

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 804**

51 Int. Cl.:

C07D 491/056 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2011 PCT/CN2011/070702**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2011 WO11091757**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2011 E 11736639 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2528922**

54 Título: **Compuestos poliheterocíclicos como inhibidores de HCV**

30 Prioridad:

27.01.2010 CN 201010101403

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

30.11.2017

73 Titular/es:

**AB PHARMA LTD (100.0%)
Room 302 Bldg. 1 No. 4299 Jindu Rd.
Minhang District, Shanghai 201108, CN**

72 Inventor/es:

ZHAN, ZHENG-YUN, J.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 644 804 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 poliheterocíclicos como inhibidores de HCV

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos basados en poliheterocíclicos con estructura macrocíclica y lineal, especialmente con grupos funcionales triheterocíclicos, que es altamente potente y eficaz para inhibir la replicación de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (HCV). La presente invención también se refiere a la preparación y los usos farmacéuticos de los mismos como inhibidores de HCV.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El virus de la hepatitis C (HCV) es el principal agente causal para la mayoría de los casos de hepatitis no A, no B, y es un virus de ARN positivo de cadena sencilla en la familia Flaviviridae. Incluye una proteína de nucleocápsida (C), proteínas de envoltura (E1 y E2), y varias proteínas no estructurales (NS1, NS2, NS3, NS4a, NS5a, y NS5b). La proteína NS3 posee actividad serina proteasa y se considera esencial para la replicación e infectividad vírica, y la esencialidad de la proteasa NS3 se dedujo del hecho de que las mutaciones en la proteasa NS3 del virus de la fiebre amarilla disminuyeron la infecciosidad viral [referencia: Chamber et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 8898-8902 (1990)].

Hasta ahora, la infección por HCV es uno de los principales problemas de salud humana, ya que la infección por HCV conduce a enfermedad hepática crónica, tal como cirrosis y carcinoma hepatocelular. Debido al hecho de que el número de individuos infectados con el HCV se estima entre el 2-15% de la población mundial, mientras que no existen vacunas o agentes terapéuticos eficaces para controlar o curar el HCV [referencia: Documento WO 89/04669; Lavanchy, J. Viral Hepatitis, 6, 35-47 (1999); Alter, J. Hepatology, 31 (Suppl. 1), 88-91 (1999); y Alberti et al, J. Hepatology, 31 (Suppl. 1), 17-24 (1999)].

Se ha demostrado que las mutaciones en el sitio activo de la proteasa NS3 del HCV inhiben completamente la infección por HCV en el modelo de chimpancé [referencia: Rice et al, J. Virol. 74 (4) 2046-51 (2000)]. Además, se ha descubierto que la serina proteasa NS3 del HCV facilita la proteólisis en las uniones NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a, NS5a/NS5b y, de este modo, es responsable de generar cuatro proteínas víricas durante la replicación vírica [referencia: documento US 2003/0207861]. En consecuencia, la enzima serasa proteasa NS3 del HCV es un objetivo atractivo y eficaz para desarrollar nuevos inhibidores de la infección por HCV. Hasta ahora, existen diferentes tipos de potenciales inhibidores de la proteasa NS3 del HCV informados por institutos de investigación globales y productos farmacéuticos, tales como WO2010033466, WO2010075127, US20100003214, US20100022578, US20100029715, US20100041889, WO2009134624, WO2009010804, WO2009142842, US20090269305, WO2008057209, WO2008057208, WO2008101665, WO2007015787, WO2005037214, WO200218369, WO200009558, WO200009543, WO199964442, WO199907733, WO199907734, WO199950230, WO199846630, WO199817679, US5,990,276, Dunsdon et al, Biorg. Med. Chem. Lett. 10, 1571-1579 (2000); Llinas-Brunet et al, Biorg. Med. Chem. Lett. 10, 2267-2270 (2000); y S. LaPlante et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 10, 2271-2274 (2000).

La publicación WO2009142842 A2 describe compuestos para su uso en el tratamiento del virus de la hepatitis C y en el tratamiento de la fibrosis hepática. Los compuestos son compuestos poliheterocíclicos con una unidad estructural pirrolidina sustituida y tienen fórmulas generales I, II, EI, IV, V, VI, VII y X. Se dice que inhiben la actividad de proteasa NS3/NS4.

La publicación WO2008101665 A1 describe compuestos macrocíclicos de fórmula (I) que tienen actividad inhibidora de la proteasa NS3 y se pueden usar en el tratamiento del virus de la hepatitis C. Entre los compuestos descritos en la publicación, algunos tienen una unidad estructural pirrolidina sustituida.

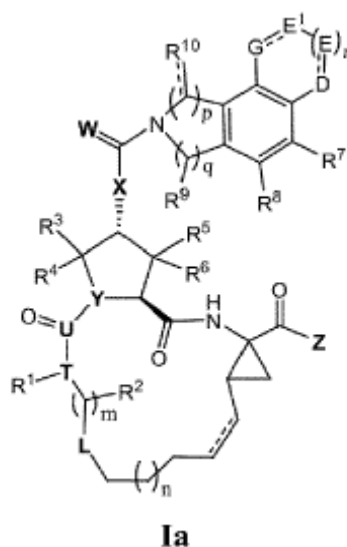
Actualmente, debido a la falta de inmunidad o remisión asociada con la infección por HCV, la hepatitis causada por la infección por HCV es más difícil de tratar en comparación con otras formas de hepatitis. Ahora, las únicas terapias antiHCV disponibles son la interferón- α , la combinación de interferón- α /ribavirina y el interferón- α pegilado. Sin embargo, se encontró que las tasas de respuesta sostenida para interferón- α o la combinación de interferón- α /ribavirina eran <50% y los pacientes sufren mucho de los efectos secundarios de estos agentes terapéuticos [referencia: Walker, DDT, 4, 518-529 (1999); Weiland, FEMS Microbial. Rev., 14, 279-288 (1994); y WO 02/18369]. Basándose en la importancia significativa para el control de la infección por HCV, el objetivo de la presente invención es desarrollar fármacos terapéuticos más eficaces y mejor tolerados para inhibir la replicación de la proteasa NS3 del HCV.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos basados en poliheterocíclicos de la siguiente fórmula la con estructura macrocíclica, especialmente con grupos funcionales tri-heterocíclicos, que ha sido evaluado como

altamente potente y eficaz para inhibir la replicación de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (HCV). Esta invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de nuevos compuestos desarrollados (en una forma pura o una mezcla de estereoisómeros, solvatos, hidratos, tautómeros, profármacos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y opcionalmente otro(s) agente(s) desarrollado(s) como fármacos terapéuticos para el tratamiento del HCV.

En el primer aspecto, la presente invención proporciona una clase de nuevos compuestos basados en poliheterocíclicos representados por la fórmula la:



- 10
- en la que:
- 15 $m = 1$ o 2 ;
- $n = 1$ o 2 ;
- $p = 1$;
- 20 $q = 1$;
- $r = 0, 1$ o 2 ;
- 25 la línea discontinua "-----" es un enlace sencillo o enlace doble;
- la línea discontinua "-----" unida al grupo ciclopropilaminocarbonilo dentro del anillo macrocíclico es un enlace doble;
- la línea discontinua "-----" unida a R^{10} es un enlace sencillo, y R^{10} es H;
- 30 la línea discontinua "-----" es un enlace sencillo en el anillo tricíclico que consiste en D, E, E^1 , G y otros grupos cíclicos; D y G son cada uno oxígeno; E y E^1 son cada uno $-CH_2-$, respectivamente;
- en donde cuando $r = 0$, E es nada y D está directamente unido a E^1 ;
- 35 L es $-CH_2-$;
- T es N o CH;
- U es carbono;
- 40 W y X son cada uno oxígeno;
- Y es N o CH;
- 45 Z es un grupo hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonamido C_1-C_6 , cicloalquilsulfonamido C_3-C_6 o arilsulfonamido C_6-C_{10} ;

R¹ es hidrógeno, arilamino C₆-C₁₀, alcoxicarbonilamino C₁-C₆, amino heterocíclico C₂-C₆, alquilsulfonamido C₁-C₆, o arisulfonamido C₆-C₁₀; y

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H;

R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno H.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona nuevos compuestos de la presente invención, y/o estereoisómeros, solvatos, hidratos, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que incluye: compuestos la, y/o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un uso de uno o más compuestos de las reivindicaciones 1-2, o uno o más de estos compuestos en combinación con cualquiera de los siguientes: (1) Moduladores inmunes incluyendo, pero sin limitarse a interferones, interferones pegilados, o derivados de interferón, (2) inhibidores de la proteasa HCV, (3) inhibidores de la polimerasa del HCV, (4) nucleósidos y sus derivados, (5) inhibidores de la ciclofilina, (6) inhibidores de la glucosidasa I, (7) inhibidores de la IMPDH, (8) inhibidores de la caspasa, (9) agonistas de TLR, (10) inhibidores del VIH, (11) fármacos antiinflamatorios, (12) fármacos contra el cáncer, o (13) otros compuestos no cubiertos desde arriba (1)-(12), en la preparación de un medicamento para inhibir el HCV.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos basados en poliheterocíclicos altamente potentes como inhibidores de HCV, por ejemplo, que es altamente eficaz para inhibir la replicación de proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (HCV). La presente invención también se refiere a la preparación y los usos de los mismos como inhibidores de HCV.

Actualmente, la presente invención proporciona los siguientes logros significativos:

1) La presente invención proporciona varios métodos de síntesis eficazmente para preparar diversos nuevos bloques de construcción poliheterocíclicos y diferentes tipos de nuevos inhibidores de HCV basados en poliheterocíclicos.

2) La presente invención proporciona nuevos compuestos lineales y macrocíclicos basados en poliheterocíclicos que se pueden usar para inhibir eficazmente el HCV in vitro e in vivo.

3) La presente invención explora la relación entre las estructuras de nuevos compuestos poliheterocíclicos y la eficacia de la inhibición del HCV, que proporciona una valiosa pista para desarrollar un inhibidor eficaz del HCV.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Como se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a cualquier grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono y/o "alquileno" en el intervalo especificado, en el que uno o más hidrógenos podrían ser reemplazados por uno o más halógenos.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo "alquil-O-".

El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo cíclico de un alcano o alqueno que tiene un número de átomos de carbono y/o "alquileno" en el intervalo especificado, en el que uno o más hidrógenos podrían ser reemplazados por uno o más halógenos.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo (o denominados como fluoro, cloro, bromo, y yodo).

El término carbonilo se refiere a un grupo "-C(O)-".

El término "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo "alquil-C(O)-".

El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo "alquil-O-C(O)-".

El término "alquilamino carbonilo" se refiere a un grupo "alquil-NH-C(O)-" o "dialquil-N-C(O)-".

El término "alquil sulfonamido" se refiere a un grupo "alquil-S(O)₂NH-" o "alquil-S(O)₂N(R)-", en el que R es alquilo o alquilcarbonilo.

El término "alcoxi sulfonamido" se refiere a un grupo "alquil-O-S(O)₂NH-" o "alquil-O-S(O)₂N(R)-", en el que R es alquilo o alquilcarbonilo.

El término "poliheterocíclico" se refiere a un grupo funcional tricíclico o tetracíclico con 1-5 heteroátomos (por ejemplo, O, N, S y P) en uno o más anillos fusionados.

5 El término "sulfonamido" se refiere a un grupo "-S(O)₂NH-" o "-S(O)₂N(R)-", en el que R es un grupo alquilo o alquilcarbonilo.

El término "administración" se refiere a un compuesto de la presente invención significa proporcionar el compuesto o un profármaco del compuesto al individuo que necesita el tratamiento.

10 El término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinar los ingredientes especificados.

15 El término "cantidad eficaz" significa la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. El término también incluye en este documento la cantidad del compuesto activo suficiente para inhibir la proteasa NS3 del HCV y, de este modo, provocar la respuesta buscada (esto es, una "cantidad eficaz de la inhibición"). Cuando se administra el compuesto activo (esto es, ingrediente activo) como la sal, las referencias a la cantidad de ingrediente activo son a la forma de ácido libre o de base libre del compuesto.

20 El término "farmacéuticamente aceptable" significa que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

25 Los detalles de la presente invención se exponen en la siguiente descripción, para la preparación y el estudio de actividad biológica de nuevos inhibidores de HCV Ia-Ib y IIa-IIb. Las ventajas de la presente invención se observarán significativamente a partir de la siguiente descripción detallada.

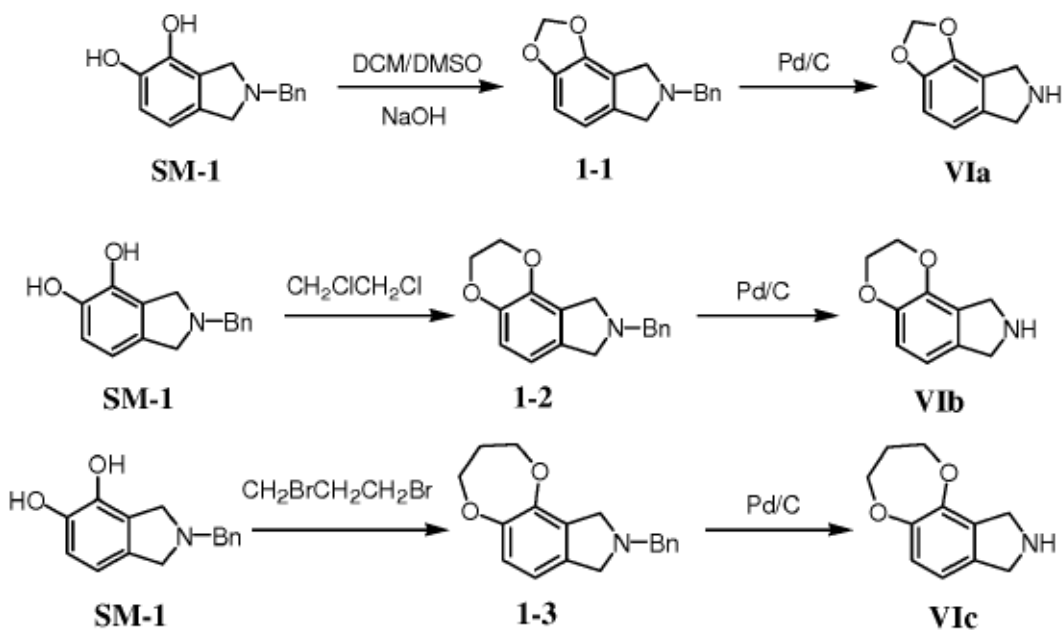
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 La presente invención comprende dos clases de nuevos compuestos basados en poliheterocíclicos Ia-Ib y IIa-IIb, y sales farmacéuticamente aceptables, y/o hidratos como inhibidores de proteasa NS3 del HCV con alta potencia. Además, se determina que el estudio de toxicidad no es tóxico (LD₅₀ > 10,000) para la mayoría de los inhibidores del HCV altamente potentes.

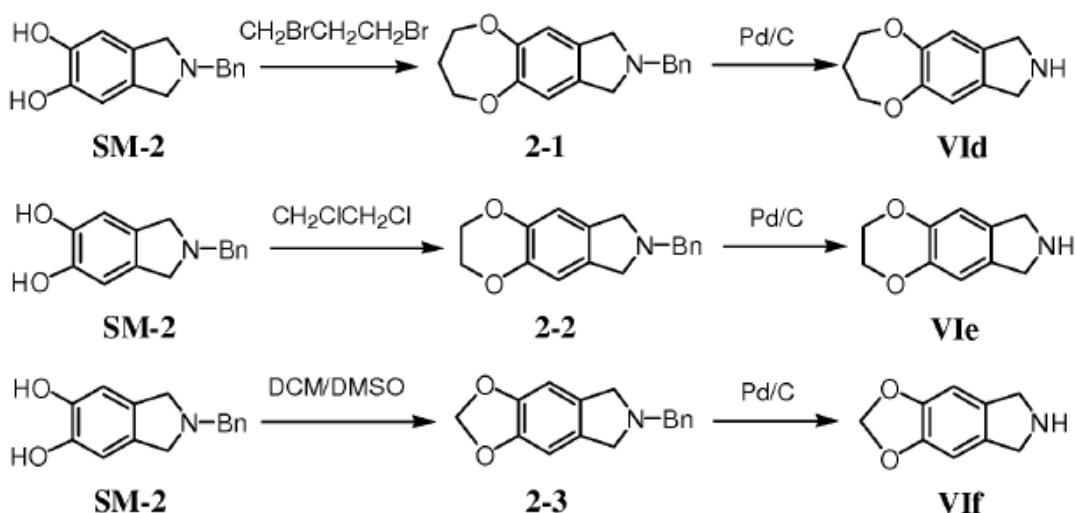
35 Síntesis de nuevos compuestos basados en poliheterocíclicos con estructura general Ia-Ib y IIa-IIb: De acuerdo con a las referencias anteriormente mencionadas y nuestros métodos de síntesis desarrollados, se han llevado a cabo diferentes tipos de métodos de síntesis para preparar diferentes compuestos con la estructura Ia-Ib y IIa-IIb.

40 Abreviaturas de reactivos químicos y solventes para la síntesis de todos los productos intermedios y productos se enumeran en la parte de ejemplo al final.

En la presente invención, los compuestos VIa-VIi se preparan primero como en el siguiente Esquema 1:

Esquema 1:

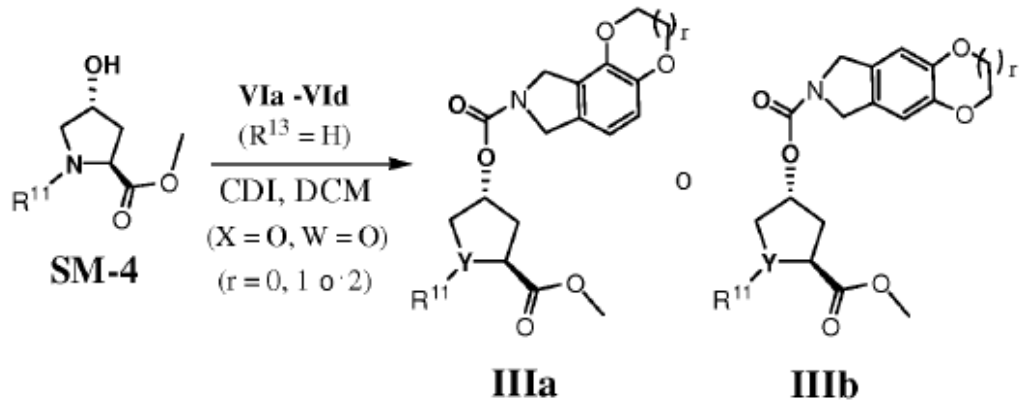
5 En el esquema 1, en presencia de una base inorgánica (por ejemplo hidróxido de sodio, metóxido sódico o hidrógeno sódico), se disolvió SM-1 en solventes orgánicos (metanol, THF, DMF o DMSO) y se calentó a 30- 120°C, luego se hace reaccionar con ClCH_2Cl , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ o $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, respectivamente, para formar el compuesto poliheterocíclico 1-1, 1-2 o 1-3 de cinco, seis o siete miembros, seguido de desprotección para obtener los compuestos triheterocíclicos claves VIa-VIc, eliminando el grupo protector (Bn: bencilo) con catalizador Pd/C e hidrógeno en metanol o etanol.

Esquema 2:

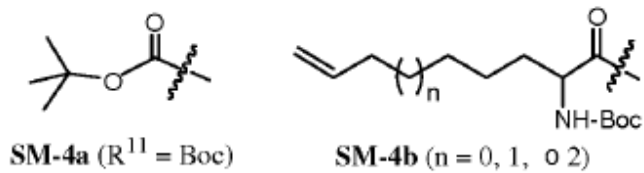
10
15 En el esquema 2, se disolvió SM-2 en solventes orgánicos (metanol, THF, DMF o DMSO) y se calentó a 30-120°C, luego se hizo reaccionar con $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ o ClCH_2Cl , respectivamente, para formar los compuestos poliheterocíclicos 2-1, 2-2, o 2-3 de siete, seis o cinco miembros, seguido de desprotección para obtener los compuestos triheterocíclicos claves VIId-VIIf eliminando el grupo protector (Bn: bencilo) con catalizador Pd/C e hidrógeno en metanol o etanol.

La preparación de los siguientes compuestos específicos IIIa-IIIb se ha llevado a cabo como sigue en el esquema 3.

Esquema 3:



Se prefiere que R¹¹ se seleccione del siguiente grupo: SM-4a (Boc) o SM-4b:



5

En presencia del reactivo de acoplamiento CDI, el material de partida SM-4 (por ejemplo, SM-4a o SM-4b) se hizo reaccionar con los compuestos VIa-VIi, respectivamente, para obtener los compuestos poliheterocíclicos 4a-4h y 6a-6d (IIIa-IIIb) como se muestra en la figura 1-1 y la figura 1-2 por reacción de amidación.

