ H ₅₀ Cl ₂ F ₄ N ₈ O ₆	909,32	909,8
2-16	OCF ₃	F			C ₄₄ H ₅₆ F ₄ N ₈ O ₆	869,43	869,8
2-17	OCF ₃		Cl		C ₄₄ H ₅₆ ClF ₃ N ₈ O ₆	885,40	885,8
2-18	OCF ₃		Cl		C ₄₃ H ₅₆ ClF ₃ N ₈ O ₇	889,39	889,8
2-19	OCF ₃				C ₄₃ H ₅₅ F ₃ N ₈ O ₆	837,42	837,8
2-20	OCF ₃				C ₄₄ H ₅₁ D ₆ F ₃ N ₈ O ₆	857,45	857,8
2-21	OCF ₃				C ₄₃ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₇	855,43	855,8
2-22	OCF ₃	Cl			C ₄₃ H ₅₂ ClF ₅ N ₈ O ₆	907,36	907,8
2-23	OCF ₃	Cl			C ₄₄ H ₅₀ ClD ₆ F ₃ N ₈ O ₆	891,41	892,0
2-24	OCF ₃	Cl			C ₄₄ H ₅₄ ClF ₃ N ₈ O ₆	883,38	883,8
2-25	OCF ₃	Cl			C ₄₅ H ₅₈ ClF ₃ N ₈ O ₆	899,41	899,8
2-26	OCF ₃		Cl		C ₄₂ H ₅₂ ClF ₃ N ₈ O ₆	857,37	857,8
2-27	OCF ₃		Cl		C ₄₄ H ₅₀ ClD ₆ F ₃ N ₈ O ₆	891,41	891,8
2-28	OCF ₃		F		C ₄₃ H ₅₆ F ₄ N ₈ O ₇	873,42	873,8
2-29	OCF ₃				C ₄₃ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₇	855,43	

Tabla 3

Nº de ej.	R ^{7a}	*	R ^{9b}	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
3-1					C ₄₁ H ₅₆ N ₈ O ₆	757,43	756,9
3-2					C ₄₂ H ₅₆ N ₈ O ₅	753,44	753,4
3-3					C ₄₀ H ₅₂ N ₈ O ₅	725,41	725,4
3-4					C ₄₀ H ₅₀ N ₁₀ O ₅	751,40	751,7
3-4				(a)	C ₄₉ H ₆₈ N ₁₀ O ₈	925,52	925,6
3-5				NHCH ₃	C ₃₈ H ₅₁ N ₉ O ₅	714,40	714,4
3-6				OCH ₃	C ₃₈ H ₅₀ N ₈ O ₆	715,39	715,4
3-7	OCF ₃	(R)	CH ₃		C ₄₃ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₇	855,43	855,4
3-8	OCF ₃	(R)	CH ₃		C ₄₄ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₆	851,44	851,4
3-9	OCF ₃	(R)	CH ₃	(a)	C ₅₁ H ₆₉ F ₃ N ₁₀ O ₉	1023,52	1023,4
(a)							

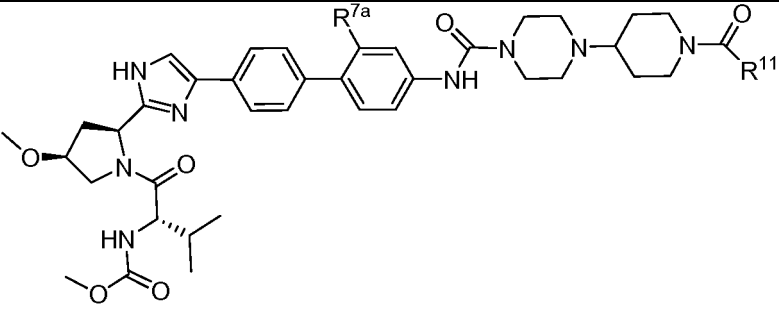
Tabla 4

Nº de ej.	R ^{7d}	*	R ^{9a}	#	R ^{9b}	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
4-1	Cl			(S)	CH ₃		C ₄₄ H ₅₈ ClF ₃ N ₈ O ₇	903,41	903,8
4-2	Cl			(S)	CH ₃		C ₄₅ H ₅₈ ClF ₃ N ₈ O ₆	899,41	889,9
4-3	Cl			(S)	CH ₃		C ₄₄ H ₅₈ ClF ₃ N ₈ O ₆	887,41	887,8
4-4	Cl			(S)	CH ₃	NHCH ₃	C ₄₁ H ₅₃ ClF ₃ N ₉ O ₆	860,38	860,8
4-5	Cl			(S)	CH ₃		C ₄₃ H ₅₄ ClF ₃ N ₈ O ₆	871,38	871,8
4-6	F						C ₄₃ H ₅₆ F ₄ N ₈ O ₇	873,42	873,8
4-7	F						C ₄₃ H ₅₆ F ₄ N ₈ O ₆	857,43	857,8
4-8	F						C ₄₄ H ₅₆ F ₄ N ₈ O ₆	869,43	869,8