10

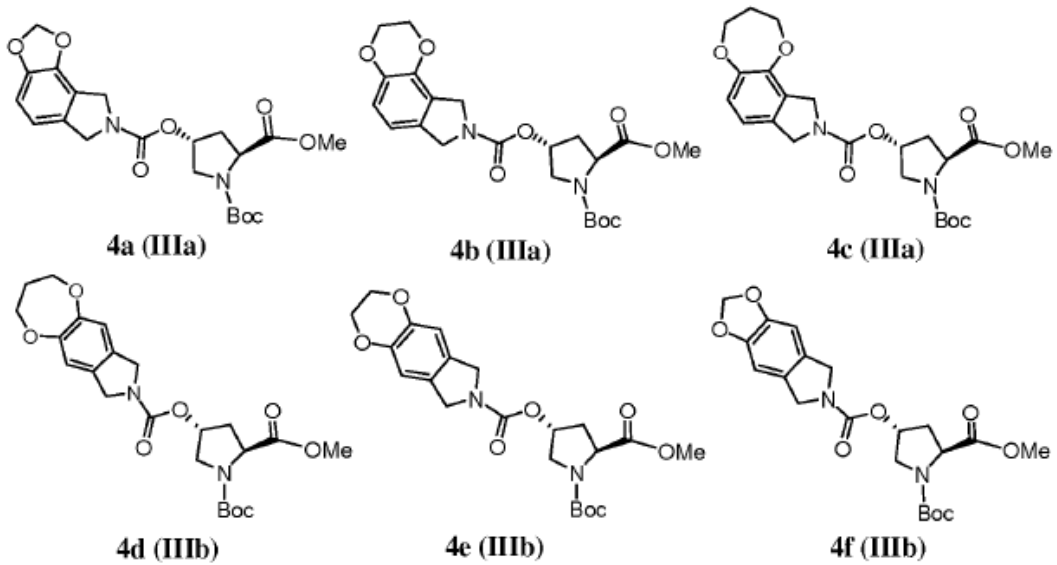


Figura 1-1: Estructura de los compuestos 4a-4f

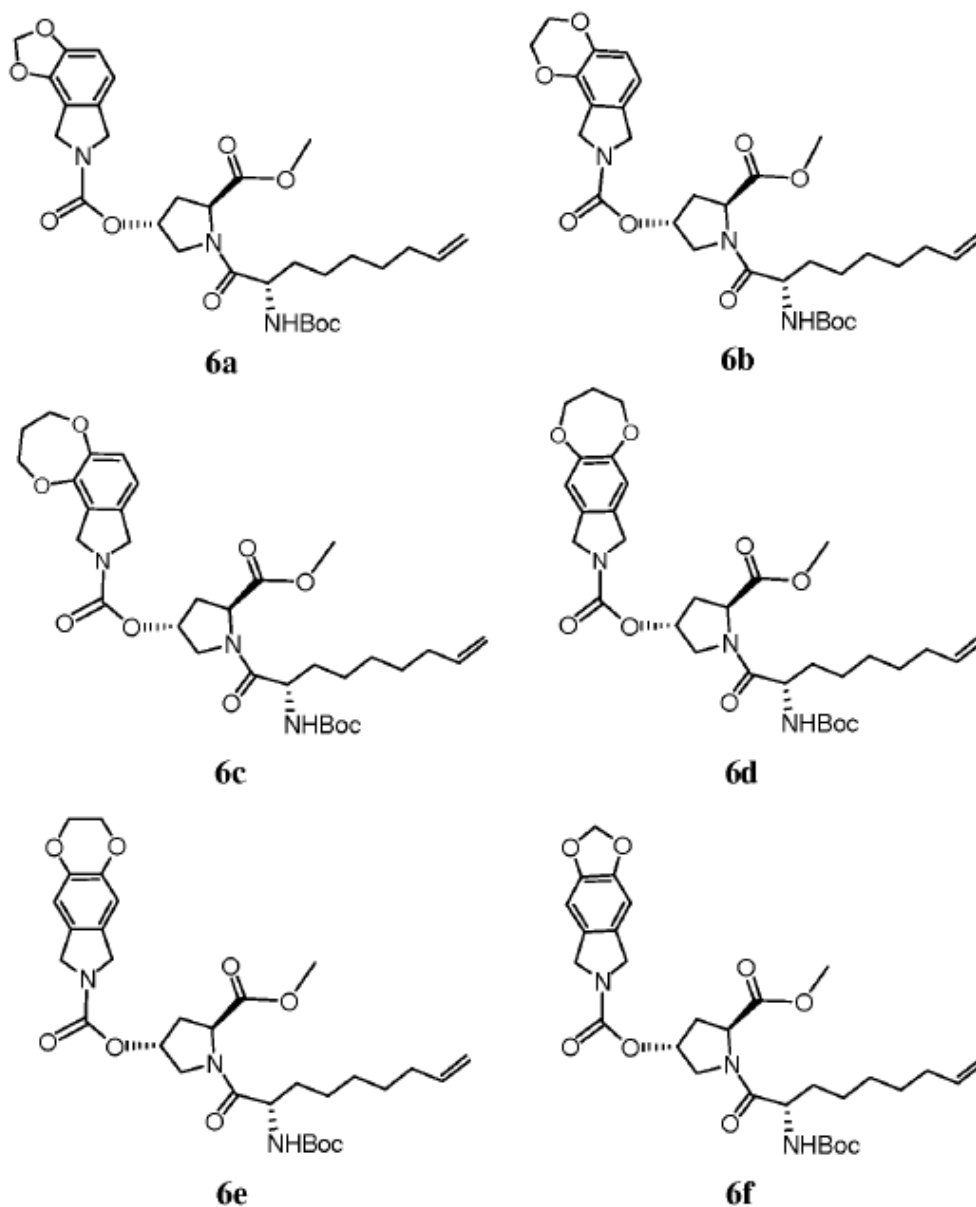
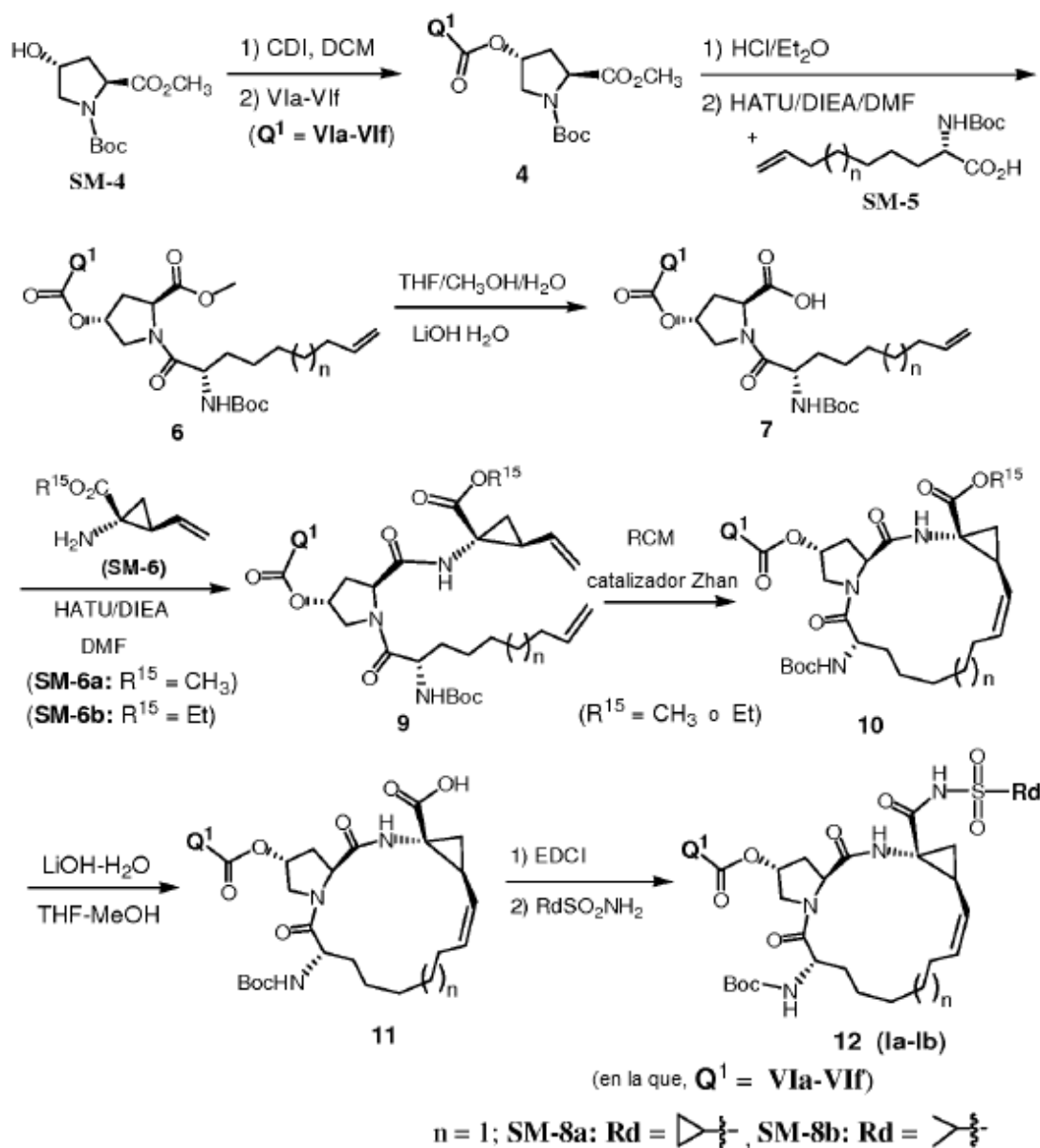


Figura 1-2: Estructura de los compuestos 6a-6f

Después de preparar los intermedios clave 4a-4f y 6a-6f, había varios métodos de síntesis desarrollados como en los esquemas 4-11, para la preparación de diferentes tipos de nuevos inhibidores de HCV. El detalle de cada condición de reacción y los resultados analíticos de los productos se enumeran en los ejemplos detallados.

Esquema 4:



En el esquema 4 anterior, el producto 4 (por ejemplo, los compuestos 4a-4f y 6a-6f) preparado como se muestra en el esquema 3 fue desprotegido para obtener un ácido carboxílico intermedio (5) mediante la eliminación del grupo HCl, seguido por amidación con un aminoácido protegido con N-Boc SM-5 para formar el compuesto 6 en presencia del reactivo de acoplamiento HATU. Después de la hidrólisis del compuesto 6 en solución LiOH-Agua/MeOH, se obtuvo otro ácido carboxílico (7), y seguido de amidación con otro aminoácido (éster metílico o etílico) SM-6 en presencia del reactivo de acoplamiento HATU para formar el producto 9 (por ejemplo, los compuestos 9a-9f en la figura 2-1). En solventes orgánicos libres de oxígeno anhidro (DCM, DCE o tolueno), intermedio Dieno 9 se llevó a cabo una reacción de metátesis de cierre de anillo de olefina (RCM) en presencia de catalizador de metátesis (por ejemplo, catalizador de Zhan-1 o catalizador de Zhan-1B utilizado en esta invención) a 20-80°C para formar un producto 10 unido a olefinas macrocíclicas de 14-16 miembros, luego se hidrolizó el éster metílico/etílico con LiOH en solución agua-MeOH para ofrecer un nuevo ácido carboxílico 11. Finalmente, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI o HATU, el ácido carboxílico 11 reaccionó con diferentes tipos de alquilsulfonamida, cicloalquilsulfonamida o arilsulfonamida $[\text{RdS}(\text{O})_2\text{NH}_2]$, respectivamente, para formar una serie de nuevos compuestos macrocíclicos Ia-Ib basados en poliheterocíclicos, tales como 12a-12xx mostrados en la Figura 4).

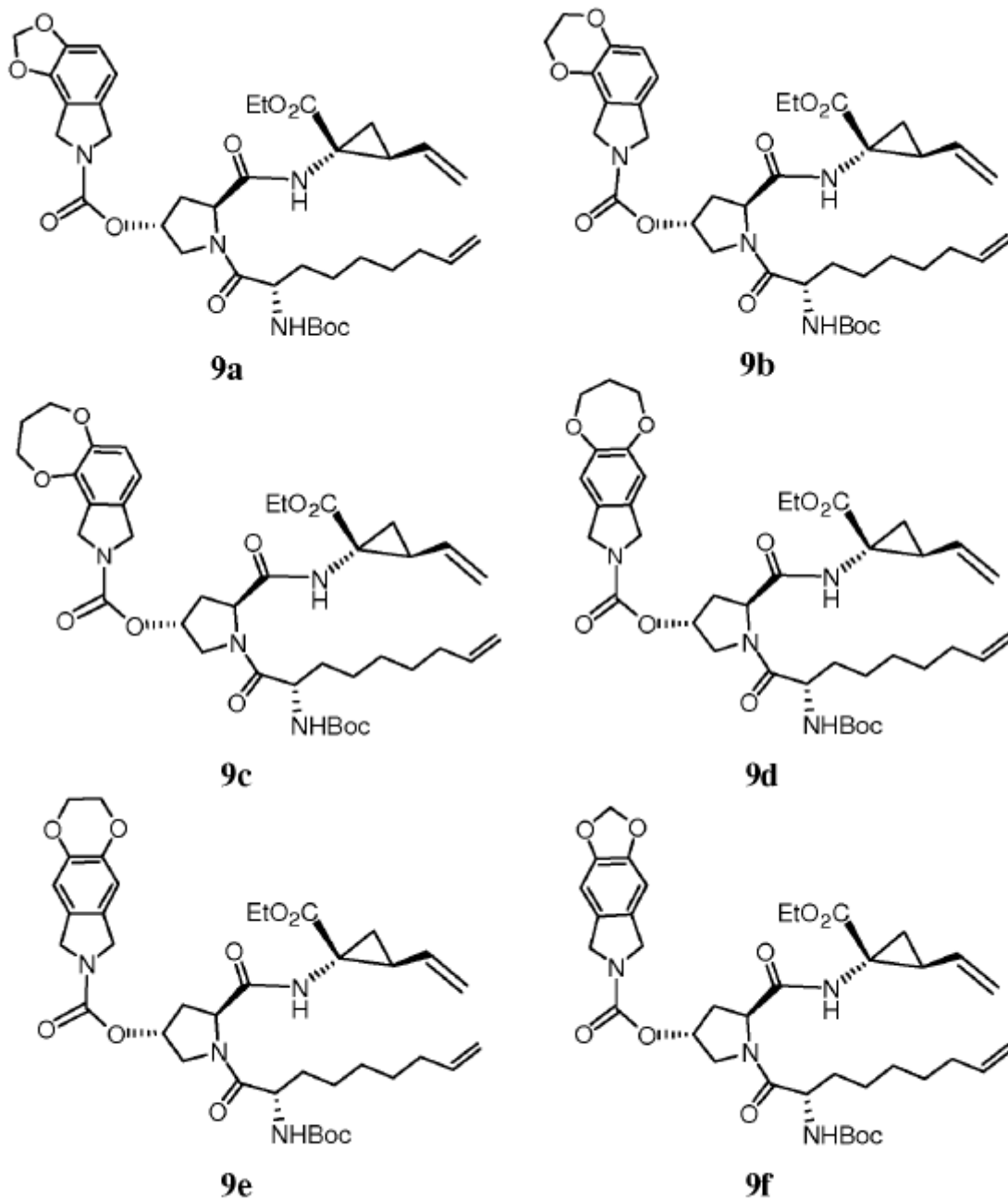


Figura 2-1: Estructura de los compuestos 9a-9f

La estructura de catalizadores de Zhan (catalizador Zhan -1 & 1B) usados para RCM del intermedio de dieno 9 se muestra en la figura 3:

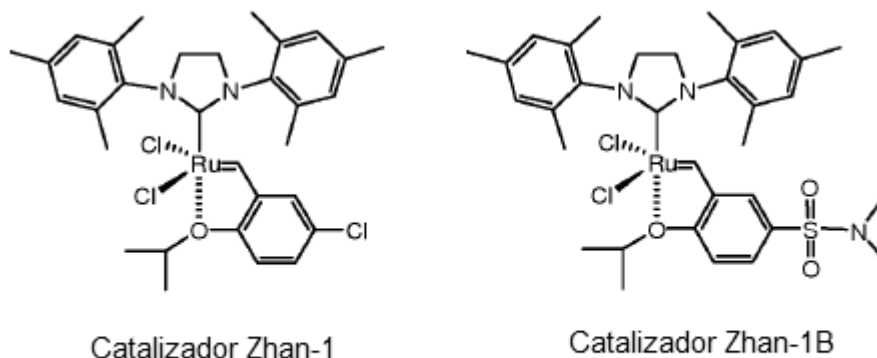
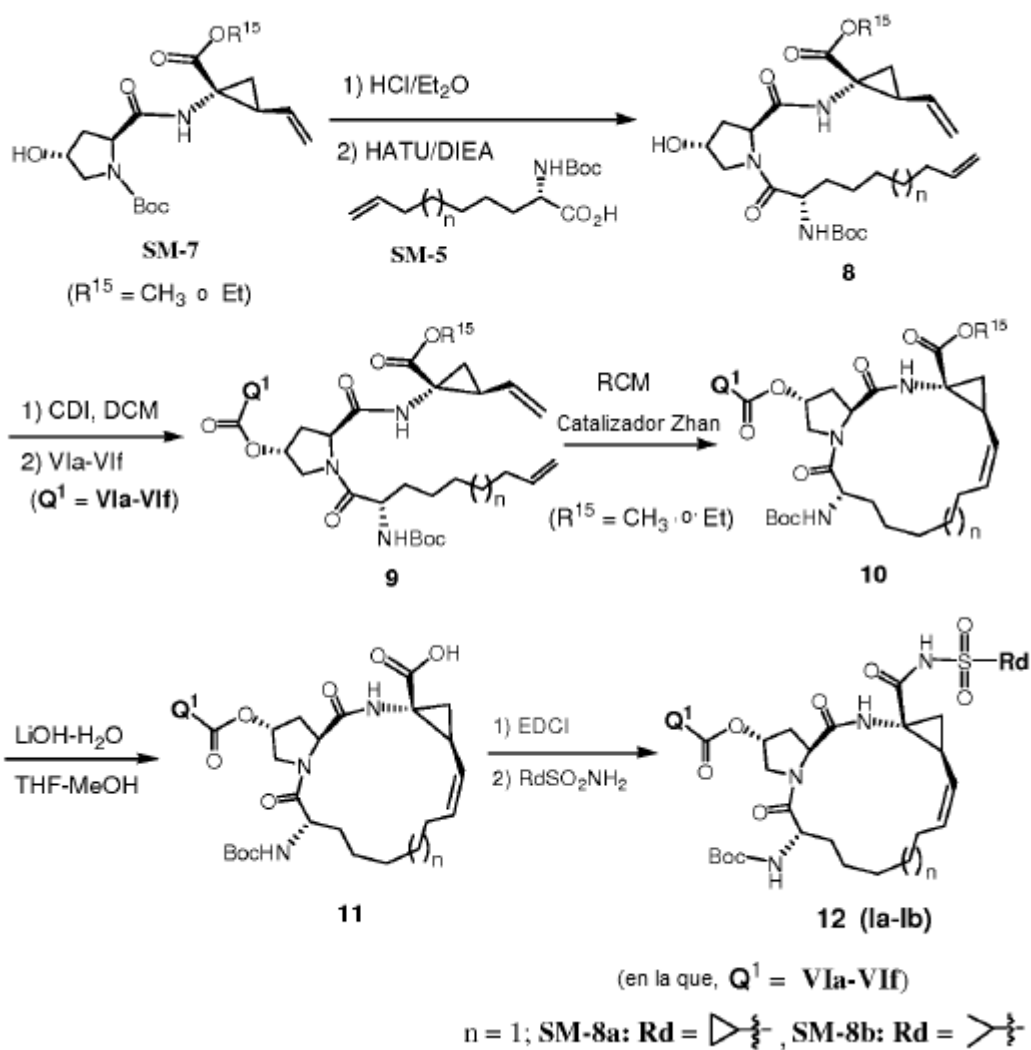


Figura 3: Estructura del catalizador Zhan-1 y el Catalizador Zhan-1B

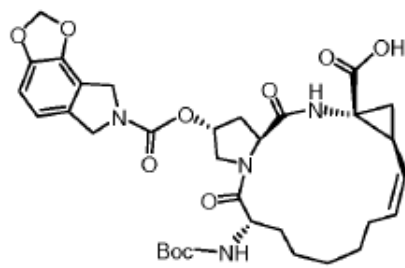
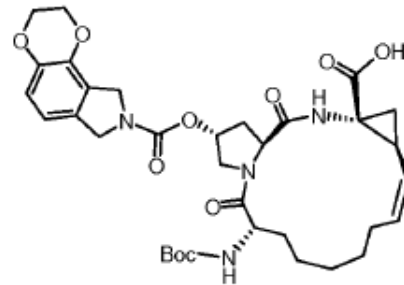
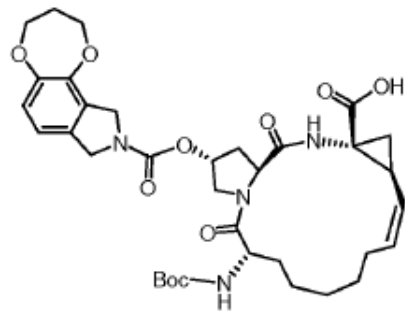
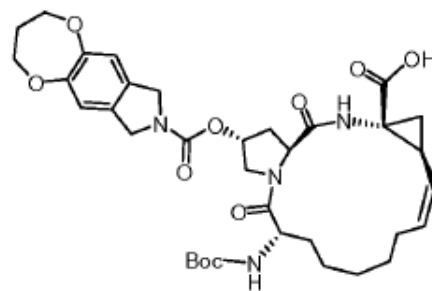
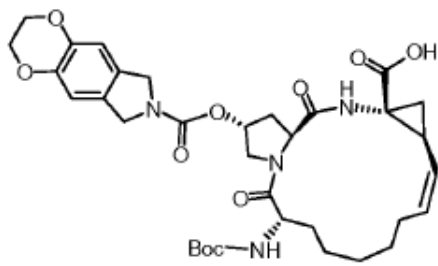
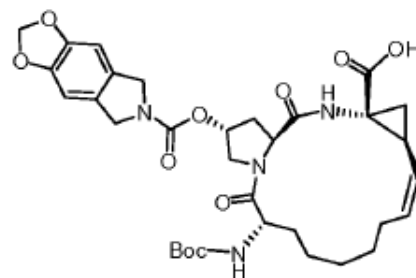
5 Con el fin de obtener más compuestos de manera eficiente para el cribado de potencia, existe otra ruta de síntesis alternativa desarrollada eficazmente, para la preparación de diferentes compuestos macrocíclicos nuevos la-lb en el esquema 5.