(continuación)

Nº de ej.	R ^{7d}	*	R ^{9a}	#	R ^{9b}	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
4-9	F						C ₄₂ H ₅₂ F ₄ N ₈ O ₆	841,39	841,8
4-10							C ₄₃ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₆	839,44	839,8
4-11							C ₄₄ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₆	851,44	851,8
4-12	Cl						C ₄₃ H ₅₆ ClF ₃ N ₈ O ₇	889,39	889,8
4-13	Cl						C ₄₃ H ₅₆ ClF ₃ N ₈ O ₆	873,40	873,8
4-14	Cl						C ₄₄ H ₅₆ ClF ₃ N ₈ O ₆	885,40	885,8
4-15	Cl						C ₄₂ H ₅₂ ClF ₃ N ₈ O ₆	857,37	857,8
4-16	Cl	(R)	CH ₃				C ₄₄ H ₅₈ ClF ₃ N ₈ O ₆	887,41	887,7
4-17	Cl	(R)	CH ₃				C ₄₅ H ₅₈ ClF ₃ N ₈ O ₆	899,41	899,8

Tabla 5








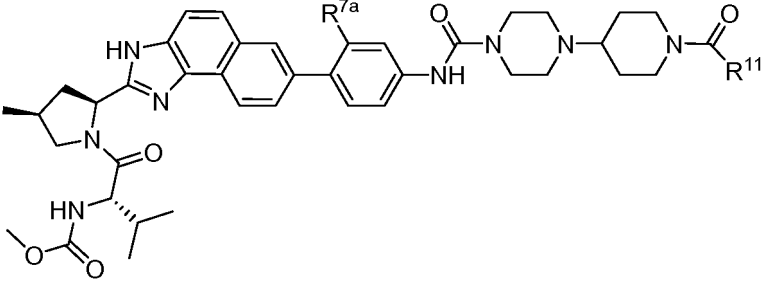
Nº de ej.	R ^{7a}	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
5-1	OCF ₃		C ₄₃ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₇	855,43	855,8
5-2	OCF ₃		C ₄₄ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₇	867,43	867,8
5-3	OCF ₃		C ₄₂ H ₅₃ F ₃ N ₈ O ₇	839,40	839,8
5-4	OCF ₃		C ₄₆ H ₆₁ F ₃ N ₈ O ₇	895,46	895,8
5-5	OCF ₃		C ₄₃ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₈	871,43	871,8

Tabla 6







Nº de ej.	R ^{7a}	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
6-1	OCF ₃		C ₄₆ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₆	875,44	875,8
6-2	OCF ₃		C ₄₅ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₇	879,43	879,8
6-3	OCF ₃		C ₄₇ H ₅₉ F ₃ N ₈ O ₆	889,45	889,8
6-4	OCF ₃		C ₄₅ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₇	879,43	879,8

Tabla 7

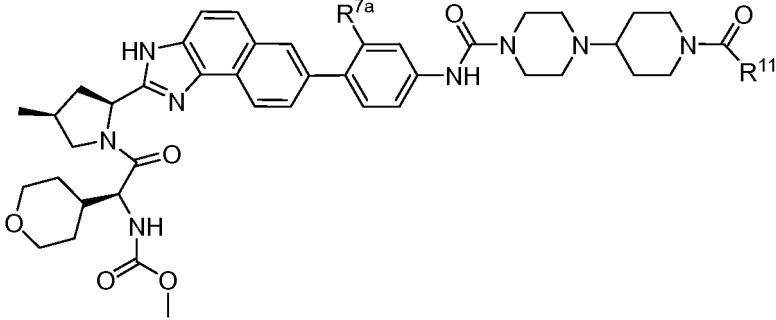
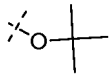

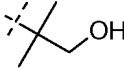


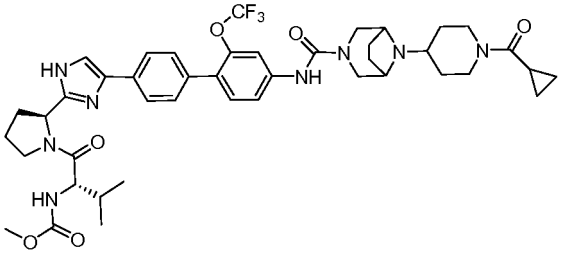
					
Nº de ej.	R ^{7a}	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
7-1	OCF ₃		C ₄₇ H ₅₉ F ₃ N ₈ O ₈	921,44	921,8
7-2	OCF ₃		C ₄₇ H ₅₉ F ₃ N ₈ O ₇	905,45	905,8
7-3	OCF ₃		C ₄₇ H ₅₉ F ₃ N ₈ O ₈	921,44	921,8
7-4	OCF ₃		C ₄₆ H ₅₅ F ₃ N ₈ O ₇	889,41	889,8
7-5	OCF ₃		C ₄₈ H ₅₉ F ₃ N ₈ O ₇	917,45	918,0

Tabla 8

Nº de ej.	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado	
8-1		C ₄₃ H ₅₃ F ₃ N ₈ O ₆	835,4	836,0

(continuación)

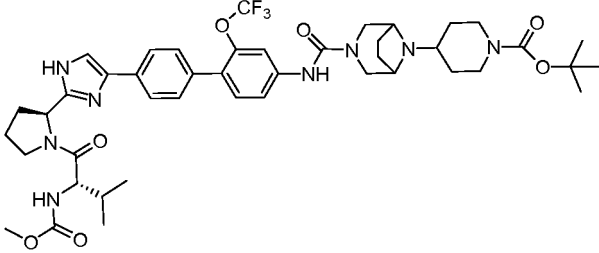
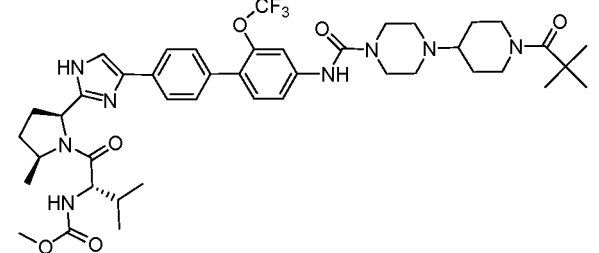
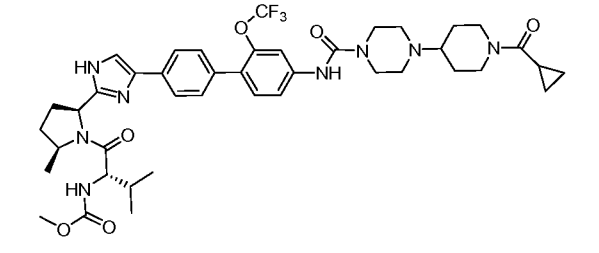
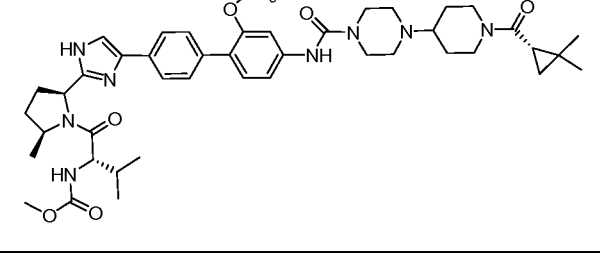
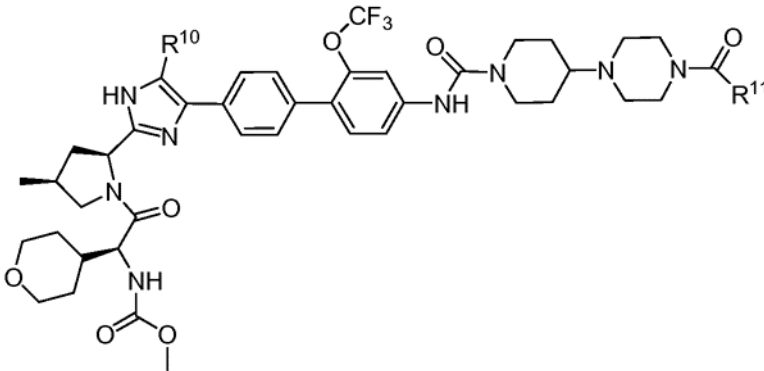
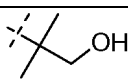

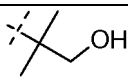
N° de ej.		Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
8-2		C ₄₄ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₇	867,43	868,0
8-3		C ₄₃ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₆	839,44	839,8
8-4		C ₄₂ H ₅₃ F ₃ N ₈ O ₆	823,4	823,8
8-5		C ₄₄ H ₅₇ F ₃ N ₈ O ₆	851,44	851,8

Tabla 9

					
Nº de ej.	R ¹⁰	R ¹¹	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ encontrado
9-1			C ₄₅ H ₅₉ F ₃ N ₈ O ₈	897,44	897,8
9-2	F		C ₄₅ H ₅₈ F ₄ N ₈ O ₇	899,44	899,8
9-3	F		C ₄₅ H ₅₈ F ₄ N ₈ O ₈	915,43	915,8

Ensayos biológicos

- 5 El virus de la hepatitis C se ha clasificado en seis fenotipos diferentes principales basándose en la secuencia de nucleótidos, y se ha dividido adicionalmente en subtipos dentro de genotipos. Los compuestos de la invención demostraron inhibición de la replicación del VHC en uno o más de los siguientes ensayos de replicación del VHC.

Ensayo 1: Ensayo de replicación de genotipo 1b del VHC

- 10 La línea celular de replicación de genotipo 1b del VHC se obtuvo de Apath LLC (Brooklyn, NY) (APC144; origen celular Huh7). Este replicón subgenómico contiene el extremo N-terminal de la proteína de núcleo del VHC fusionado al marcador de selección de resistencia a neomicina. El IRES de EMCV se encuentra cadena abajo y dirige la expresión de la luciferasa de renilla humanizada fusionada a las proteínas no estructurales NS3-NS5B. Se usó esta línea celular para determinar la potencia del compuesto usando la lectura de actividad de luciferasa como medida de la inhibición de los niveles de replicación por el compuesto.