Esquema 5:



10 En el esquema 5, en primer lugar, el grupo protector (Boc) en el material de partida SM-7 se eliminó mediante ácido HCl, seguido de amidación con un aminoácido protegido con N-Boc SM-5 para formar el compuesto 8 en presencia

5 del reactivo de acoplamiento HATU. En presencia de un reactivo de acoplamiento CDI, se hizo reaccionar el compuesto 8 con los compuestos VIa-VI f, respectivamente, para obtener los compuestos poliheterocíclicos 9. En los solventes orgánicos libres de oxígeno anhidro (DCM, DCE o tolueno), una metátesis de cierre del anillo olefínico (RCM) se llevó a cabo para el intermedio dieno 9 en presencia de catalizador de metátesis (por ejemplo, catalizador de Zhan-1 o catalizador de Zhan-1B utilizado en esta invención) a 20-80 para formar un producto macrocíclico 10 de enlace olefínico de 14-16 miembros, luego el metil/etil éster se hidrolizó con LiOH en solución de agua-MeOH para ofrecer un nuevo ácido carboxílico 11 como se muestra en la siguiente figura 4-1.

**11a****11b****11c****11d****11e****11f**

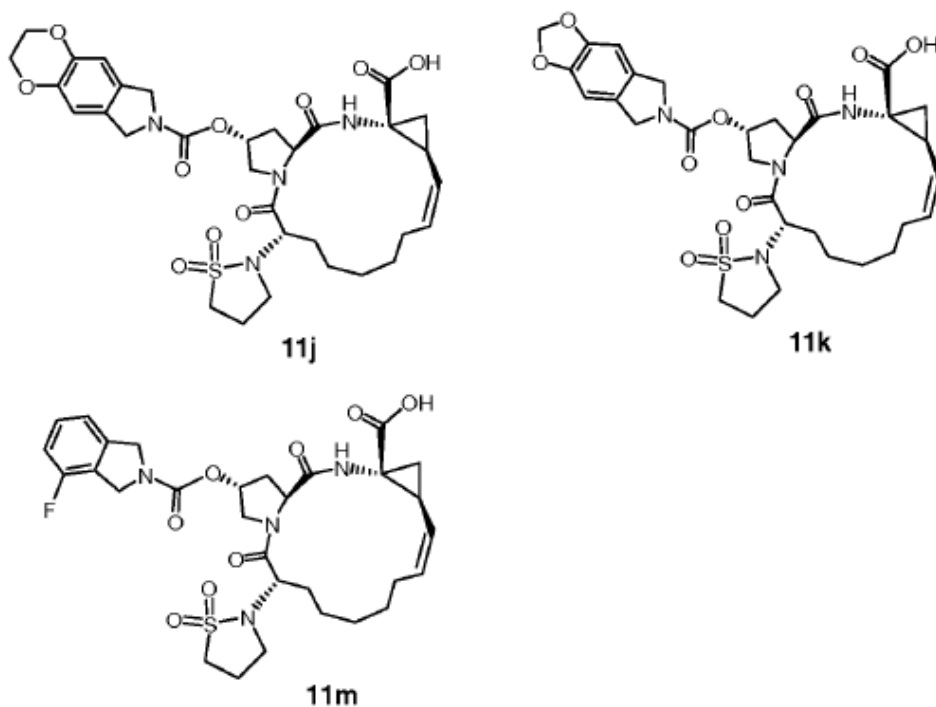
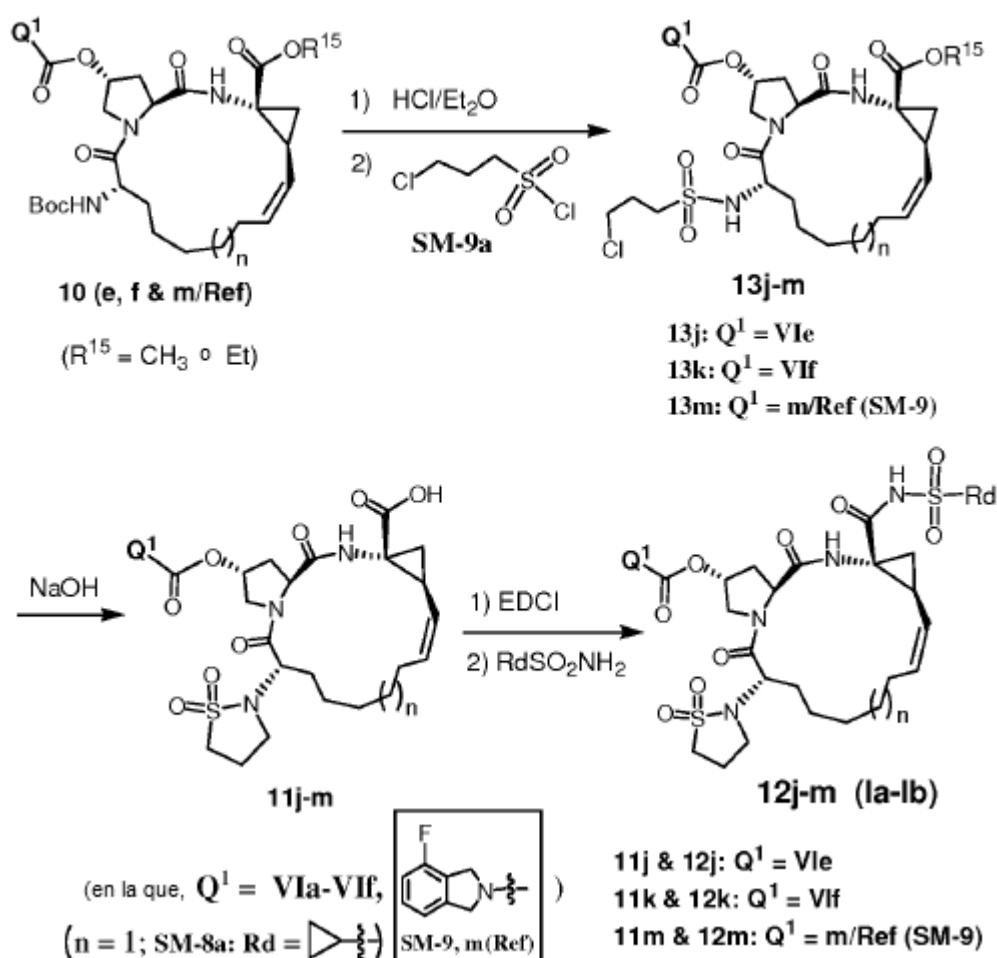


Figura 4-1: Estructura de los compuestos 11a-11m

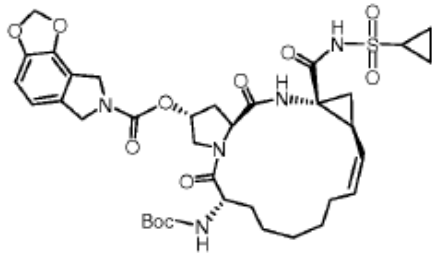
Finalmente, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI o HATU, el producto 11 de ácido carboxílico reaccionó con diferentes tipos de alquilsulfonamida, cicloalquilsulfonamida o arilsulfonamida [RdS(O)₂NH₂], respectivamente, para formar una serie de nuevos compuestos macrocíclicos 1a-1b basados en poliheterocíclicos.

Con el fin de optimizar la eficacia y la propiedad biológica de los nuevos inhibidores de HCV, hay más compuestos modificados por estructura diseñados y sintetizados en los esquemas 6-11. En el esquema 6, hay una clase de productos de cicloalquilsulfonamida preparados para el cribado de potencia.

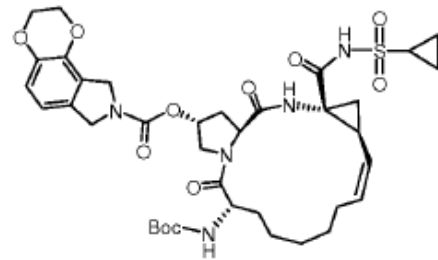
Esquema 6:



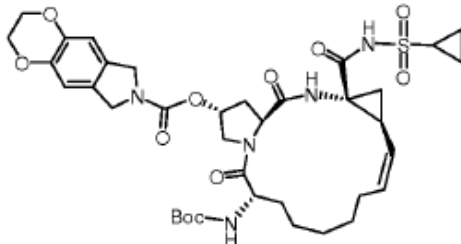
En el esquema 6 anterior, se utilizó el compuesto 10c-d preparado en los esquemas 4 y 5 para desprotección primero mediante la eliminación de Boc con ácido HCl, seguido de amidación con un reactivo de cloruro de alquilsulfonilo (RdSO_2 o $\text{R}^{17}\text{SO}_2\text{Cl}$, SM-9) para obtener un producto de alquilsulfonamida 13. En presencia de una base inorgánica (por ejemplo, NaOH o KOH), se realizó la ciclación intramolecular para formar el compuesto de sulfonamida 11. Finalmente, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI o HATU, el ácido carboxílico 11 reaccionó con diferentes tipos de alquilsulfonamida, cicloalquilsulfonamida o arilsulfonamida [$\text{RdS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, SM-8], respectivamente, para formar una serie de nuevos compuestos macrocíclicos basados en poliheterocíclicos la-lb, tales como 12j-12m como se muestra en la siguiente figura 5. Además, el compuesto 10c-d se desprotegió primero mediante la eliminación de Boc con ácido HCl, seguido de amidación con un reactivo cloruro de alquilsulfonilo (RdSO_2Cl o $\text{R}^{17}\text{SO}_2\text{Cl}$, SM-9) para obtener otra clase de producto alquilsulfonamida 13, luego en presencia de una base (por ejemplo, NaH), el producto de alquilsulfonamida 13 se hizo reaccionar con otro reactivo $\text{R}^{16}\text{-Cl}$ (o $\text{R}^{16}\text{-Br}$, SM-10) para formar otro tipo de nuevos productos deseados la-lb (12s-12u) como se muestra en la figura 5, en la que, R^{16} es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcoxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalcoxicarbonilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, arilcarbonilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, ariloxicarbonilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o heterocíclico $\text{C}_2\text{-C}_{10}$.



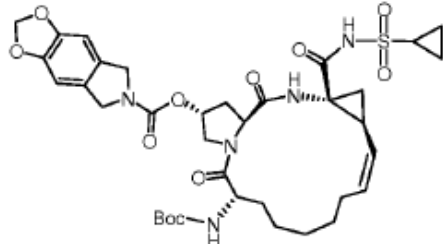
12a



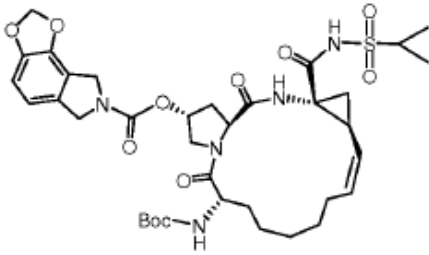
12b



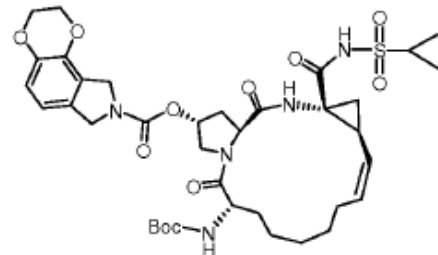
12c



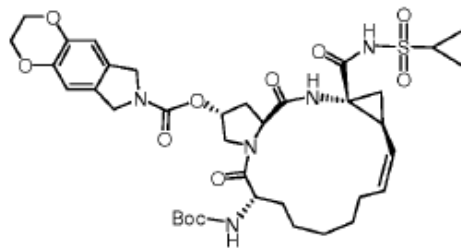
12d



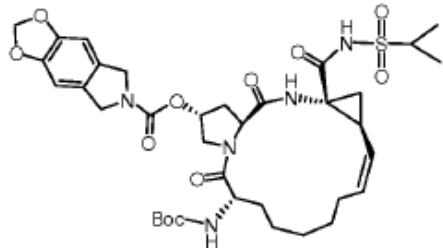
12e



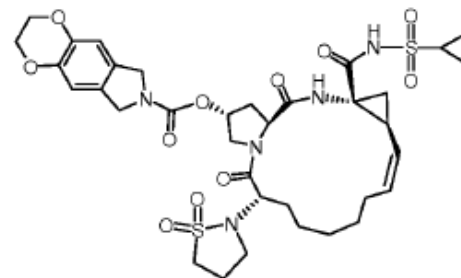
12f



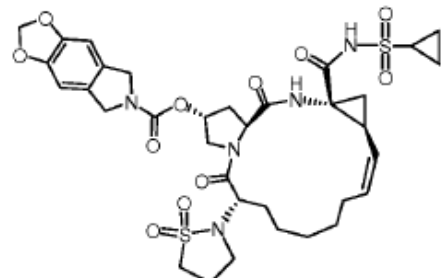
12g



12h



12j



12k

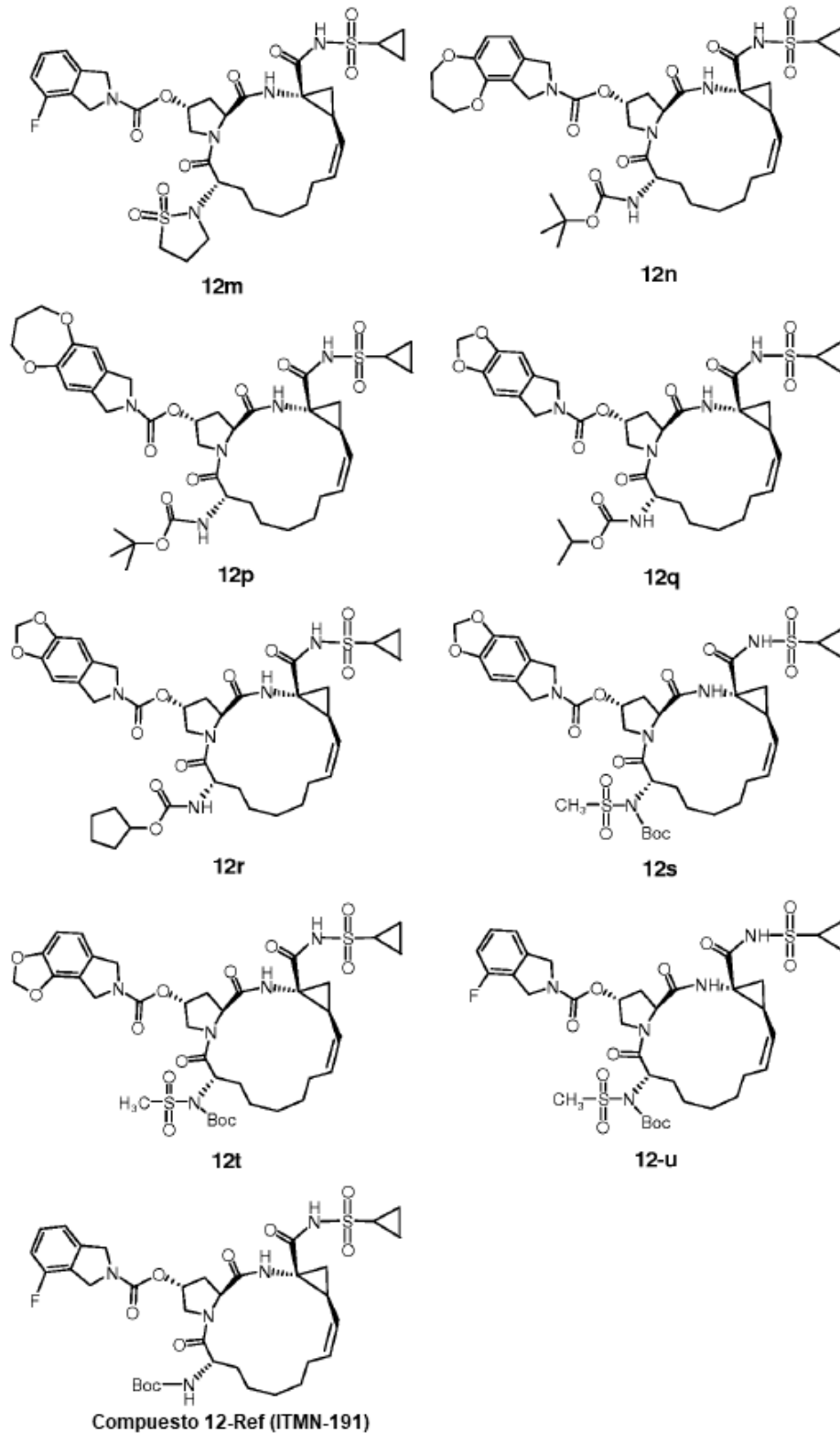
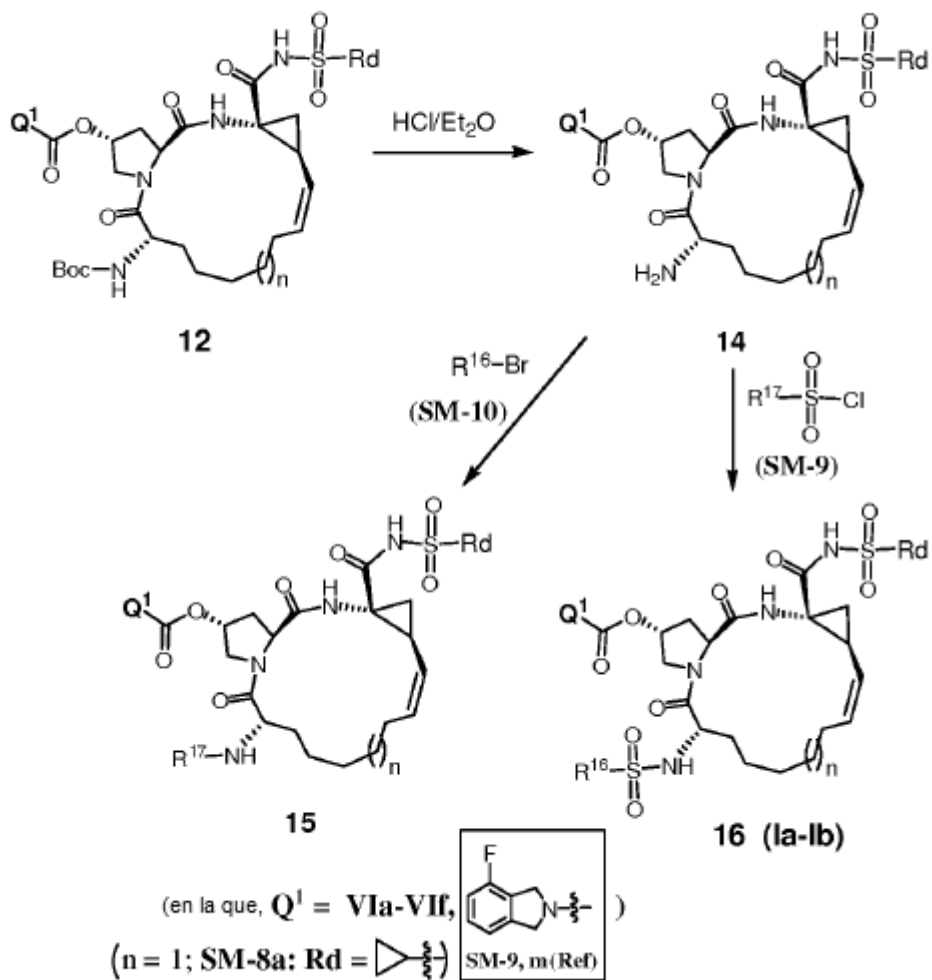


Figura 5: Estructura de los compuestos 12a-12u y 12-Ref

5 En el siguiente esquema 7, se usó el producto 12 (por ejemplo, 12a-12f y 12-Ref) para desprotección primero mediante la eliminación de Boc con ácido HCl, seguido de ya sea alquilación o amidación con el reactivo SM-10 (R^{16} -Cl o R^{16} -Br) para obtener un producto N-alquilado 15 o amidación con un reactivo de cloruro de alquilsulfonilo o arilsulfonilo SM-8 [$R^{17}S(O)_2Cl$] para formar el producto 16, en el que R^{16} y R^{17} cada uno es un grupo alquilo C_1 - C_6 ,

cicloalquilo C₃-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆, cicloalcoxycarbonilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, arilcarbonilo C₆-C₁₀, ariloxycarbonilo C₆-C₁₀ o heterocíclico C₂-C₁₀, que genera más compuestos poliheterocíclicos 15a-15b y 16a-16c mostrados en la figura 6.