- 15 Las células se cultivaron a 37°C en una incubadora humidificada de CO₂ al 5% en DMEM (Invitrogen) con FBS al 10% (HyClone), NEAA 1x (Invitrogen), Pen-Estrep 1x (Invitrogen), y G418 500 µg/ml (Invitrogen). En el día 1 del ensayo, se sembraron las células a 10.000 células/pocillo en placas de cultivo tisular blancas de 96 pocillos (Costar) en 200 µl de medio que carecía de G418. Cuatro horas después, una vez se habían adherido las células, se retiró el medio y se reemplazó con medio (sin G418) que contenía dosis-respuestas de los compuestos de ensayo. Inicialmente, se diluyeron los compuestos en DMSO y después se diluyeron otras 200 x en medio para ajustar la concentración final de DMSO al 0,5%. Las células se incubaron con los compuestos de ensayo durante 48 horas. Al final del periodo de incubación, se retiraron los medios y el compuesto de las placas y se determinó la actividad de luciferasa usando los reactivos Renilla-Glo de Promega.

- 25 Para analizar los datos, se representó la actividad de luciferasa frente a la concentración de compuesto, y se determinaron los valores de CE₅₀ a partir de un modelo de ajuste robusto de 4 parámetros con el paquete informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los resultados se expresaron como el logaritmo decimal negativo del valor de la CE₅₀, pCE₅₀.

Los compuestos de ensayo que tienen un valor de pCE₅₀ mayor en este ensayo muestran una mayor inhibición de la replicación del genotipo 1b del VHC. Los compuestos de la invención probados en este ensayo mostraron típicamente valores de pCE₅₀ de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 12.

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

La línea celular de replicón de genotipo 1a del VHC se obtuvo de Apath LLC (APC89; origen celular Huh7.5). Este replicón subgenómico contiene el extremo N-terminal de la proteína de núcleo del VHC fusionado al marcador de selección de resistencia a neomicina. El IRES de EMCV se encuentra cadena abajo y dirige la expresión de las proteínas no estructurales NS3-NS5B. Se determinaron las potencias del compuesto usando la actividad de proteasa específica de NS3 en lisados como medición de la inhibición de los niveles de replicón por el compuesto.

Las células se cultivaron a 37°C en una incubadora humidificada de CO₂ al 5% en DMEM (Invitrogen) con FBS al 10% (HyClone), NEAA 1x (Invitrogen), Pen-Estrep 1x (Invitrogen), y G418 850µg/ml (Invitrogen). En el día 1 del ensayo, se sembraron las células a 15.000 células/pocillo en placas de cultivo tisular negras de 96 pocillos (Costar) en 200 µl de medio que carecía de G418. Cuatro horas después, una vez se habían adherido las células, se retiró el medio y se reemplazó con medio (sin G418) que contenía dosis-respuestas de los compuestos de ensayo. Inicialmente, se diluyeron los compuestos en DMSO y después se diluyeron otras 200 x en medio para ajustar la concentración final de DMSO al 0,5%. Las células se incubaron con los compuestos de ensayo durante 48 o 72 horas. Al final del periodo de incubación, se retiraron los medios y el compuesto de las placas.

Para determinar la actividad de proteasa específica de NS3 en lisados, se lisaron las células a temperatura ambiente en 50 µl/pocillo de Hepes 50mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol al 15%, Triton X-100 al 0,15%, DTT 10 mM durante 20 minutos con agitación. Después, se añadieron 50 µl de un sustrato de FRET específico para proteasa NS3/4a (Anaspec RET S1 n.º de cat. 22991) a los pocillos a una concentración final de 15 µM. Las placas se incubaron a 37°C durante 20 minutos, lo que corresponde a un instante en el que la actividad de proteasa se encuentra aún en la fase lineal. La actividad de proteasa se determinó midiendo la fluorescencia (excitación: 340 nm; emisión: 509 nm).

Para analizar los datos, se representó la fluorescencia frente a la concentración de compuesto, y se determinaron los valores de CE₅₀ a partir de un modelo de ajuste robusto de 4 parámetros usando el programa informático GraphPad Prism. Los compuestos de la invención probados en este ensayo mostraron típicamente valores de pCE₅₀ de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 11,5.

Ensayo 3: Ensayos de replicón contra mutantes resistentes

Para crear células de replicón con mutaciones de resistencia de interés, se introdujo en primer lugar la mutación en el plásmido parental mediante mutagénesis de sitio dirigido. La mutación en el genotipo 1b incluyó L31V, Y93H, y el doble mutante L31V/Y93H. Las mutaciones en el genotipo 1a incluyeron Q30R y L31V. El plásmido de replicón se linealizó a continuación y se transcribió *in vitro* en ARN. EL ARN se usó para transfectar de manera estable a células Huh7 mediante electroporación, y se seleccionaron las nuevas líneas celulares con 500µg/ml de G418. Se determinaron las potencias de los compuestos de ensayo contra estas líneas celulares mutantes del modo descrito anteriormente para los ensayos de replicón del genotipo 1b y 1a del VHC.