Esquema 7:



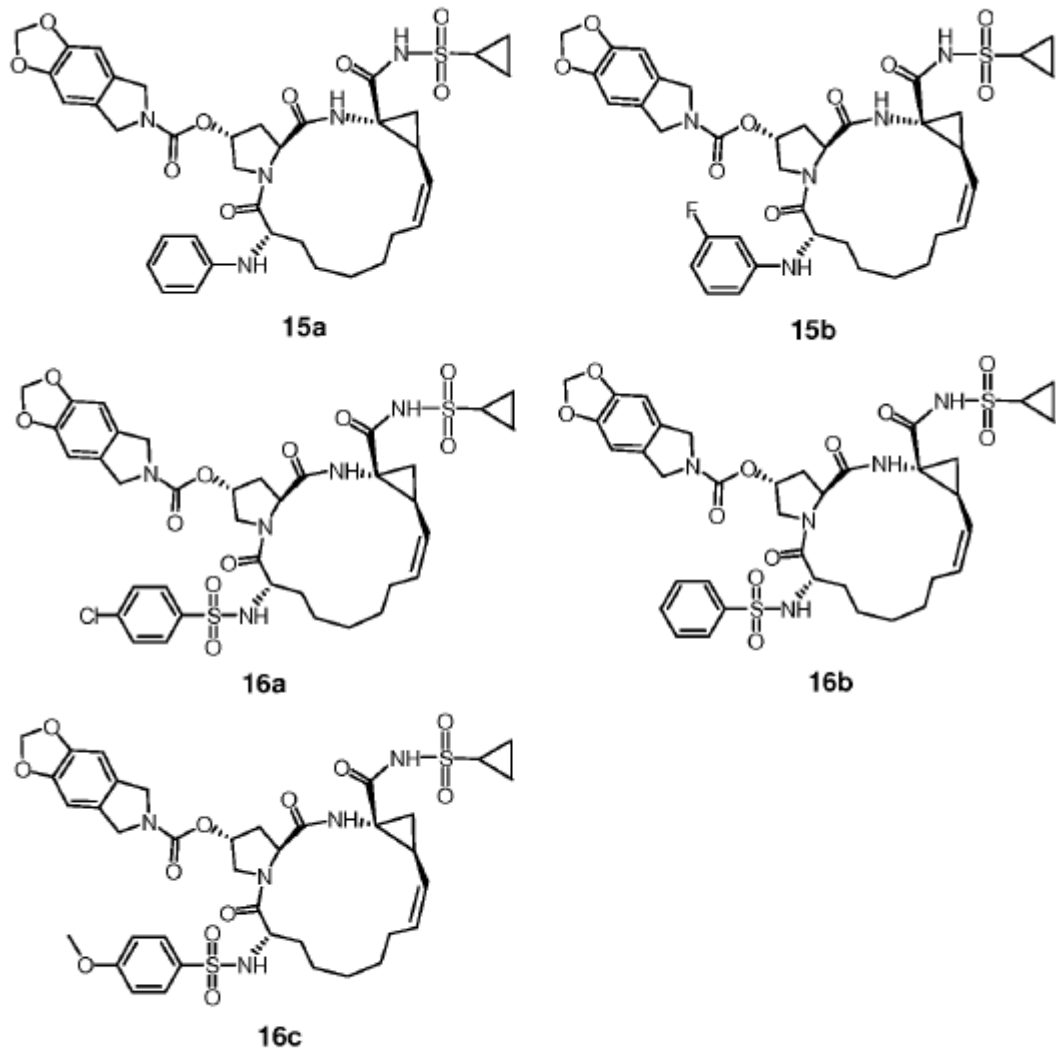
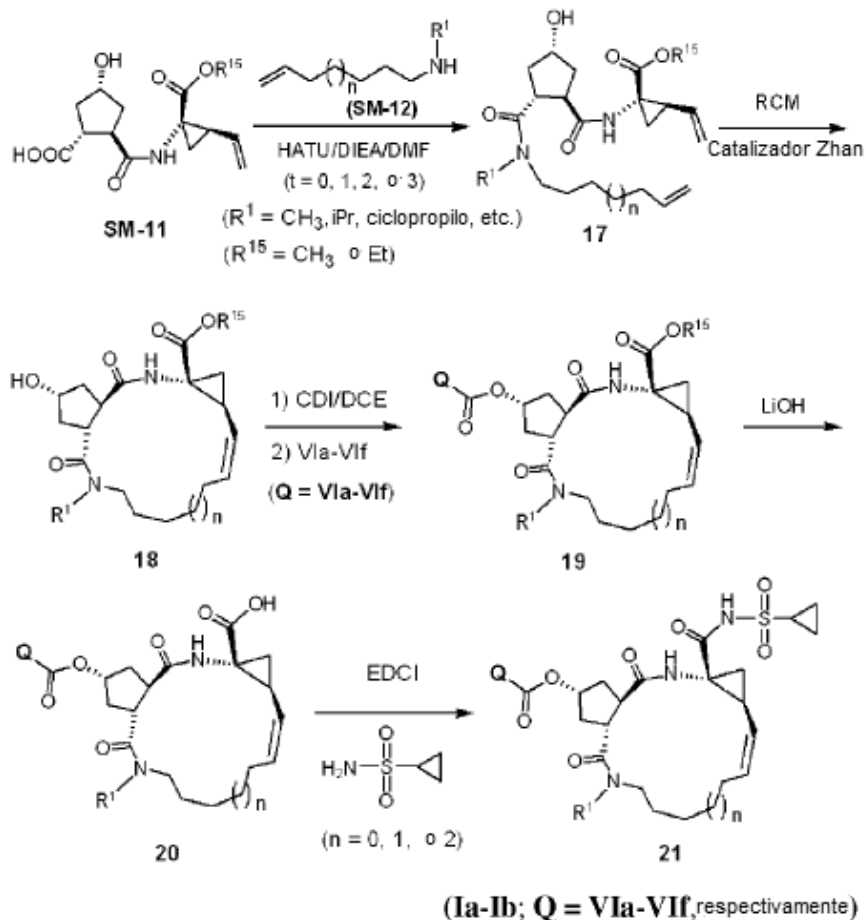


Figura 6: Estructura de los compuestos 15a-15b, 16a-16c

Con el fin de optimizar la eficacia y la propiedad biológica de nuevos inhibidores de HCV, existen dos estructuras macrocíclicas más diferentes diseñadas y sintetizadas en los siguientes esquemas 8 y 9.

Esquema 8:



- 5 En el esquema 8, en presencia del reactivo de acoplamiento HATU, se hizo reaccionar un ácido SM-11 con otra amina SM-12 para formar un producto dieno 17 por amidación, seguido de reacción RCM en presencia del catalizador Zhan-1B para formar un producto macrocíclico 18 de 14-16 miembros. En presencia del reactivo de acoplamiento CDI, el producto 18 se hizo reaccionar con los compuestos VIa-VI f, respectivamente para obtener los compuestos poliheterocíclicos 21a-21f, luego el éster de metilo/etilo se hidrolizó con LiOH en solución agua-metanol para ofrecer un ácido carboxílico 11 nuevo. Finalmente, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI
- 10 o HATU, el ácido carboxílico 20 reaccionó con diferentes tipos de alquilsulfonamida, cicloalquilsulfonamida o arilsulfonamida [RdS(O)₂NH₂], respectivamente, para formar una serie de nuevos compuestos macrocíclicos Ia-Ib (21a-21j) basados en poliheterocíclicos, cuyas estructuras se muestran en la siguiente figura 7.

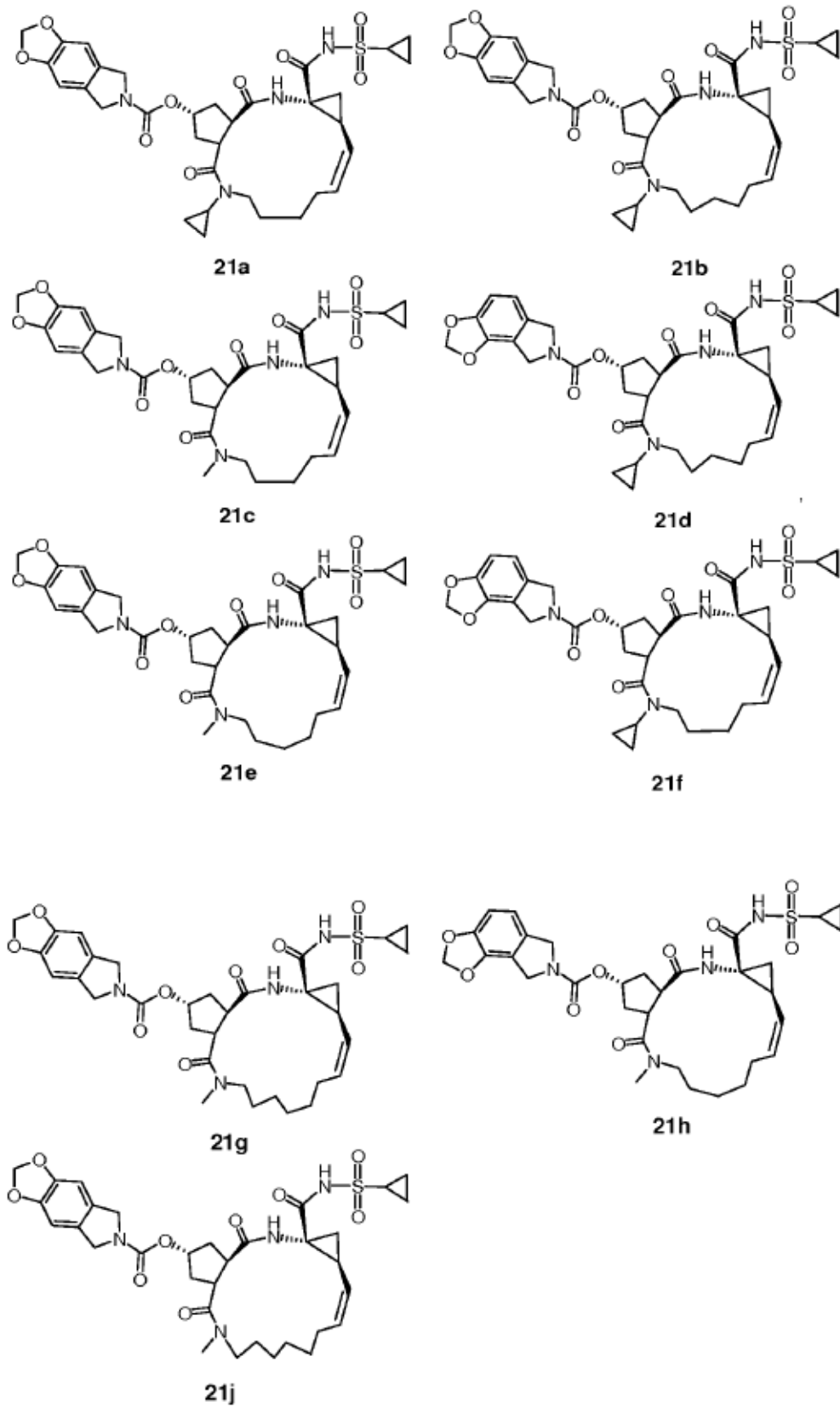
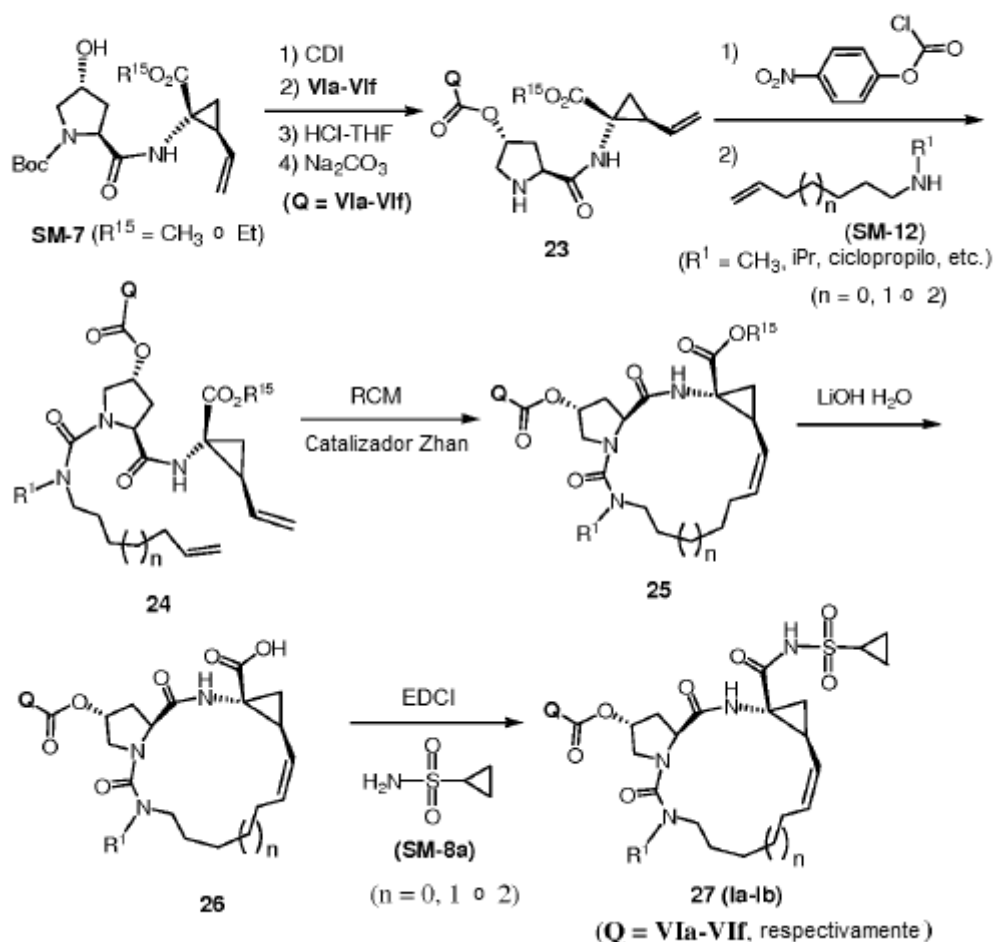


Figura 7: Estructura de los compuestos 21a-21j

Esquema 9:



En el esquema 9, en presencia del reactivo de acoplamiento CDI, se hizo reaccionar SM-7 con los compuestos Vla-VI, respectivamente, para obtener los compuestos poliheterocíclicos 23a-23f, seguido de reacción con un reactivo de éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico y SM-12 para formar un producto dieno 24. En presencia del catalizador Zhan-1B, el producto dieno 24 se llevó a cabo una reacción RCM para formar un producto macrocíclico 25 deseado, luego el éster metílico/etílico se hidrolizó con LiOH en solución agua-MeOH para ofrecer un nuevo ácido carboxílico 26. Finalmente, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI o HATU, el ácido carboxílico 26 reacciona con diferentes tipos de alquilsulfonamida, cicloalquilsulfonamida o arilsulfonamida [$\text{RdS}(\text{O})_2\text{NH}_2$], respectivamente, para formar una serie de nuevos compuestos macrocíclicos Ia-Ib (27a-27c y 27-Ref) basados en poliheterocíclicos, cuyas estructuras se muestran en la siguiente figura 8.

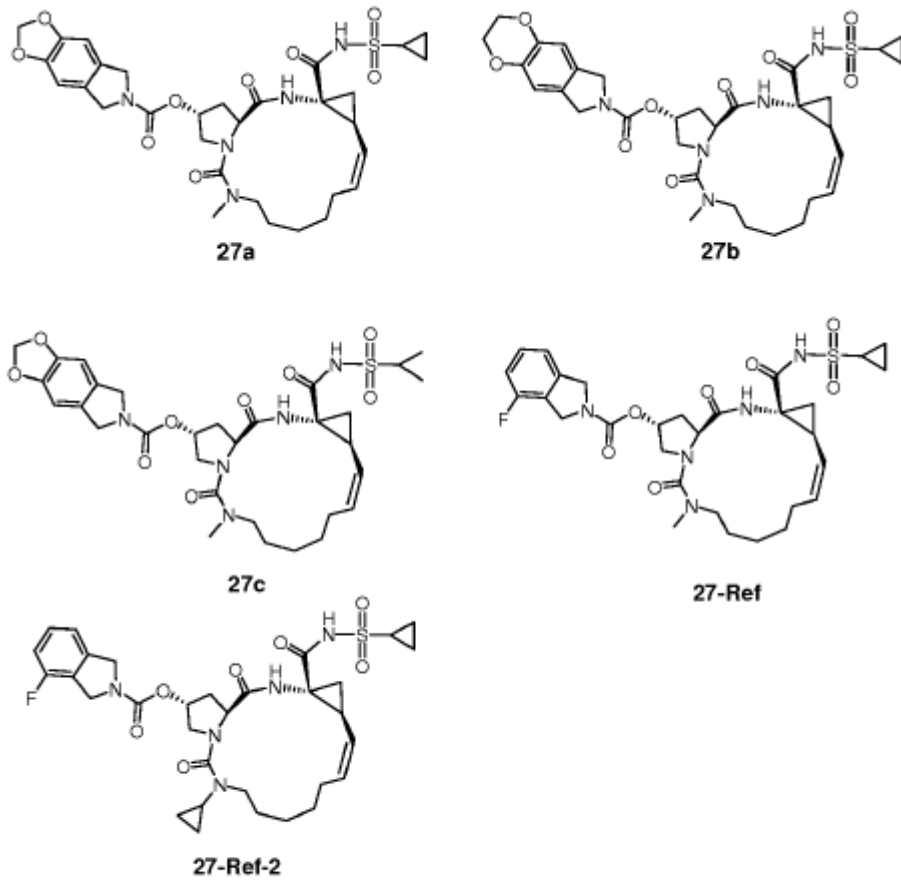
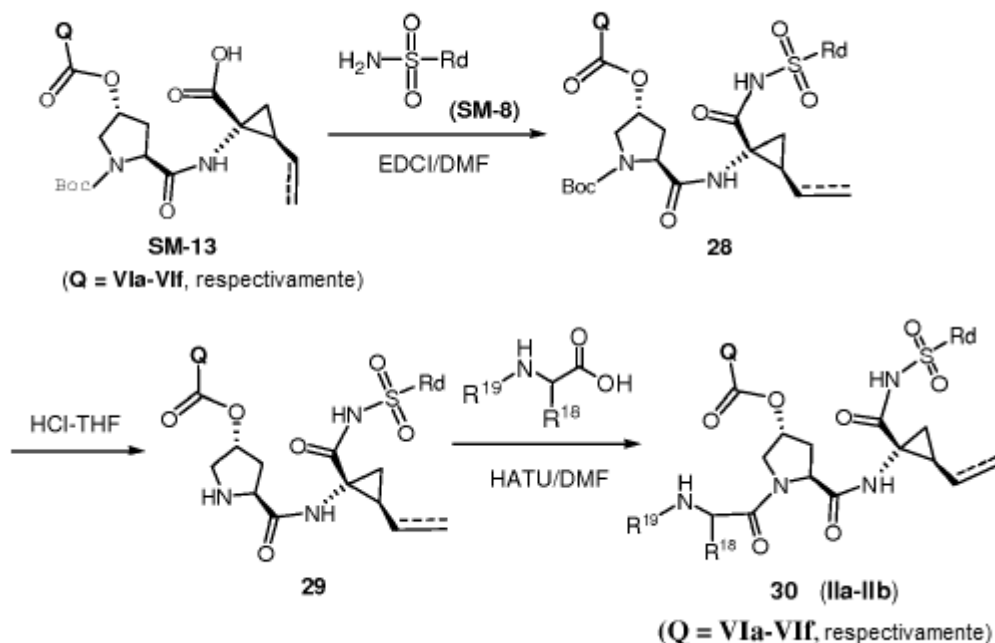


Figura 8: Estructura de los compuestos 27a-27c y 27-Ref

5 Para evaluar la diferencia de potencia y otras actividades biológicas entre las estructuras macrocíclicas y lineales para los nuevos inhibidores de HCV basados en poliheterocíclicos, existen diferentes tipos de compuestos lineales IIa-IIb (30 y 33) con grupos poliheterocíclicos VIa-VIc preparados como se muestra en los siguientes esquemas 10 y 11, respectivamente.

Esquema 10:



5 En el esquema 10 anterior, en presencia del reactivo de acoplamiento EDCI, se hizo reaccionar una amina SM-13 con una sulfonamida $\text{RdS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, (SM-8) para formar el producto 28, seguido de la eliminación del grupo protector Boc para obtener un producto de-Boc 29. Finalmente, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI o HATU, el intermedio de amina 29 se hizo reaccionar con diferentes tipos de derivados de aminoácidos SM-14 seleccionados de una lista de reactivos químicos mostrados en la siguiente figura 9 para formar diversos productos IIa-IIb (30a-30ar) como se muestra a continuación, en los que Rd y R^{18} cada uno son un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y R^{19} es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, alcocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, o grupos alquilsulfonamido $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ como se muestra a continuación, a partir de los compuestos 30a-30ar.

10

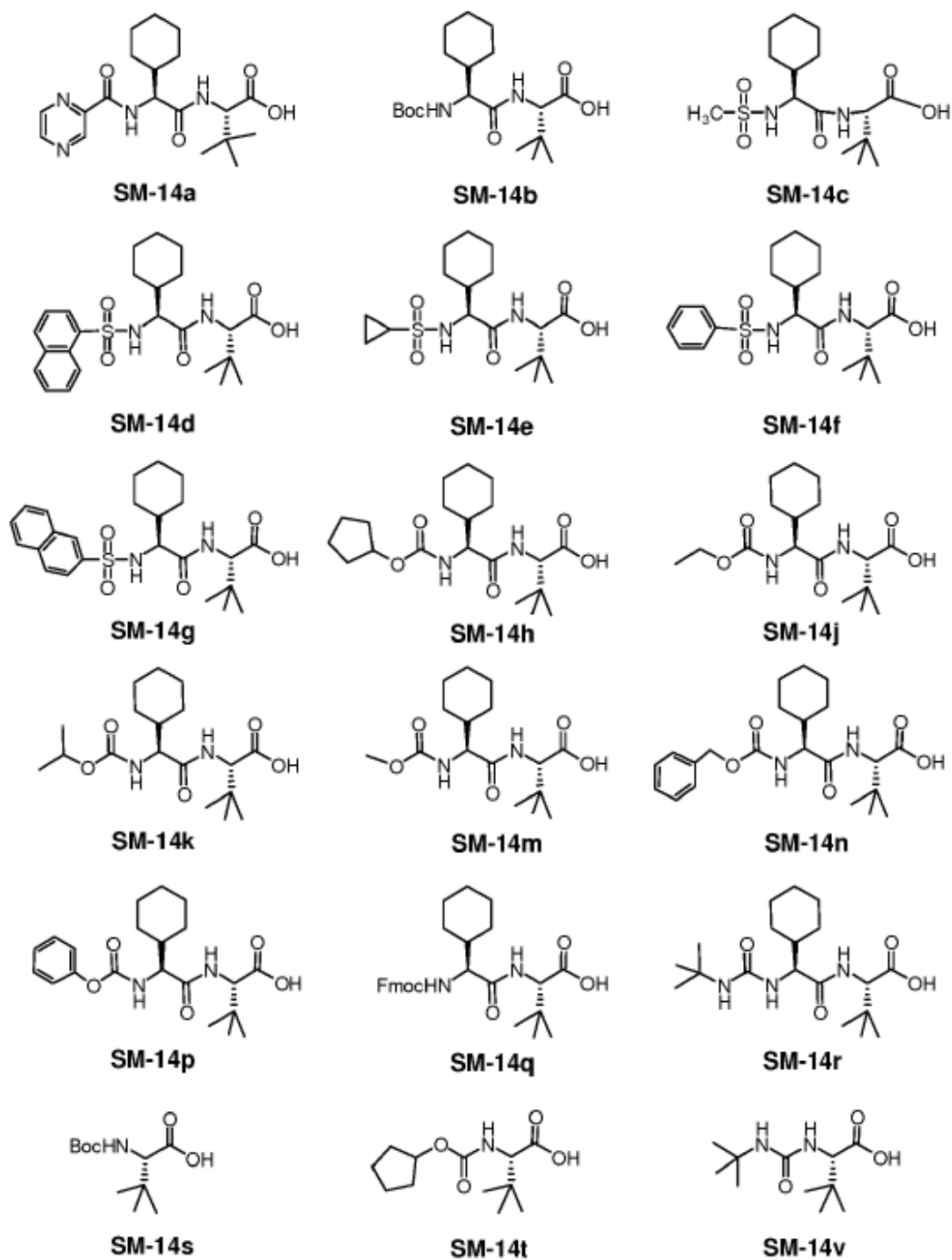
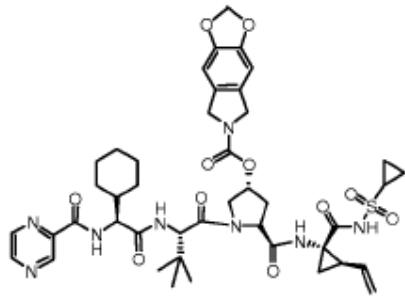
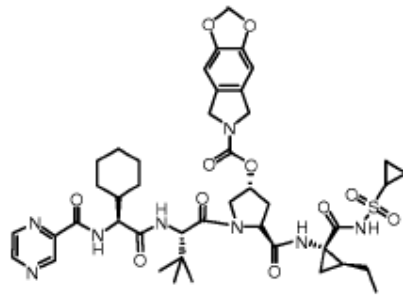


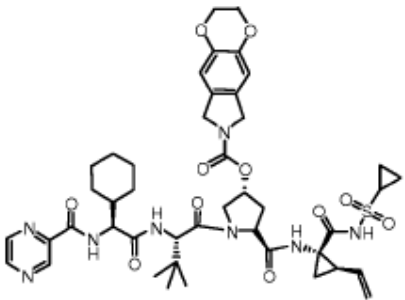
Figura 9: Una lista de bloques de construcción de aminoácidos seleccionados (SM-14a- SM-14v)



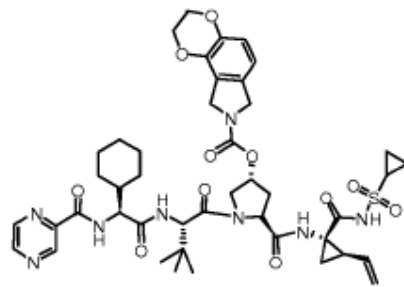
30a



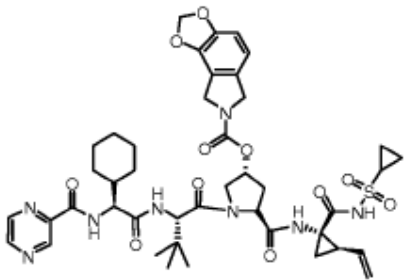
30b



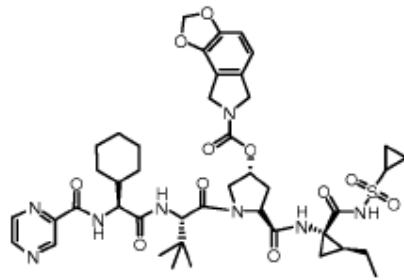
30c



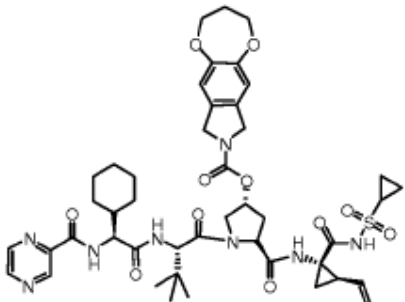
30d



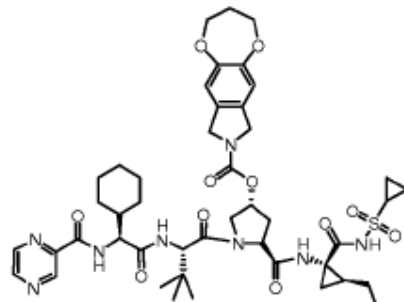
30e



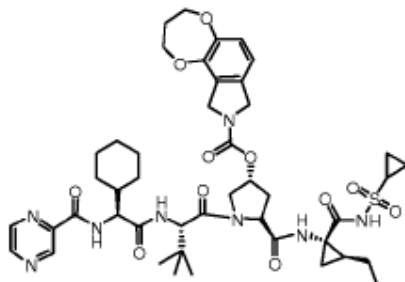
30f



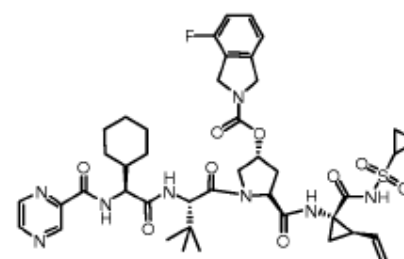
30g



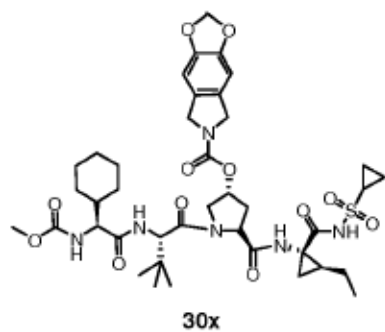
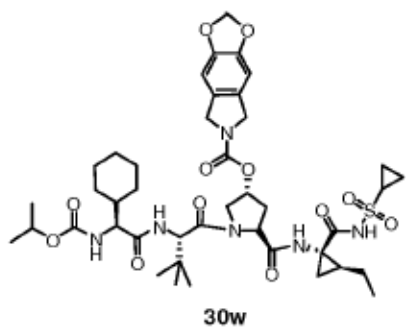
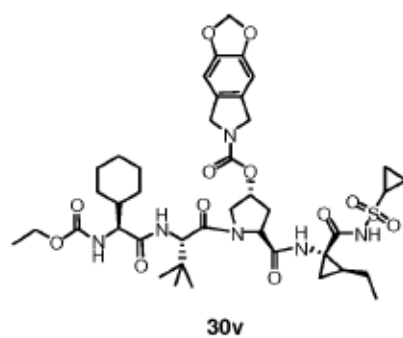
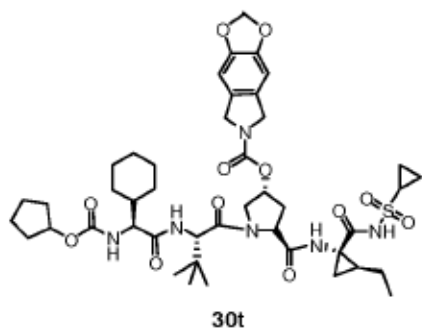
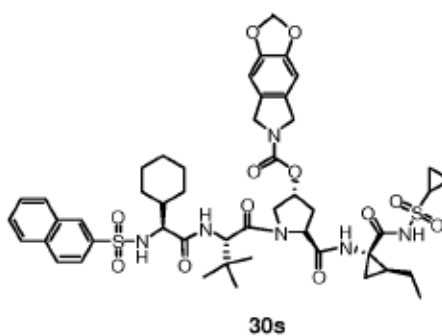
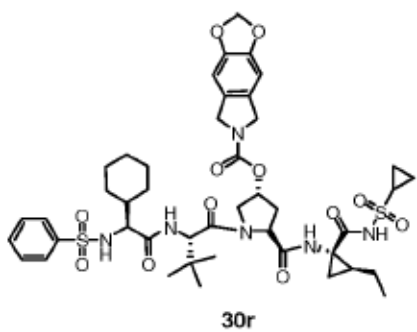
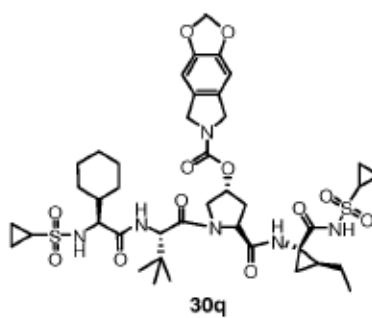
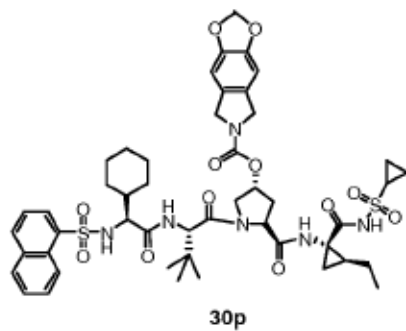
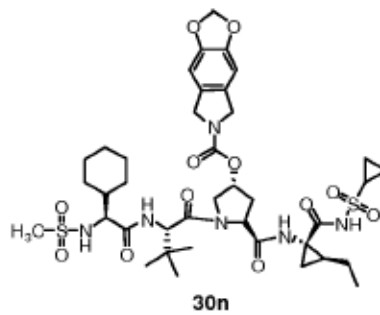
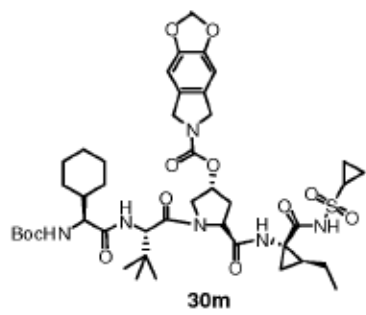
30h

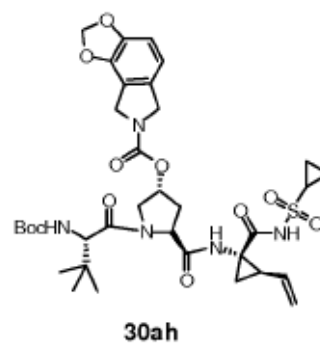
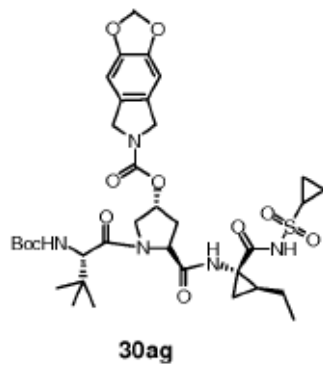
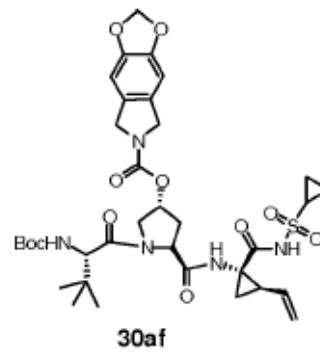
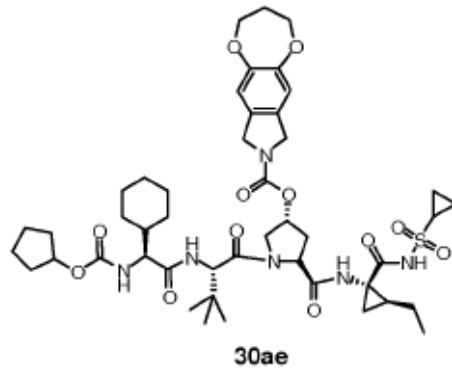
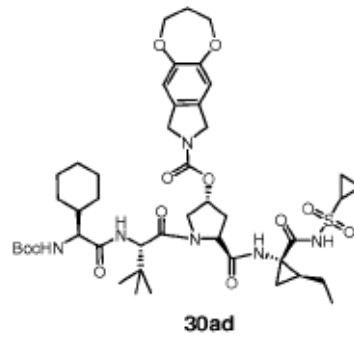
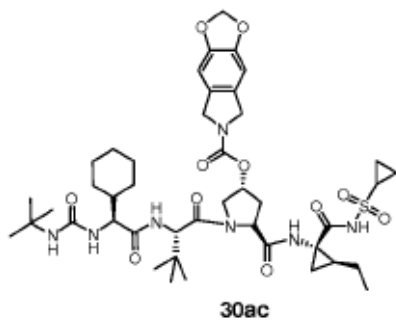
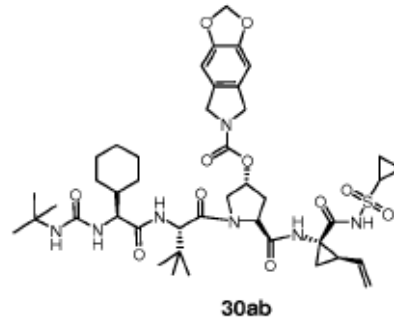
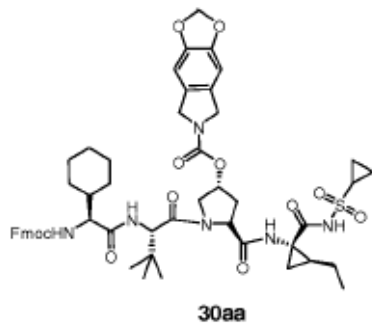
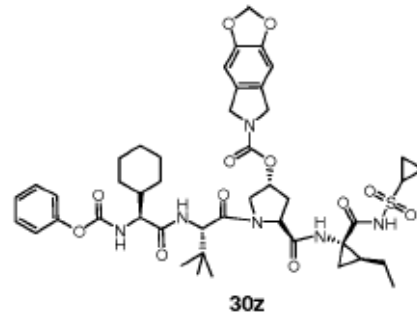
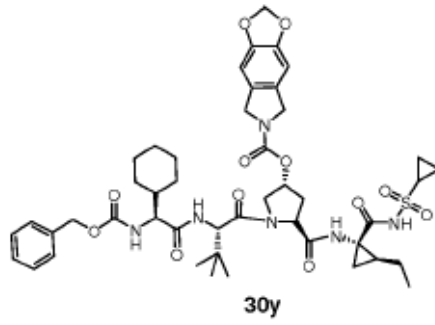