Se determinaron las potencias de los compuestos de ensayo contra mutaciones de interés adicionales usando ensayos de transfección transitoria. Estos mutantes incluyeron el genotipo 1a Y93C, Y93H, M28T, Q30E, Q30K. Se introdujo en primer lugar la mutación en el plásmido parental mediante mutagénesis de sitio dirigido. El plásmido de replicón se linealizó a continuación y se transcribió *in vitro* en ARN. El ARN se usó para transfectar de manera transitoria a células Huh-LUNET (obtenidas de ReBLikon GmbH, Schriesheim, Alemania) mediante electroporación, y se determinaron las potencias de los compuestos de ensayo contra los mutantes del modo descrito previamente.

Ensayo 4: Ensayos de replicón adicionales

Se determinaron las potencias de los compuestos de ensayo contra secuencias de NS5A de otros genotipos creando quimeras intergenotípicas. Se subclonó el gen de NS5A de los genotipos 2-6 o la secuencia de nucleótidos que codifica los aminoácidos 11-118 de NS5A en un replicón de genotipo 1b. Estos plásmidos de replicón quiméricos se linealizaron a continuación y se transcribieron *in vitro* en ARN. El ARN se usó para transfectar de manera transitoria o estable las células Huh-LUNET por electroporación, y se determinaron las potencias de los compuestos de ensayo contra las quimeras del modo descrito previamente.

Resultados del ensayo

Todos los compuestos de los ejemplos 1 a 17 y las tablas 1 a 9 se ensayaron en uno o más de los ensayos descritos anteriormente. Por ejemplo, se obtuvieron los siguientes resultados en los ensayos de replicón de genotipo 1a y 1b de VHC, donde A representa un valor de pCE₅₀ entre 6 y 8 (CE₅₀ entre 1 µM y 10 nM), B representa una pCE₅₀ entre 8 y 9 (CE₅₀ entre 1 y 10 nM), C representa una pCE₅₀ entre 9 y aproximadamente 10, (CE₅₀ entre 1 nM y 0,1 nM), y D representa una pCE₅₀ >10 (CE₅₀ < 0,1 nM).

Ejemplo N.º	Genotipo 1a	Genotipo 1b
1	C	
2	B	
3	C	
4	C	
5	C	
6	C	
7	D	D
8	D	
9	D	
10	D	
11	D	D
12	C	
13	C	
14	C	
15	D	
16	D	D
17	D	
Tabla 1		
1-1	C	D
1-2	B	
1-3	C	
1-4	B	
1-5	B	
1-6	A	
1-7	B	
1-8	C	D
1-9	B	
1-10	B	
1-11	C	
1-12	C	D
1-13	C	D
1-14	C	D
1-15	B	
1-16	C	D
1-17	C	D
1-18	C	
1-19	C	
1-20	C	
1-21	B	

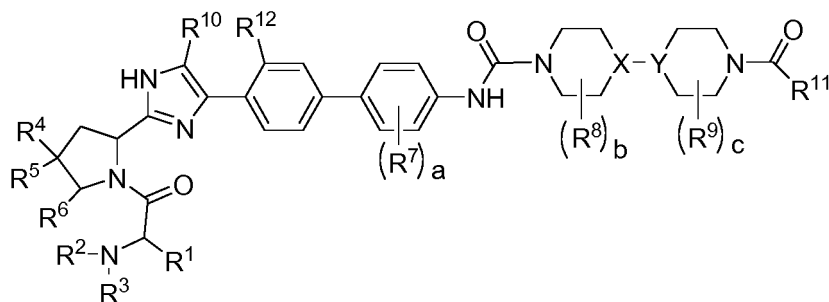
Ejemplo N.º	Genotipo 1a	Genotipo 1b
1-22	C	
1-23	C	
1-24	C	
1-25	C	
1-26	C	
1-27	C	
1-28	C	
1-29	A	
1-30	A	
1-31	A	
1-32	A	
1-33	C	
1-34	C	
1-35	C	
1-36	C	
1-37	B	
1-38	B	
1-39	B	
1-40	B	
1-41	B	
1-42	B	
1-43	A	
1-44	A	
1-45	B	
Tabla 2		
2-1	D	
2-2	D	
2-3	D	
2-4	D	
2-5	D	D
2-6	D	D
2-7	C	
2-8	C	
2-9	D	D
2-10	C	
2-11	D	
2-12	C	
2-13	D	
2-14	C	

Ejemplo N.º	Genotipo 1a	Genotipo 1b
2-15	C	
2+16	D	D
2-17	D	D
2-18	C	
2-19	C	D
2-20	D	D
2-21	D	D
2-22	B	
2-23	C	
2-24	B	
2-25	B	
2-26	D	
2-27	D	
2-28	D	
2-29	C	
Tabla 3		
3-1	A	
3-2	B	D
3-3	A	
3-4	A	
3-4	B	
3-5	A	
3-6	A	
3-7	B	
3-8	B	
3-9	C	
Tabla 4		
4-1	A	
4-2	C	
4-3	B	
4-4	B	
4-5	B	
4-6	B	
4-7	C	
4-8	C	
4-9	C	
4-10	C	
4-11	C	