30j



30k





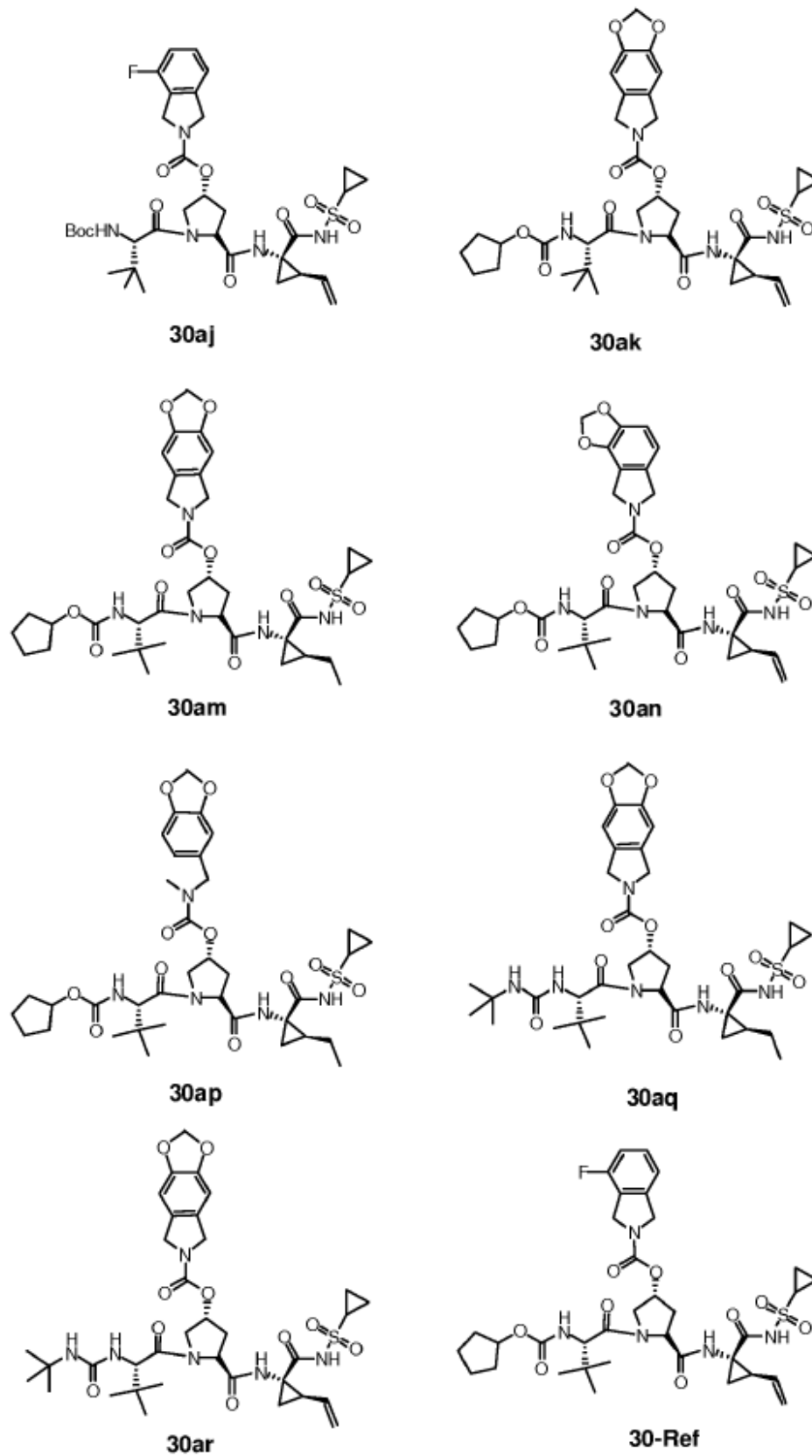
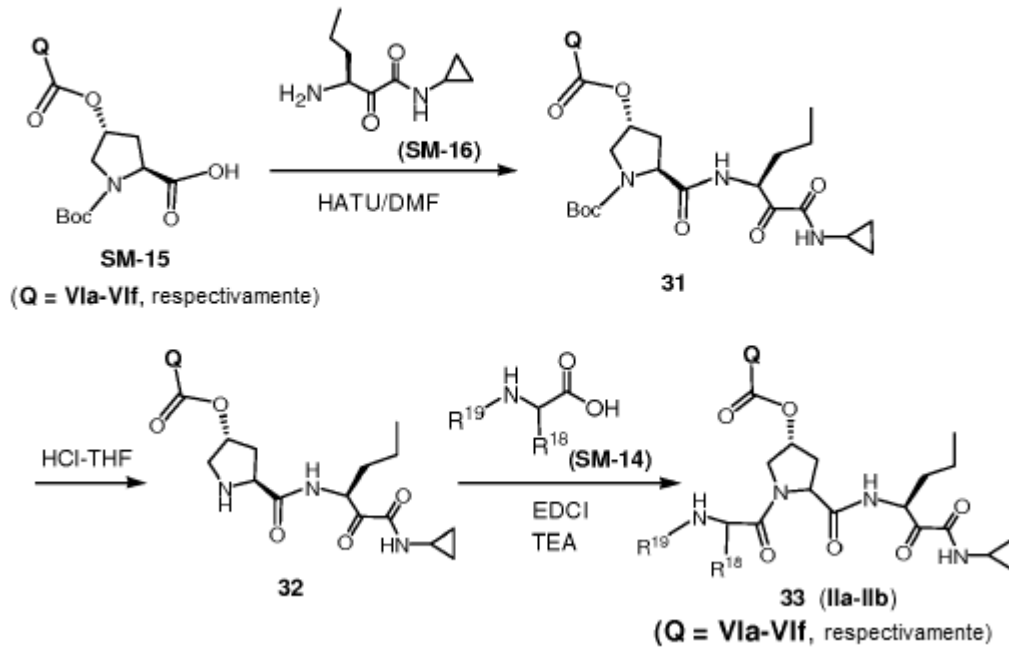


Figura 10: Estructura de los compuestos 30a-30ar y 30-Ref

Esquema 11:



5 En el esquema 11 anterior, en presencia del reactivo de acoplamiento HATU en DMF, se hizo reaccionar un ácido SM-15 con otro reactivo de amina SM-16 para formar un producto amida 31 por amidación, seguido por eliminación del grupo protector Boc con solución de HCl-THF para obtener un producto de amina 32. Finalmente, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI o HATU, el intermedio de amina 32 reaccionó con diversos ácidos carboxílicos SM-14, respectivamente para formar diferentes tipos de nuevos compuestos lineales Ila-Ilb (33a-33d) basados en poliheterocíclicos como se muestra en la siguiente figura 11, en la que R^{20} y R^{21} cada uno es hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , R^{22} es un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilsulfonamida C_1-C_6 o cicloalquilsulfonamido C_3-C_6 .

10

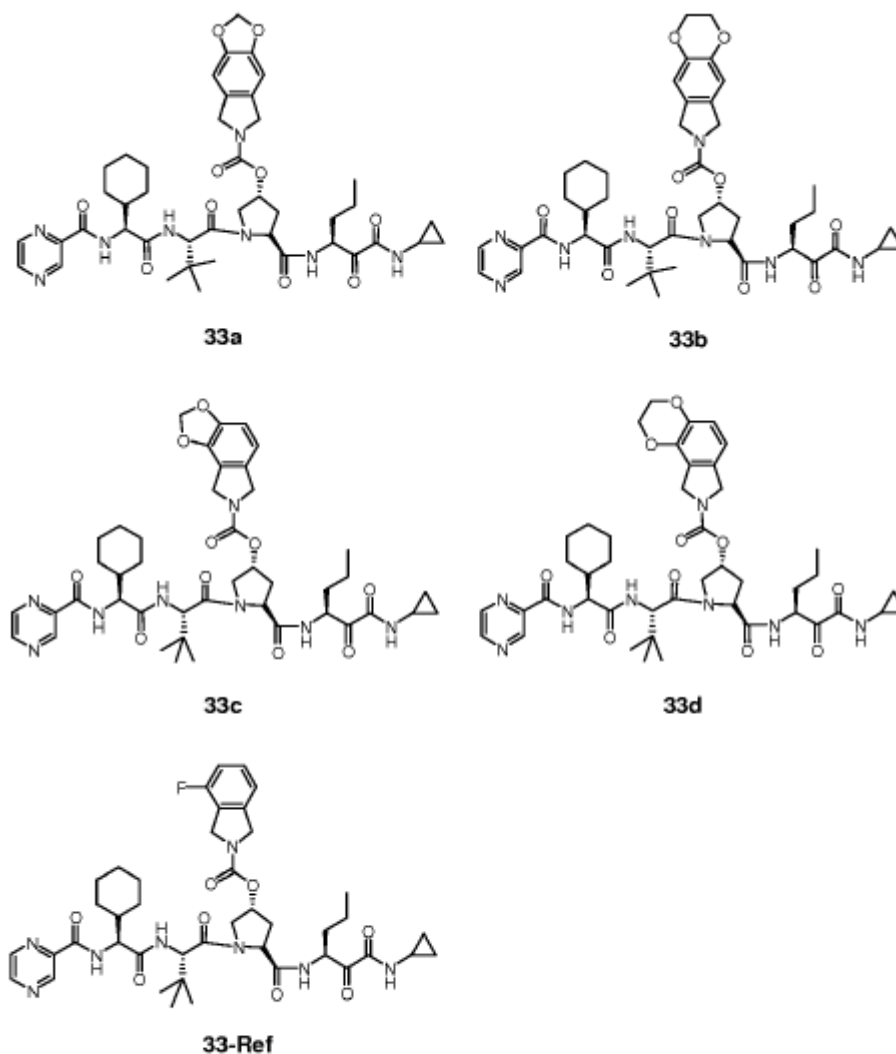


Figura 11: Estructura de los compuestos 33a-33d y 33-Ref

Existen más compuestos basados en poliheterocíclicos descritos en esta invención que se pueden preparar usando otros materiales de partida apropiados a través de las vías de síntesis anteriores u otros procedimientos desarrollados según se informan de diferentes referencias. Los métodos descritos en los esquemas 1-11 anteriores también pueden incluir adicionalmente etapas, ya sea antes o después de las etapas descritas específicamente en este documento, para adicionar o eliminar grupos protectores apropiados con el fin de permitir finalmente la síntesis de los compuestos de esta invención. Además, pueden llevarse a cabo diversas etapas de síntesis en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados.

- 5
- 10
- 15
- Las transformaciones químicas de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos aplicables en esta invención son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y posteriores ediciones de los mismos.

Los compuestos mencionados en este documento pueden contener un doble enlace no aromático y uno o más centros asimétricos. De este modo, pueden ocurrir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas, tautómeros y formas isómeras cis- o trans, y/o hidratos. Se contemplan todas estas formas isoméricas.

Hasta ahora, no existe ningún modelo animal eficaz para que los científicos evalúen la eficacia de nuevos compuestos para inhibir la proteasa NS3 del HCV. Los compuestos descritos anteriormente en la presente invención

pueden ser seleccionados preliminarmente evaluando los resultados de IC₅₀ y/o EC₅₀ para su actividad y eficacia en el tratamiento de la infección por HCV mediante un ensayo in vitro y/o in vivo como sigue, y luego tienen algunos inhibidores altamente potentes del HCV seleccionados para otros estudios de PK y toxicidad antes del ensayo clínico durante el desarrollo de nuevos fármacos. Otros métodos también serán evidentes para los científicos en los productos farmacéuticos.

Ensayo de proteasa NS3-4A de HCV in vitro. El ensayo se realizó en solución reguladora A que contenía NaCl 30 mM, CaCl₂ 5 mM, DTT 10 mM, Tris 50 mM (pH 7.8), usando el péptido fluorescente Ac-Asp-Glu-Asp(EDANS)-Glu-Glu-Abu-Ψ-[COO]-Ala-Ser-Lys (DAB-CYL)-NH₂ (FRET-S) (AnaSpec, EE. UU.) como sustrato. En resumen, se adicionaron 140 μL de solución reguladora A, 20 μL de compuestos disueltos en solución reguladora A con diferentes concentraciones y 20 μL de proteasa NS3-4A de HCV diluida en solución reguladora A en placas de 96 pozos respectivamente y bien mezclados. La reacción se inició con la adición de 20 μL de FRET-S. Las reacciones se controlaron continuamente a 37°C usando un BMG Polarstar Galaxy (MTX Lab Systems, Inc. USA), con filtros de excitación y emisión de 355 nm y 520 nm, respectivamente. Se calculó la concentración inhibidora del 50% (IC₅₀) con los métodos de Reed & Muench.

Ensayo antiviral: Los ensayos antivirales se llevaron a cabo en placas de 96 pozos de fondo claro y paredes negras. Las células replicadoras indicadoras de luciferasa Renilla se sembraron a una densidad de 7X10³ células/pozo en 100 μl de cultivo DMEM completo sin antibióticos de selección. Se prepararon ocho diluciones dobles en serie de los compuestos en DMEM completo y se adicionaron a los pozos apropiados, produciendo concentraciones finales en 200 μl de cultivo DMEM completo. Después de 3 días de incubación, las células se incubaron con 100 μl de cultivo fresco que contenía el sustrato de células vivas EnduRen™ (Promega) a concentraciones finales de 60 μM a 37°C en CO₂ al 5% durante 2 horas en la oscuridad. Luego la luminiscencia se midió a continuación utilizando un lector de microplacas EnVision (Perkin-Elmer). Los datos se normalizaron a porcentaje del control, y los valores de concentración efectiva del 50% (EC₅₀) se calcularon usando el método de Reed-Muench.

Estudio de toxicidad aguda (MTD): Materiales y métodos para el estudio de MTD son los siguientes:

Animales: ratones de 320 KM, Número de Certificado: 2007000510144, machos y hembras fueron por la mitad, 40 ratas Wistar, número de certificado: 2007000510555, hombres y mujeres fueron por la mitad. Los animales fueron adquiridos a SLAC Laboratory Animal Limited Co., Alimentación: El pienso de reproducción de radiación, especial para ratas y ratones, fue comprado a SLAC Laboratory Animal Limited Co.

Grupo de pruebas: Los animales fueron alimentados libremente para adaptación durante más de una semana. Las ratas sanas, el peso corporal entre 170-190g, fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos, 5 machos y 5 hembras en cada grupo. Los ratones sanos, peso corporal entre 18-20g, se dividieron aleatoriamente en 22 grupos, 5 machos y 5 hembras en cada grupo.

Método de administración: En ratas, el peso del compuesto 21.00 g, número de serie 1-3, respectivamente, adicionando 0.7% de solución de carboximetil celulosa sódica 30.00 g, máquina de homogeneización a alta velocidad 15000 RPM, mezcla de 10 min, las ratas se alimentaron una vez, dosis oral 10000 mg/kg. En ratones, el peso del compuesto 2.00 g, número de serie 4-25, respectivamente, adicionando solución de carboximetilcelulosa de sodio al 0.7% 8.00 g, máquina de homogeneización a alta velocidad 10000 RPM, mezcla de 10 min, los ratones fueron alimentados una vez, dosis oral 10000 mg/kg.

Observación clínica: Se observaron animales cada hora después de la administración en el primer día, y observación de comportamiento diaria continua durante una semana. A los animales muertos se les realizó la autopsia, la patología macroscópica de los órganos fue observada y registrada.

Evaluación de la toxicidad: La toxicidad se evaluó por mortalidad animal, signos de comportamiento clínico y otros.

Entre todos los compuestos poliheterocíclicos sintetizados 11a-11p, 12a-12u, 15a-15b, y 16a-16c, 30a-30ar, 33a-33d y algunos compuestos de referencia 12-Ref, 21-Ref, 27-Ref, los resultados de la prueba de inhibición de proteasa de HCV (HCV NS3-4A) se enumeran en la tabla 1; donde el alcance de la actividad potente (IC₅₀): ≥ 200nM marcado con "A", activo en el intervalo de 30-200nM marcado con "B", rango activo ≤ 30nM marcado con "C".

Tabla 1: Actividad de nuevos compuestos basados en poliheterocíclicos para inhibir la proteasa NS3 del HCV

Entrada	Compuesto	IC ₅₀ NS3-NS4A
1	11a	A
2	11b	A
3	11c	A
5	12a	C
6	12b	C
9	12e	C

ES 2 644 804 T3

10	12f	C
16	12n	C
23	12-Ref	C
24	15a	C
25	15b	C
26	16a	C
27	16b	C
28	16c	C
29	21a	B
30	21b	B
31	21c	C
32	21d	B
33	21e	C
34	21f	B
35	27a	B
36	27b	B
37	27c	B
38	27-Ref	B
39	27-Ref-2	B
40	30a	C
41	30b	C
42	30c	C
43	30d	C
44	30e	C
45	30f	C
46	30g	C
47	30h	C
48	30j	C
49	30k	C
50	30m	C
51	30n	C
52	30p	C
53	30r	C
54	30s	C
55	30t	C
51	30v	C
52	30w	C
53	30x	C
54	30y	C
55	30z	C
56	30aa	C
57	30ab	C
58	30ac	C
59	30ad	B
60	30ae	B
61	30af	C
62	30ag	C
63	30ah	C
64	30aj	C
65	30ak	C
66	30am	C
67	30an	C
68	30ap	C
69	30aq	C
70	30ar	C
71	30-Ref	C
72	33a	B
73	33b	B
74	33c	B
75	33d	A
76	33-Ref	B

Los potentes resultados de cribado en la tabla 1 muestran que: (1) los compuestos macrocíclicos basados en poliheterocíclicos (por ejemplo, 12a-12u) que contienen ciclopropilsulfonamida e isopropilsulfonamida tienen mucho mejor actividad de inhibición de HCV que los productos de ácido carboxílico basados en poliheterocíclicos (por ejemplo, 11a-11m) que no tienen grupo ciclopropilsulfonamida o isopropilsulfonamida incorporado por amidación, (2) en general, los compuestos macrocíclicos basados en poliheterociclo Ia-Ib (por ejemplo, 12a-12u) tienen una eficacia y una actividad biológica mejores que los compuestos lineales IIa- IIb basados en poliheterocíclicos (por ejemplo, 30a-30ar y 33a-33d), y (3) varios de los nuevos compuestos de sulfonamida macrocíclicos Ia-Ib basados en poliheterocíclicos (por ejemplo, 12a-12d, 12q-12u) son altamente efectivos (EC_{50} : 0.001-1.0 μ M) como inhibidores del HCV, y muchos de los nuevos inhibidores del HCV basados en poliheterocíclicos tienen excelentes actividades biológicas para inhibir el HCV en comparación con algunos inhibidores del HCV ya mencionados en las Fases II y III clínicas, tales como InterMune (TTMN-191, 12Ref)-Roche, y Merck MK-7009.

En general, se han evaluado todos los nuevos compuestos basados en poliheterocíclicos preparados para determinar su potencia y eficacia in vitro y/o in vivo, y hay dos nuevas clases de compuestos basados en poliheterocíclicos que se encuentran altamente efectivos para inhibir el HCV. Además, la presente invención explora la relación de visión entre las estructuras de los nuevos compuestos poliheterocíclicos y la eficacia de la inhibición del HCV, que proporciona una pista valiosa para desarrollar un potencial eficaz de inhibidores del HCV entre los nuevos compuestos poliheterocíclicos Ia-Ib y IIa-IIb desarrollados.

Las abreviaturas de materiales químicos, reactivos y solventes relacionados con la presente invención se enumeran de la siguiente manera:

- SM4: Éster metílico de N-Boc-trans-4-hidroxi-L-prolina
- SM5: Ácido Boc-L-2-amino-8-azelaico
- SM6: (1R, 2S)-1-amino-2-ciclopropil-metil-vinilo
- AIBN: azobisisobutironitrilo
- (Boc) 2O: carbonato de di-tert-butilo
- CDI: N, N'- carbonildiimidazol imidazol
- DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- EDCI: clorhidrato de N-etil-N-(3-dimetil aminopropil) carbodiimida
- HATU: hexafluoruro de 2-(7-benzotriazol azo)-N, N, N', N'- tetrametil urea fosfato
- NBS: N-bromosuccinimida
- DMAP: 4-dimetilaminopiridina
- DIEA: N, N-diisopropil etilamina
- SOC12: cloruro de tionilo
- Pd/C: paladio de carbono
- HMTA: hexametilentetramina
- HOAc: ácido acético
- HBr: ácido bromhídrico
- HCl: ácido clorhídrico
- TFA: ácido trifluoroacético
- TsOH: p-toluenosulfonato
- NaOH: hidróxido de sodio
- ACN: acetonitrilo

DCM: diclorometano

DCE: dicloroetano

5 DMF: N, N-dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetilo

Et₂O: éter dietílico

10 EA: acetato de etilo

PE: éter de petróleo

15 THF: tetrahidrofurano

TBME: tert-butil metil éter

20 Ejemplos

General: Los espectros de infrarrojos (IR) se registraron en un espectrofotómetro AVATAR™ 360 E.S.P™ de Transformada de Fourier (Unidad: cm^{-1}). Las bandas se caracterizan por ser anchas (br), fuertes (s), medianas (m) y débiles (w). Los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro Varian-400 (400 MHz). Los cambios químicos se informan en ppm a partir de tetrametilsilano con la resonancia del solvente como patrón interno (CDCl₃: 7.26 ppm). Los datos se reportan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br = ancho, m = multiplete), constantes de acoplamiento (Hz), integración y asignación. Los espectros de ¹⁹F y ³¹P RMN se registraron en un espectrómetro Varian-400 (400 MHz) y Varian-500 (500 MHz). Los desplazamientos químicos de las resonancias de fluoro se determinaron con respecto al ácido trifluoroacético como estándar externo (CF₃CO₂H: 0.00 ppm) y se determinaron los desplazamientos químicos de las resonancias de fósforo con relación al ácido fosfórico como estándar externo (H₃PO₄: 0.00 ppm). Los espectros de masas se obtuvieron en Thermo Finnigan LCQ Advantage. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevaron a cabo en utensilios de vidrio secados al horno (135°C) y utensilios de vidrio secados con llama con técnicas de línea de vacío bajo una atmósfera inerte de Ar seco. Se destilaron THF y Et₂O desde un matraz seco de metal sódico, se destilaron DCM, pentano y hexanos a partir de hidruro de calcio. La mayoría de los productos químicos se obtuvieron de fuentes comerciales o se ordenaron por síntesis de contrato de Zannan SciTech Co., Ltd. en China. Los procedimientos generales, para la preparación de diferentes intermedios poliheterocíclicos y productos (Ia-Ib y IIa-IIb) se describen en los siguientes ejemplos, respectivamente.

40 Ejemplo 1

Síntesis del compuesto VIa:

45 Se adicionaron SM-1 (12.2g, 0.5mol) y 100mL de DCM en un matraz de reacción de 250mL, luego se adicionaron NaOH (5g) y DMSO (50mL) y se calentaron a 100 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, luego se secó y se concentró, finalmente se purificó por cromatografía en columna con sílica gel para obtener el producto cristalizado 1-1 (7.7g), rendimiento 61%. ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 253.1, encontrado 253.2.

50 Se disolvió el producto 1-1 (5.0g, 0.2mol) en etanol, se adicionó catalizador Pd/C (0.5g) bajo presión de hidrógeno (0.6MPa). Cuando se completó la reacción, la mezcla se filtró y lavó con etanol, luego el filtrado se concentró para ofrecer el producto en bruto (3.0g). Después de purificar por columna instantánea, se obtuvo el producto deseado VIa (2.5g) con una pureza superior al 99%, rendimiento 76%. Rendimiento total para dos etapas: 46%.