Ejemplo N.º	Genotipo 1a	Genotipo 1b
4-12	B	
4-13	B	
4-14	C	
4-15	B	
4-16	C	
4-17	C	
Tabla 5		
5-1	C	
5-2	C	
5-3	C	
5-4	C	
5-5	C	
Tabla 6		
6-1	D	D
6-2	D	
6-3	D	
6-4	D	D
Tabla 7		
7-1	D	
7-2	D	
7-3	C	
7-4	D	
7-5	D	
Tabla 8		
8-1	B	
8-2	C	
8-3	C	
8-4	C	
8-5	C	
Tabla 9		
9-1	C	D
9-2	D	D
9-3	C	D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

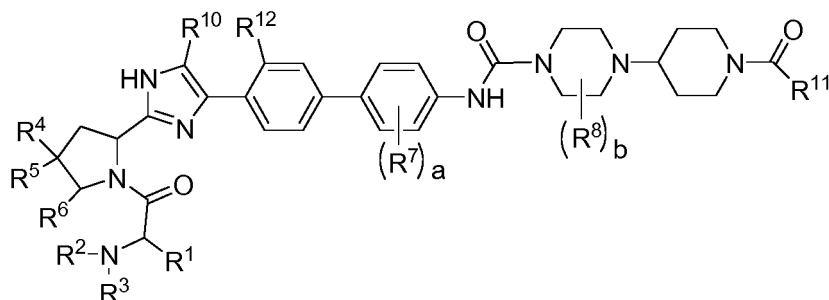
- 5 R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclo y heteroarilo, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -OR^a, amino -SR^e, heterociclo o heteroarilo, alcoxi C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -OR^a, y heterociclo está opcionalmente sustituido con -OR^a, amino o -C(O)Oalquilo C₁₋₆, o con uno o dos alquilo C₁₋₃;
- 10 R² se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, -C(O)NR^mRⁿ, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ y -S(O)₂alquilo C₁₋₃;
- R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno hidrógeno;
- o R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, -NR^bR^c, -OR^d, -CN, -C(O)NR^aR^b y halo; y R⁵ y R⁶ son hidrógeno;
- 15 o R⁴ y R⁵ son independientemente alquilo C₁₋₆ o halo y R⁶ es hidrógeno;
- o R⁴ y R⁵ tomados juntos forman -O-(CH₂)₂-O- y R⁶ es hidrógeno;
- o R⁴ es hidrógeno y R⁵ y R⁶ tomados juntos forman -(CH₂)_n-, en el que *n* es 1, 2 3 o 4;
- o R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es alquilo C₁₋₆,
- R⁷ se selecciona entre halo, alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃ en el que alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo;
- 20 *a* es 0, 1 o 2;
- R⁸ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -OR^h;
- b* es 0, 1 o 2;
- o cuando *b* es 2, dos R⁸ pueden unirse para formar -(CH₂)₂-;
- R⁹ es alquilo C₁₋₃;
- 25 *c* es 0, 1 o 2;
- R¹⁰ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₃ sustituido con uno, dos, o tres halo, o con -OR^h;
- R¹¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, -NR^fR^g, heteroarilo, heterociclo y -CH₂-heteroarilo;

en la que:

- 30 alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^h, -NRⁱR^k, y fenilo;
- alcoxi C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -OR^h o con fenilo;
- cualquier cicloalquilo C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₃, -CD₃, halo y -OR^h;
- 35 y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₃, halo -C(O)Oalquilo C₁₋₃, y -C(O)alquilo C₁₋₆, en el que cualquier -C(O)alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con -NHC(O)Oalquilo C₁₋₃;
- y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₃;
- R¹² es hidrógeno o R¹⁰ y R¹² tomados juntos forman -CH=CH- o -(CH₂)₂-;
- 40 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, Rⁱ, R^m y Rⁿ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
- R^g se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆;
- R^k se selecciona entre hidrógeno, -C(O)alquilo C₁₋₃, -C(O)Oalquilo C₁₋₃, -C(O)ONR^bR^c; y -C(O)NR^bR^c; y
- X es N e Y es CH o X es CH e Y es N;

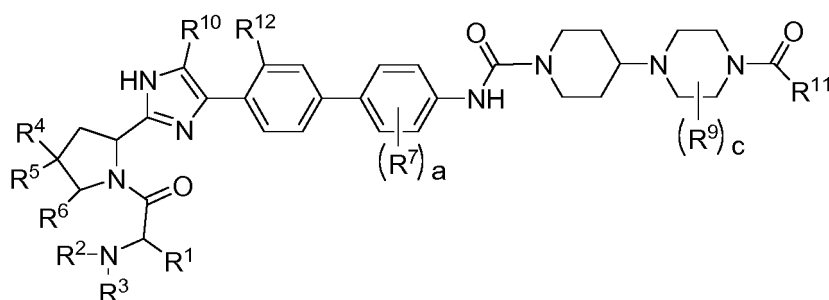
- a condición de que cuando X sea CH, *b* es 0 y cuando Y sea CH, *c* es 0;
- 45 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



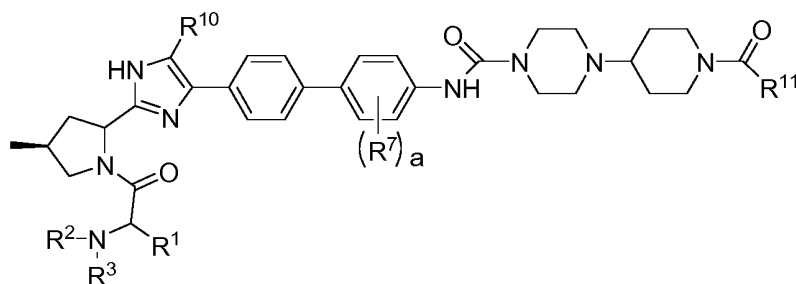
(II)

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



(III)

- 5 4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi, y tetrahidropirano.
5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^4 es metilo, metoxi, flúor o $-C(O)NH_2$ y R^5 y R^6 son hidrógeno.
6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^{10} y R^{12} tomados juntos forman $-CH=CH-$.
7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que a es 1 o 2.
- 10 8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (IV):

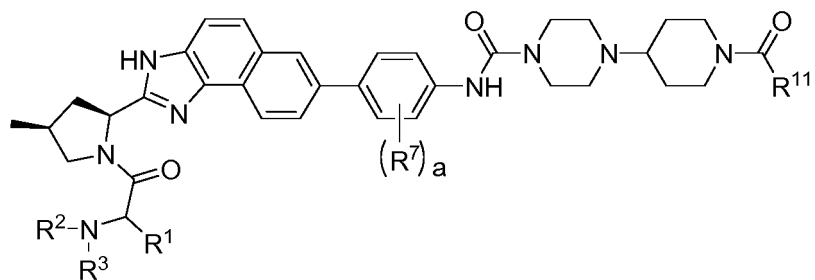


(IV)

en la que:

- 15 R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi, tetrahidropirano y fenilo;
 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es alquilo $-C(O)OC_{1-6}$;
 R^7 se selecciona entre flúor, cloro, $-CF_3$ y $-OCF_3$;
 R^{11} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y alcoxi C_{1-6} en el que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con $-OR^n$ y cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_{1-3} ;
 R^{10} es hidrógeno, cloro, o flúor; y
20 a es 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



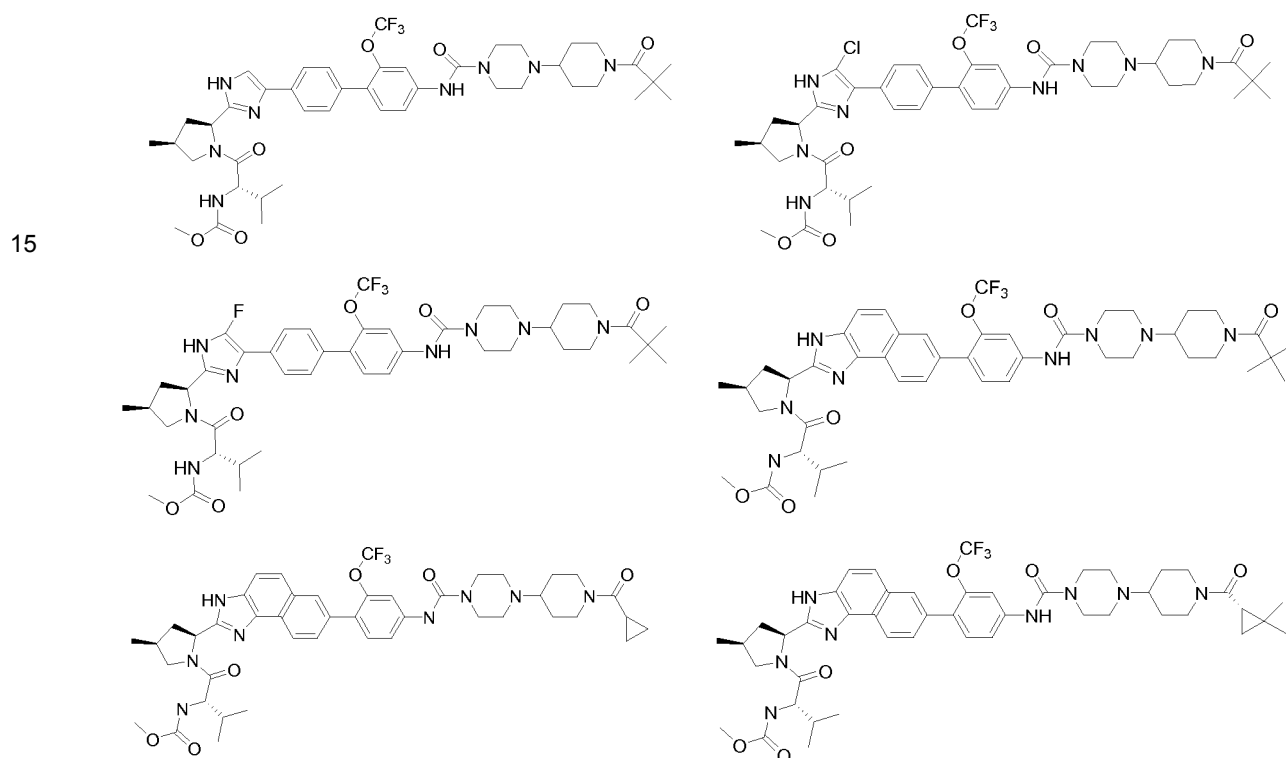
(V)