55 ¹H-RMN para el producto VIa (CDCl₃, 500MHz): δ 6.71(s, 2H), 5.91(s, 2H), 4.20(s, 2H), 4.15(s, 2H), 2.22(s, 1H, NH). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 164.1, encontrado 164.2.

Ejemplo 2

Síntesis del compuesto VIb:

60 Se adicionaron (12g, 0.5mol) y 30mL de DCE a un matraz de reacción de 250mL, luego NaOH (5g) y DMSO (50mL) y se calentaron a 100 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, luego se secó y se concentró. Después de purificar por columna instantánea, se obtuvo el producto deseado 1-2 (9.4g), rendimiento 71%. ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 268.1, encontrado 268.2.

El producto de 2-1 (5.0g) se disolvió en etanol, se adicionó Pd/C (0.5g) con presión de hidrógeno (0.6MPa). Cuando se completó la reacción, la mezcla se filtró y lavó con etanol, el filtrado se concentró para dar el producto en bruto (3.0g). Después de purificar por columna instantánea, se obtuvo el producto deseado VIb (2.9g). Rendimiento total para dos etapas: 61%.

5 $^1\text{H-RMN}$ para el producto VIb (CDCl_3 , 500MHz): δ 6.77-6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72-6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.29-4.28 (m, 2H), 4.27-4.26 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.27 (s, 1H, NH). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z calculado 178.1, encontrado 178.2.

10 Ejemplo 3

Síntesis del complejo Ru VIc:

15 Se adicionaron SM-1 (12g, 0.5mol) y $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ (20mL) a un matraz de reacción de 250mL, luego se adicionaron NaOH (5g) y DMSO (50mL) y se calentaron a 100 °C. La condición de reacción fue la misma que se hizo en el ejemplo 2. Después de la ciclación y purificación, se obtuvo el producto deseado VIc. Rendimiento total para dos etapas: 47%.

20 $^1\text{H-RMN}$ para el producto VIc (CDCl_3 , 500MHz): δ 10.09 (s, 2H), 6.96-6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92-6.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.40-4.39 (m, 4H), 4.20-4.17 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.13-4.11 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H). ESI-MS [$\text{M}+\text{H}^+$]: m/z calculado 192.1, encontrado 192.1.

Ejemplo 4 (no de acuerdo con la invención)

25 Síntesis del complejo Ru VIId:

30 Se adicionaron SM-2 (12g, 0.5mol) y $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ (20mL) a un matraz de reacción de 250mL, luego se adicionaron NaOH (5g) y DMSO (50mL) y se calentaron a 100 °C. La condición de reacción fue la misma que se hizo en el ejemplo 2. Después de la ciclación y purificación, se obtuvo el producto deseado VIc. Rendimiento total para dos etapas: 41%.

$^1\text{H-RMN}$ para el producto VIId (CDCl_3 , 500MHz): δ 6.86 (s, 2H), 4.30 (brs, 1H), 4.20 (s, 4H), 4.15-4.17 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H), 2.16-2.18 (m, 2H).. ESI-MS [$\text{M}+\text{H}^+$]: m/z calculado 192.1, encontrado 192.1.

35 Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto VIe

40 Se adicionaron SM-2 (12g, 0.5mol) y DCE (30mL) a un matraz de reacción de 250mL, luego se adicionaron NaOH (5g) y DMSO (50mL) y se calentaron a 100 °C. La condición de reacción fue la misma que se hizo en el ejemplo 2. Después de la ciclación y purificación por columna instantánea, se obtuvo el producto deseado VIe. Rendimiento total para dos etapas: 56%.

45 $^1\text{H-RMN}$ para el producto VIe (CDCl_3 , 500MHz): δ 6.74 (s, 2H), 4.23 (s, 4H), 4.13 (s, 4H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z calculado 178.1, encontrado 178.2.

Ejemplo 6 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto VIIf

50 Se adicionaron SM-2 (12g, 0.5mol) y DCM (100mL) a un matraz de reacción de 250mL, luego se adicionaron NaOH (5g) y DMSO(50mL) y se calentaron a 100 °C. La condición de reacción fue la misma que se hizo en el ejemplo 1. Después de la ciclación y purificación por columna instantánea, se obtuvo el producto deseado VIIf. Rendimiento total para dos etapas: 51%.

55 $^1\text{H-RMN}$ para el producto VIIf (CDCl_3 , 500MHz): δ 6.69 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.14 (s, 4H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z calculado 164.1, encontrado 164.2.

60 Ejemplo 7

Síntesis del compuesto 4a

Se disolvieron SM-4 (5.37g, 21.9 mmol) y CDI (14.2g, 87.5 mmol, 4eq.) en 100mL de diclorometano anhidro (DCM) y se agitó durante la noche, seguido de la adición de otro compuesto VIa (43.7 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La

mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 4a (5.2g), rendimiento 71%.

5 ^1H -RMN para el producto 4a (CDCl_3 , 500MHz): δ 6.78-6.80 (m, 1H), 6.69-6.75 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.67-4.70 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 4.60-4.63 (d, $J = 15$ Hz, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 3.66-3.78 (m, 5H), 2.48 (m, 1H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.48 (s, 4H), 1.45 (s, 5H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z calculado 435.2, encontrado 435.3.

Ejemplo 8

10 Síntesis del compuesto 4b:

Se disolvieron SM-4 (5.37g, 21.9 mmol) y CDI (14.2g, 87.5 mmol, 4eq.) en 100mL de diclorometano anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición de otro compuesto VIb (43.7 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 4b (6.1g), rendimiento 82%.

15 ^1H -RMN para el producto 4b (CDCl_3 , 500MHz): δ 6.81-6.84 (m, 1H), 6.68-6.75 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.39-4.48 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.63-3.79 (m, 5H), 2.47-2.49 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1.48 (s, 4H), 1.45 (s, 5H).

20 ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z calculado 449.2, encontrado 449.3.

Ejemplo 9

25 Síntesis del compuesto 4c:

Se disolvieron SM-4 (5.37g, 21.9 mmol) y CDI (14.2g, 87.5 mmol, 4eq.) en 100mL de diclorometano anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición de otro compuesto VIc (43.7 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 4c (6.1g), rendimiento 82%.

30 El producto 4c se confirmó por ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z calculado 449.2, encontrado 449.3.

Ejemplo 10 (no de acuerdo con la invención)

35 Síntesis del compuesto 4d:
Se disolvieron SM-4 (5.37g, 21.9 mmol) y CDI (14.2g, 87.5 mmol, 4eq.) en 100mL de diclorometano anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición de otro compuesto VI d (43.7 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 4d (6.1g), rendimiento 82%.

El producto 4d se confirmó por ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z calculado 449.2, encontrado 449.3.

45 Ejemplo 11 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 4e

50 Se disolvieron SM-4 (5.37g, 21.9 mmol) y CDI (14.2g, 87.5 mmol, 4eq.) en 100mL de diclorometano anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición de otro compuesto VIe (43.7 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 4e (5.7g), rendimiento 75%.

55 ^1H -RMN para el producto 4e (CDCl_3 , 500MHz): ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 6.77 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.37-4.48 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.64-3.79 (m, 5H), 2.47 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.48 (s, 4H), 1.44 (s, 5H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z calculado 449.2, encontrado 449.3.

Ejemplo 12 (no de acuerdo con la invención)

60 Síntesis del compuesto 4f

Se disolvieron SM-4 (5.37g, 21.9 mmol) y CDI (14.2g, 87.5 mmol, 4eq.) en 100mL de diclorometano anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición de otro compuesto VI f (43.7 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 4f (5.9g), rendimiento 74%.

65

¹H-RMN para el producto 4f (CDCl₃, 500MHz): ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 6.71 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 5H), 2.47 (m, 1H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.47 (s, 4H), 1.44 (s, 5H)

5 ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 435.2, encontrado 435.3.

Ejemplo 13

Síntesis del compuesto 6a

10 El producto de 4a (2g, 4.9 mmol) se disolvió en 40mL del solvente HCl/Et₂O 4N y se agitó a 30 °C hasta la desprotección completa de Boc para dar el producto 5a.

15 El 5a concentrado se disolvió en 50 mL de DMF, se adicionaron el compuesto SM-5 (1.40g, 5.14 mmol, 1.05eq.) y HATU (2.05g, 5.39 mmol, 1.1eq.). Después de enfriar en un baño de hielo, durante 15 minutos, se adicionó gota a gota DIEA (2.53g, 19.6 mmol, 4eq.), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche hasta que se completó (controlada por HPLCELS). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2x100mL). La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, se secó y evaporó, finalmente se purificó por columna instantánea para obtener el producto deseado 6a (2.5g), rendimiento 87%, confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 588.3, encontrado 588.3.

Ejemplo 14

25 Síntesis del compuesto 7a

30 El producto de 6a (2.3g, 4.2 mmol) se disolvió en 30mL de THF, 15mL de metanol y 15mL de agua. Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (0.54g, 12.8 mmol, 3eq.) y se agitó durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 7a (2.1g), rendimiento >95%, confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 574.3, encontrado 574.4.

Ejemplo 15

Síntesis del compuesto 8

35 La materia prima SM-7 (6.5g, 18 mmol) se disolvió en solución de HCl/Et₂O (4M, 80mL) y se agitó a 30 °C hasta que se completó.

40 El producto des-Boc anterior se concentró y disolvió en 150mL de DMF. Se adicionaron el compuesto ácido (L)-N-Boc-2-amino-8-azelaico (SM-5, 5.2g, 19 mmol, 1.05 eq.) y HATU (7.6g, 20 mmol, 1.1eq.). Después de enfriar en un baño de hielo, durante 15 minutos, se adicionó gota a gota DIEA (9.5g, 76 mmol, 4eq.), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 8 (2.5g), rendimiento 87%.

45 ¹H-RMN para el producto 8 (CDCl₃, 500MHz): δ 7.73 (s, 1H), 5.70-5.79 (m, 2H), 5.27-5.31 (d, 1H, J = 17 Hz), 5.22-5.24 δ (d, 1H, J = 8 Hz), 5.11-5.13 (m, 1H), 4.93-5.01 (m, 2H), 4.68-4.71 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.54 (br, 1H), 4.36-4.37 (m, 1H), 3.94-3.97 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 3.65 (s, 3H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.39 (br, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.49-2.52 (m, 1H), 2.12-2.16 (m, 1H), 2.02-2.04 (m, 4H), 1.83-1.85 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 1H), 1.59-1.61 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.31-1.40 (m, 4H), confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 508.3, encontrado 508.5.

50

Ejemplo 16

Síntesis del compuesto 9a

55 Los dos métodos de síntesis de los compuestos 9a-9d como se muestra en el esquema 4 y 5.

60 Método I: Se disolvieron el producto 7a (2.0g, 4 mmol) y los reactivos de éster metílico ciclopropil aminoácido vinil sustituido SM-6 (1.3g, 4.2 mmol, 1.05eq.) y el reactivo de acoplamiento HATU (1.83g, 4.82 mmol, 1.1eq.) en 80mL de DMF. Después de enfriar en un baño de hielo, durante 15 minutos, se adicionó gota a gota DIEA (2.27g, 17.5 mmol, 4eq.), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, seguido de la adición del producto VIa (5.12 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 9a (2.4g), rendimiento 81%, confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 699.3, encontrado 699.4.

65 Método II: Se disolvieron el producto del anterior experimento 15 8 (1.3g, 2.56 mmol) y CDI (1.66g, 10.2 mmol, 4eq.) en 50mL de diclorometano anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando el HPLC-ELSD

muestra que la reacción se completó, se adicionó el producto del experimento 1 VIa (5.12 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 9a (1.4g), rendimiento 86%, confirmado por ESI-MS ($M+H^+$): m/z calculado 699.3, encontrado 699.4.

5

Ejemplo 17

Síntesis del compuesto 9b

La síntesis de los compuestos 9b adoptó el método II del esquema 5: se disolvieron el producto 8 (1.3g, 2.56 mmol) y CDI (1.66g, 10.2 mmol, 4eq.) en 50mL de diclorometano anhidro a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición del producto VIb (5.12 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 9b (1.6g), rendimiento 94%, confirmado por ESI-MS ($M+H^+$): m/z calculado 711.4, encontrado 711.5.

15

Ejemplo 18

Síntesis del compuesto 9c

La síntesis de los compuestos 9c adoptó el método II del esquema 5: se disolvieron el producto 8 (1.3g, 2.56 mmol) y CDI (1.66g, 10.2 mmol, 4eq.) en 50mL de diclorometano anhidro a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición del producto VIc (5.12 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 9c (1.3g), rendimiento 77%, confirmado por ESI-MS ($M+H^+$): m/z calculado 711.4, encontrado 711.5.

25

Ejemplo 19 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 9d

La síntesis de los compuestos 9d adoptó el método II del esquema 5: el producto 8 (1.3g, 2.56 mmol) y CDI (1.66g, 10.2 mmol, 4eq.) se disolvieron en 50mL de diclorometano anhidro a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición del producto VId (5.12 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 9d (1.3g), rendimiento 77%, confirmado por ESI-MS ($M+H^+$): m/z calculado 711.4, encontrado 711.5.

35

Ejemplo 20 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 9e

La síntesis de los compuestos 9e adoptó el método II del esquema 5: se disolvieron el producto del experimento mencionado anteriormente 9 8 (1.3g, 2.56 mmol) y CDI (1.66g, 10.2 mmol, 4eq.) en 50mL de diclorometano anhidro a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición del producto VIe (5.12 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 9e (1.4g), rendimiento 83%, y confirmado por ESI-MS ($M+H^+$): m/z calculado 711.4, encontrado 711.5.

45

Ejemplo 21 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 9f

La síntesis de los compuestos 9f adoptó el método II del esquema 5: se disolvieron el producto 8 (1.3g, 2.56 mmol) y CDI (1.66g, 10.2 mmol, 4eq.) en 50mL de diclorometano anhidro a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición del producto VI f (5.12 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 9f (1.3g), rendimiento 78%, y confirmado por ESI-MS ($M+H^+$): m/z calculado 697.3, encontrado 697.4.

55

Ejemplo 22 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 9-Ref

La síntesis de compuestos 9-Ref adoptó el método II del esquema 5: se disolvieron el producto 8 (1.3g, 2.56 mmol) y CDI (1.66g, 10.2 mmol, 4eq.) en 50mL de DCE anhidro a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición de otro compuesto SM-8 (43.7 mmol, 2eq.) hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 9-Ref (1.4g), rendimiento 81%.

65

1H -RMN para el producto 9-Ref ($CDCl_3$, 500MHz): δ 7.65-7.70 (d, 1H, J = 9 Hz), 6.96-7.07 (m, 2H), 5.72-5.78 (m, 2H), 5.40 (br, 1H), 5.28-5.31 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 5.12-5.14 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 5.07-5.09 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.93-

5.00 (m, 2H), 4.64-4.79 (m, 5H), 4.36-4.37 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.14-2.16 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.57-1.60 (m, 1H), 1.45-1.49 (m, 2H), 1.37-1.40 (m, 4H), 1.32 (s, 4H), 1.29 (s, 5H), y confirmado por espectrometría de masas, ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 691.3, encontrado 691.4.

5

Ejemplo 23

Síntesis del compuesto 10a

10 Bajo atmósfera de protección con argón, se disolvió el compuesto 9a (2.25 mmol) en 450mL de diclorometano anhidro, y se adicionó el catalizador Zhan-1B (RC-303, 74.4mg, 0.113 mmol, 0.05eq.). El matraz de reacción se agitó en un baño de aceite precalentado a 80 °C, durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 10a (1.2g), rendimiento 64%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 669.3, encontrado 669.4.

15

Ejemplo 24

Síntesis del compuesto 10b

20 Bajo atmósfera de protección con argón, se disolvió el compuesto 9b (2.25 mmol) en 450mL de diclorometano anhidro, y se adicionó el catalizador Zhan-1B (RC-303, 74.4mg, 0.113 mmol, 0.05eq.). El matraz de reacción se agitó en un baño de aceite precalentado a 80 °C, durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 10b (1.3g), rendimiento 67%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 683.3, encontrado 683.5.

25

Ejemplo 25

Síntesis del compuesto 10c

30 Bajo atmósfera de protección con argón, se disolvió el compuesto 9c (2.25 mmol) en 450mL de diclorometano anhidro, y se adicionó el catalizador Zhan-1B (RC-303, 74.4mg, 0.113 mmol, 0.05eq.). El matraz de reacción se agitó en un baño de aceite precalentado a 80 °C, durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 10c (1.2g), rendimiento 56%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 683.3, encontrado 683.5.

35

Ejemplo 26 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 10d

40 Bajo atmósfera de protección con argón, se disolvió el compuesto 9d (2.25 mmol) en 450mL de diclorometano anhidro, y se adicionó el catalizador Zhan-1B (RC-303, 74.4mg, 0.113 mmol, 0.05eq.). El matraz de reacción se agitó en un baño de aceite precalentado a 80 °C, durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 10d (1.3g), rendimiento 61%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 683.3, encontrado 683.5.

45

Ejemplo 27 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 10e

50 Bajo atmósfera de protección con argón, se disolvió el compuesto 9e (2.25 mmol) en 450mL de diclorometano anhidro, y se adicionó el catalizador Zhan-1B (RC-303, 74.4mg, 0.113 mmol, 0.05eq.). El matraz de reacción se agitó en un baño de aceite precalentado a 80 °C, durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 10e (1.1g), rendimiento 51%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 683.3, encontrado 683.5.

55

Ejemplo 28 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 10f

60 Bajo atmósfera de protección con argón, se disolvió el compuesto 9f (2.25 mmol) en 450mL de diclorometano anhidro, y se adicionó el catalizador Zhan-1B (RC-303, 74.4mg, 0.113 mmol, 0.05eq.). El matraz de reacción se agitó en un baño de aceite precalentado a 80 °C, durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 10f (0.9g), rendimiento 47%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 669.3, encontrado 669.4.

65

Ejemplo 29 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 10-Ref

5 Bajo atmósfera de protección con argón, se disolvió el compuesto 9-Ref (2.25 mmol) en 450mL de diclorometano anhidro, y se adicionó el catalizador Zhan-1B (RC-303, 74.4mg, 0.113 mmol, 0.05eq.). El matraz de reacción se agitó en un baño de aceite precalentado a 80 °C, durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 10-Ref (1.4g), rendimiento 71%.

10 ¹H-RMN para el producto 10-Ref (CDCl₃, 500MHz): δ 6.96-7.07 (m, 3H), 5.53-5.55 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.23-5.28 (m, 2H), 4.69-4.84 (m, 5H), 4.49 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.82-2.85 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.16-2.19 (m, 3H), 1.85-1.88 (m, 2H), 1.56-1.73 (m, 3H), 1.38-1.43 (m, 4H), 1.35 (s, 4H), 1.34 (s, 5H), y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 643.3, encontrado 643.5.

15 Ejemplo 30

Síntesis del compuesto 11a

20 Se disolvió el compuesto 10a (0.6 mmol) en 30mL de THF, 15mL de metanol y 15mL de agua. Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (122.9mg, 2.93 mmol, 5eq.) y se agitó durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 11a (466mg), rendimiento >95%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 655.3, encontrado 655.3.

Ejemplo 31

25 Síntesis del compuesto 11b

30 Se disolvió el compuesto 10b (0.6 mmol) en 30mL de THF, 15mL de metanol y 15mL de agua. Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (122.9mg, 2.93 mmol, 5eq.) y se agitó durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 11b (439mg), rendimiento >95%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 669.3, encontrado 669.3.

Ejemplo 32

35 Síntesis del compuesto 11c

40 Se disolvió el compuesto 10c (0.6 mmol) en 30mL de THF, 15mL de metanol y 15mL de agua. Se adicionó el hidróxido de litio monohidrato (122.9mg, 2.93 mmol, 5eq.) y se agitó durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 11c (453mg), rendimiento >95%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 673.3, encontrado 673.3.

Ejemplo 33 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 11d

45 Se disolvió el compuesto 10d (0.6 mmol) en 30mL de THF, 15mL de metanol y 15mL de agua. Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (122.9mg, 2.93 mmol, 5eq.) y se agitó durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 11d (457mg), rendimiento >95%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 673.3, encontrado 673.3.

50 Ejemplo 34 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 11e

55 Se disolvió el compuesto 10e (0.6 mmol) en 30mL de THF, 15mL de metanol y 15mL de agua. Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (122.9mg, 2.93 mmol, 5eq.) y se agitó durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 11e (418mg), rendimiento 85%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 669.3, encontrado 669.3.

60 Ejemplo 35 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 11f

65 Se disolvió el compuesto 10f (0.6 mmol) en 30mL de THF, 15mL de metanol y 15mL de agua. Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (122.9mg, 2.93 mmol, 5eq.) y se agitó durante la noche hasta que se completó. La mezcla de

reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 11f (453mg), rendimiento >95%, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 655.3, encontrado 655.4.