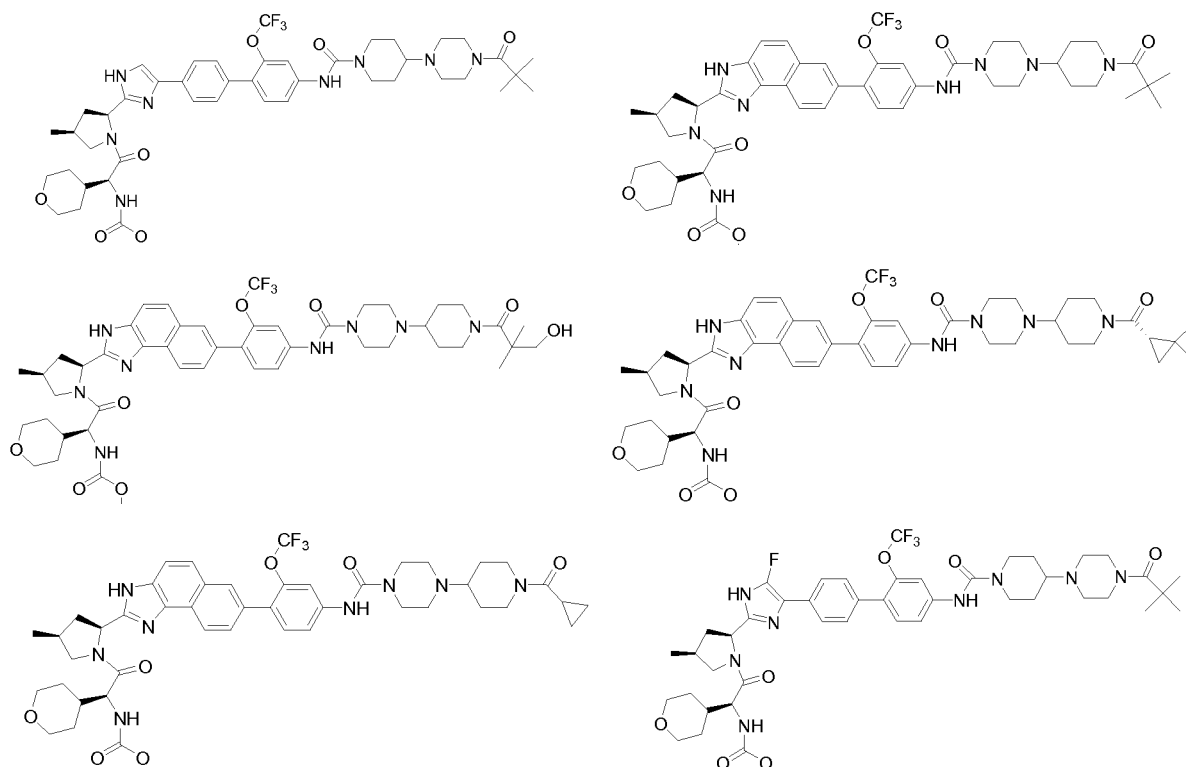
en la que:

- 5 R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi, tetrahidropirano y fenilo;
 R² es hidrógeno;
 R³ es C(O)O-alquilo C₁₋₆;
 R⁷ se selecciona entre flúor, cloro, -CF₃ y -OCF₃;
 R¹¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y alcoxi C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente
 10 sustituido con -ORⁿ y cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₃; y
 a es 1 o 2;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 8 o la reivindicación 9 en el que R¹¹ se selecciona entre *tert*-butilo, ciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, ciclobutilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo y *tert*-butoxi.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto se selecciona entre





y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende opcionalmente uno o más agentes terapéuticos útiles para tratar infecciones víricas por hepatitis C.
- 10 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que los uno o más agentes terapéuticos diferentes se seleccionan entre inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, y nucleósidos y no nucleósidos inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una infección vírica por hepatitis C en un mamífero.
- 15 15. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto se usa en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes seleccionados entre inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, nucleósidos y no nucleósidos inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC, interferones e interferones pegilados, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de NS5A del VHC, y ribavirina y análogos de nucleósidos relacionados.