Ejemplo 36 (no de acuerdo con la invención)

5

Síntesis del compuesto 11j

Se suspendió el compuesto 10e (0.55g, 0.81 mmol) en 10mL de solvente HCl 4N/éter, se agitó durante 2 h y se concentró. Se adicionaron 10mL de DCM y trietilamina (0.82g, 8 mmol) y se enfrió a 0-5 °C. La materia prima cloruro de sulfonilo (0.29g, 1.6 mmol) se adicionó lentamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea, y el producto 13j (0.43g, rendimiento: 73%).

Se adicionó el compuesto 13j (0.4g) a la mezcla solvente de NaOH (120mg, 3 mmol), 10mL de metanol y 0.5mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C, durante 5 hr hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 11j (0.31g, rendimiento: 80%).

¹H-RMN para el producto 11j (CDCl₃, 500MHz): δ 7.30 (s, 1H); 6.76 (s, 1H); 6.68 (s, 1H); 5.69 (q, J = 8.0Hz, 1H); 5.48 (s, 1H); 5.15 (t, J = 8.0Hz, 1H); 4.63-4.48 (m, 5H); 4.24 (s, 4H); 4.23-4.14 (m, 2H); 3.86 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.07-2.91 (m, 2H); 2.57 (m, 1H); 2.44 (m, 1H); 2.36-2.22 (br, 4H); 2.04 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.64-1.55 (br, 3H); 1.46-1.29 (br, 4H); 1.24-1.20 (br, 2H), y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 673.2, encontrado 673.3.

Ejemplo 37 (no de acuerdo con la invención)

25

Síntesis del compuesto 11k

La síntesis del compuesto 11k fue la misma que 11j.

Se suspendió el compuesto 10f (0.55g, 0.81 mmol) en 10mL de solvente HCl/éter 4N, se agitó, durante 2 h y se concentró. Se adicionaron 10mL de DCM y trietilamina (0.82g, 8 mmol) y se enfrió a 0-5 °C. La materia prima cloruro de sulfonilo (0.29g, 1.6 mmol) se adicionó lentamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea, y el producto 13k (0.48g, rendimiento: 91%).

35

Se adicionó el compuesto 13k (0.4g) a la mezcla solvente de NaOH (120mg, 3 mmol), 10mL de metanol y 0.5mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C, durante 5 hr hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 11k (0.30g, rendimiento: 78%).

¹H-RMN para el producto 11k (CDCl₃, 500MHz): δ 7.32 (s, 1H); 6.71 (s, 1H); 6.63 (s, 1H); 5.96 (s, 2H); 5.69 (q, J = 8.0Hz, 1H); 5.48 (s, 1H); 5.15 (t, J = 8.0Hz, 1H); 4.64-4.49 (m, 5H); 4.23-4.15 (m, 2H); 3.89 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.09-2.89 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 2.48 (m, 1H); 2.39-2.26 (br, 4H); 2.08 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.69-1.54 (br, 3H); 1.46-1.29 (br, 4H); 1.26-1.20 (br, 2H) y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 659.2, encontrado 659.3.

45

Ejemplo 38 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 11m

La síntesis del compuesto 11m fue la misma que 11j.

Se suspendió el compuesto 10-Ref (0.55g, 0.81 mmol) en 10mL de solvente HCl/éter 4N, se agitó, durante 2 h y se concentró. Se adicionaron 10mL de DCM y trietilamina (0.82g, 8mmol) y se enfrió a 0-5 °C. La materia prima cloruro de sulfonilo (0.29g, 1.6 mmol) se adicionó lentamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea, y el producto 13m (0.35g, rendimiento: 65%).

Se adicionó el compuesto 13m (0.3g) a la mezcla solvente de NaOH (120mg, 3 mmol), 10mL de metanol y 0.5mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C, durante 5 hr hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 11m (0.21g, rendimiento: 76%).

¹H-RMN para el producto 11m (CDCl₃, 500MHz): δ 7.25 (m, 1H); 7.06-6.95 (m, 2H); 5.71 (q, J = 8.0Hz, 1H); 5.49 (s, 1H); 5.32 (s, 1H); 5.14 (t, J = 8.0Hz, 1H); 4.80-4.4.61 (m, 5H); 4.31 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.72 (q, J = 5.6Hz, 1H); 3.40 (q, J = 5.6Hz, 1H); 3.02 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.61 (br, 1H); 2.52 -2.41 (br, 2H); 2.33-2.24 (br, 3H); 2.06 (br, 1H); 1.93 (br, 1H); 1.83 (br, 1H); 1.63-1.54 (br, 3H); 1.42-1.22 (br, 6H) y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 633.2, encontrado 633.3.

65

Ejemplo 39 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 11-Ref

5 La síntesis del compuesto 11-Ref fue la misma que 11a.

10 Se disolvió el compuesto 10-Ref (0.6 mmol) en 30mL de THF, 15mL de metanol y 15mL de agua. Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (122.9mg, 2.93 mmol, 5eq.) y se agitó durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 11-Ref (438mg), rendimiento >95%.

15 ¹H-RMN para el producto 11-Ref (CDCl₃, 500MHz): δ 7.16 (m, 1H), 6.96-7.07 (m, 2H), 5.63-5.64 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.20-5.28 (m, 2H), 4.68-4.78 (m, 5H), 4.34-4.40 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 1.40-1.45 (m, 5H), 1.32 (s, 4H), 1.30 (s, 5H) y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 629.3, encontrado 629.4.

Ejemplo 40

Síntesis del compuesto 12a

20 Se disolvió el compuesto 11a (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

25 La mezcla sólida obtenida anterior se disolvió en 10mL de DCE anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.36 mmol, R = ciclopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12a (56mg; Rendimiento: 58%).

30 ¹H-RMN para el producto 12a (CDCl₃, 500MHz): δ 10.29-10.30 (d, 1H), 6.97-7.02 (d, 2H), 6.60-6.78 (m, 2H), 5.98-5.99 (m, 2H), 5.70-5.73 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.98-5.08 (m, 2H), 4.56-4.70 (m, 5H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.21-4.23 (m, 1H), 3.84-3.86 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.46-2.48 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 1.89-1.95 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 6H), 1.36-1.39 (m, 2H), 1.29 (s, 4H), 1.25 (s, 5H), 1.08-1.16 (m, 2H), 0.90-0.95 (m, 1H); y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 758.3, encontrado 758.4.

35 Ejemplo 41

Síntesis del compuesto 12b

40 Se disolvió el compuesto 11b (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

45 La mezcla sólida obtenida se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.36 mmol, R = ciclopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12b (53mg; Rendimiento: 51%).

50 ¹H-RMN para el producto 12b (CDCl₃, 500MHz): δ 10.25-10.25 (d, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.58-6.60 (m, 1H), 5.68-5.74 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.98-5.06 (m, 2H), 4.64-4.68 (m, 2H), 4.52-4.60 (m, 3H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 5H), 3.82-3.84 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 2H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 3H), 1.36-1.56 (m, 8H), 1.23-1.29 (m, 9H), 0.93-1.06 (m, 2H), 0.89-0.93 (m, 1H); y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 772.3, encontrado 773.4.

55 Ejemplo 42 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 12c

60 Se disolvió el compuesto 11e (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

65 La mezcla sólida obtenida se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.36 mmol, R = ciclopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12c (47mg; Rendimiento: 42%).

¹H-RMN para el producto 12c (CDCl₃, 500MHz): δ 10.27 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.72-5.73 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.53-4.56 (m, 3H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.25 (m, 5H), 3.84-3.86 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 3H), 2.27-2.29 (m, 1H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.47 (m, 5H), 1.38 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.11 (m, 2H), 0.91 (m, 1H); y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 772.3, encontrado 773.4.

Ejemplo 43 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 12d

Se disolvió el compuesto 11f (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

La mezcla sólida obtenida se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.36 mmol, R = ciclopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12d (65mg; Rendimiento: 67%).

¹H-RMN para el producto 12d (CDCl₃, 500MHz): δ 10.24 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.70-5.76 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.53-4.57 (m, 3H), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.51-2.57 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.59-1.65 (m, 2H), 1.48 (m, 5H), 1.38 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.12 (m, 2H), 0.92 (m, 1H).
ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 758.3, encontrado 758.5.

Ejemplo 44

Síntesis del compuesto 12e

Se disolvió el compuesto 11a (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

La mezcla sólida obtenida se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.363 mmol, R = isopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12e (53mg; Rendimiento: 49%).

¹H-RMN para el producto 12e (CDCl₃, 500MHz): δ 9.91-9.93 (d, 1H), 6.72-6.83 (m, 3H), 5.95-5.99 (m, 2H), 5.72-5.73 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 2H), 4.57-4.71 (m, 5H), 4.40-4.42 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.83-3.85 (d, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.46-2.48 (m, 1H), 2.27-2.30 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 3H), 1.42-1.46 (m, 6H), 1.32-1.37 (m, 4H), 1.24-1.28 (d, 9H), 0.89-0.91 (m, 3H).

ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 760.3, encontrado 760.4.

Ejemplo 45

Síntesis del compuesto 12f

Se disolvió el compuesto 11b (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

La mezcla sólida obtenida se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.363 mmol, R = isopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12f (50mg; Rendimiento: 46%).

¹H-RMN para el producto 12f (CDCl₃, 500MHz): δ 9.94 (s, 1H), 6.73-6.78 (m, 2H), 6.59-6.73 (m, 1H), 5.69-5.75 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 2H), 4.63-4.67 (m, 2H), 4.42-4.53 (m, 3H), 4.29-4.38 (m, 1H), 4.25-4.29 (m, 5H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.28-2.30 (m, 1H), 1.96-2.00 (m, 1H), 1.69-1.93 (m, 3H), 1.42-1.47 (m, 6H), 1.32-1.44 (m, 4H), 1.24-1.29 (m, 9H), 0.86-0.93 (m, 3H); y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 774.3, encontrado 774.4.

Ejemplo 46 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 12g

5 Se disolvió el compuesto 11c (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

10 La mezcla sólida obtenida se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.363 mmol, R = isopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó para obtener el producto sólido de color blanco 12g (45mg; Rendimiento: 38%).

15 ¹H-RMN para el producto 12g (CDCl₃, 500MHz): δ 9.91 (s, 1H), 6.77-6.78 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.69-5.75 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.01-5.03 (m, 2H), 4.60-4.64 (m, 2H), 4.53-4.60 (m, 3H), 4.39-4.42 (m, 1H), 4.26 (m, 5H), 3.84-3.85 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 1H), 2.54-2.56 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.28-2.29 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.37-1.43 (m, 7H), 1.32-1.33 (m, 15H); y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 774.3, encontrado 774.4.

Ejemplo 47 (no de acuerdo con la invención)

20 Síntesis del compuesto 12h

25 Se disolvió el compuesto 11d (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

30 La mezcla sólida obtenida se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.363 mmol, R = isopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12h (53mg; Rendimiento: 48%).

35 ¹H-RMN para el producto 12h (CDCl₃, 500MHz): δ 9.95 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.73 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.53-4.57 (m, 3H), 4.39-4.41 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.84-3.85 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.41-1.46 (m, 7H), 1.30 (m, 15H); y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 760.3, encontrado 760.4.

Ejemplo 48 (no de acuerdo con la invención)

40 Síntesis del compuesto 12j

45 Se disolvió el compuesto 11j (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) se adicionó y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró. La mezcla sólida obtenida se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.363 mmol, R = ciclopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12j (73mg; Rendimiento: 61%).

50 ¹H-RMN para el producto 12j (CDCl₃, 500MHz): δ 10.35 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.72-5.77 (q, 1H, J = 8.5 Hz), 5.52 (m, 1H), 5.00-5.04 (t, 1H, J = 9.5 Hz), 4.57-4.64 (m, 2H), 4.46-4.57 (m, 3H), 4.23 -4.25 (m, 5H), 4.08-4.11 (d, 1H), 3.88-3.90 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 2.92-3.05 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 2H), 2.26-2.35 (m, 3H), 1.80-2.05 (m, 3H), 1.48- 1.68 (m, 3H), 1.26-1.48 (m, 6H), 1.08-1.13 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 1H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 776.3, encontrado 776.4.

Ejemplo 49 (no de acuerdo con la invención)

55 Síntesis del compuesto 12k

60 Se disolvió el compuesto 11k (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

65 El sólido obtenido se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.363 mmol, R = ciclopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12k (54mg; Rendimiento: 38%).

5 ¹H-RMN para el producto 12k (CDCl₃, 500MHz): δ 10.36 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.74-5.76 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 5.01-5.05 (t, 1H, J = 9.5 Hz), 4.46-4.64 (m, 5H), 4.24-4.26 (d, 1H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.66-3.68 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.49-2.51 (m, 1H), 2.42-2.45 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 3H), 1.81-2.02 (m, 4H), 1.62-1.69 (m, 4H), 1.44- 1.49 (m, 4H), 1.08-1.14 (m, 2H), 0.86-0.96 (m, 1H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 762.2, encontrado 762.3.

Ejemplo 50 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 12m

10 Se disolvió el compuesto 11m (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

15 El sólido obtenido se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.363 mmol, R = ciclopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12m (61mg; Rendimiento: 52%).

20 ¹H-RMN para el producto 12m (CDCl₃, 500MHz): δ 10.38-10.41 (d, 1H), 7.51-7.55 (d, 1H, J = 20 Hz), 6.94-7.05 (m, 2H), 5.73-5.79 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 5.02-5.06 (t, 1H, J = 9.5 Hz), 4.75-4.85 (m, 2H), 4.54-4.64 (m, 3H), 4.29- 4.33 (t, 1H, J = 11 Hz), 4.08-4.10 (d, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.31-3.36 (m, 3H), 2.73- 2.74 (m, 1H), 2.51-2.52 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 3H), 1.72-2.02 (m, 4H), 1.27-1.66 (m, 9H), 1.09-1.13 (m, 2H), 0.91-0.95 (m, 1H).

25 ESI-MS (M+H⁺):m/z calculado 736.2, encontrado 736.4.

Ejemplo 51

Síntesis del compuesto 12n

30 Se disolvió el compuesto 11c (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

35 La mezcla sólida obtenida se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.36 mmol, R = ciclopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12n (47mg; Rendimiento: 42%).

40 ¹H-RMN para el producto 12n (CDCl₃, 500MHz): δ 10.27 (s, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.67-6.79 (m, 1H), 5.72-5.74 (m, 1H), 5.46-5.47 (m, 1H), 4.99-5.07 (m, 2H), 4.55-4.69 (m, 5H), 4.39 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 5H), 3.84-3.86 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 3H), 2.19-2.29 (m, 3H), 1.89-1.95 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.34- 1.50 (m, 7H), 1.29 (s, 5H), 1.25 (s, 4H), 1.08-1.16 (m, 2H), 0.92-0.94 (m, 1H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 786.3, encontrado 786.4.

45 Ejemplo 52 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 12p

50 Se disolvió el compuesto 11d (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionó EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

55 La mezcla sólida obtenida se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.36 mmol, R = ciclopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12p (65mg; Rendimiento: 67%).

60 ¹H-RMN para el producto 12p (CDCl₃, 500MHz): δ 10.28 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.70-5.72 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.97-5.09 (m, 2H), 4.52-4.63 (m, 5H), 4.35-4.38 (m, 1H), 4.14-4.22 (m, 5H), 3.83-3.84 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 1H), 2.44-2.53 (m, 3H), 2.17-2.27 (m, 3H), 1.76-1.91 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.37-1.51 (m, 7H), 1.28 (s, 9H), 1.06-1.13 (m, 2H), 0.89-0.93 (m, 1H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 786.3, encontrado 786.4.

Ejemplo 53 (no de acuerdo con la invención)

65 Síntesis del compuesto 12q

Se disolvió el compuesto 12d (0.18 mmol) en 20mL de HCl-Et₂O (2N) y se agitó a 30 °C hasta que se completó para obtener el producto de-Boc, seguido de la reacción con otro reactivo iPrOC(O)Cl (1.2eq) para obtener el producto 12q. rendimiento: 72%.

5 ¹H-RMN para el producto 12q (CDCl₃, 500MHz): δ 10.27 (s, 1H), 6.97 (br, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.70 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.99 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.65-4.47 (m, 5H), 4.35 (m, 2H), 4.24 (br, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.92 (br, 2H), 1.74 (br, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.47-1.27 (br, 8H), 1.11-1.06 (br, 5H), 1.01 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 0.96 (m, 1H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 744.3, encontrado 744.3.

Ejemplo 54 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 12r

15 Se disolvió el compuesto 12d (0.18 mmol) en 20mL de HCl-Et₂O (2N) y se agitó a 30 °C hasta que se completó para obtener el producto de-Boc, seguido de la reacción con otro reactivo iPrOC(O)Cl (1.2eq) para obtener el producto 12r. rendimiento: 76%.

20 ¹H-RMN para el producto 12r (CDCl₃, 500MHz): δ 10.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.67 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.95 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.58 (m, 5H), 4.29 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.42 (br, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.58-1.25 (m, 18H), 1.07 (m, 2H), 0.90 (m, 1H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 770.3, encontrado 770.4.

25 Ejemplo 55 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 12s

30 El procedimiento de síntesis es el mismo que el de los ejemplos 48-50 a partir 10f con una escala de 0.3 mmol. Finalmente, se obtuvieron 32 mg del producto 12s, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 770.3, encontrado 770.4.

Ejemplo 56 (no de acuerdo con la invención)

35 Síntesis del compuesto 12t

El procedimiento de síntesis es el mismo que el de los ejemplos 48-50 a partir 10f con una escala de 0.3 mmol. Finalmente, se obtuvieron 41 mg del producto 12s, y confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 770.3, encontrado 770.4.

40 Ejemplo 57 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 12u

45 El procedimiento de síntesis es el mismo que el de los ejemplos 48-50 a partir 10-Ref con una escala de 0.3 mmol. Finalmente, se obtuvieron 52 mg del producto 12u, y confirmado por ESI- MS (M+H⁺): m/z calculado 810.3, encontrado 810.4.

Ejemplo 58 (no de acuerdo con la invención)

50 Síntesis del compuesto 12-Ref

55 Se disolvió el compuesto 11-Ref (0.18 mmol) en 10mL de diclorometano anhidro, EDCI (69.8mg, 0.36 mmol, 2eq.) se adicionó y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y se concentró.

60 El sólido obtenido se disolvió en 10mL de diclorometano anhidro, se adicionaron DBU (61.0mg, 0.40 mmol) y RSO₂NH₂ (0.363 mmol, R = ciclopropilo) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 12-Ref (62mg; Rendimiento: 53%).

65 ¹H-RMN para el producto 12-Ref (CDCl₃, 500MHz): δ 10.28-10.29 (d, 1H), 6.87-7.07 (m, 3H), 5.72-5.74 (m, 1H), 5.48 (br, 1H), 4.99-5.03 (m, 2H), 4.58-4.79 (m, 5H), 4.42 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 2.48-2.57 (m, 3H), 2.27-2.30 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.45-1.58 (m, 6H), 1.34 -1.40 (m, 2H), 1.27 (s, 4H), 1.24 (s, 5H), 1.08-1.15 (m, 2H), 0.91-0.94 (m, 1H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 732.3, encontrado 732.5.

Ejemplo 59 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 15a

- 5 Se disolvió el compuesto 12d (3.0 mmol) en 30mL de HCl-Et₂O (4N) para eliminar el grupo Boc, seguido de la adición de borato de fenilo y Cu(AcO)₂ (2eq/cada uno.) en DCE (30mL) para obtener el producto 15a (Rendimiento: 62%).
ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 734.3, encontrado 734.4.

10 Ejemplo 60 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 15b

- 15 Se disolvió el compuesto 12d (3.0 mmol) en 30mL de HCl-Et₂O (4N) para eliminar el grupo Boc, seguido de la adición de borato de m-fluorofenilo y Cu(AcO)₂ (2eq/cada uno.) en DCE (30mL) para obtener el producto 15b (Rendimiento: 53%). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 752.3, encontrado 752.3.

Ejemplo 61 (no de acuerdo con la invención)

20 Síntesis del compuesto 16a

Se disolvió el compuesto 12d (3.0 mmol) en 30mL de HCl-Et₂O (4N) para eliminar el grupo Boc, seguido de la adición de cloruro de p-clorofenilsulfonilo (1.3eq) en DCE (30mL) para obtener el producto 16a (Rendimiento: 81%). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 832.2, encontrado 832.2.

25

Ejemplo 62 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 16b

- 30 Se disolvió el compuesto 12d (3.0 mmol) en 30mL de HCl-Et₂O (4N) para eliminar el grupo Boc, seguido de la adición de cloruro de fenilsulfonilo (1.3eq) en DCE (30mL) para obtener el producto 16b (Rendimiento: 74%). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 798.2, encontrado 798.3.

35 Ejemplo 63 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 16c

- 40 Se disolvió el compuesto 12d (3.0 mmol) en 30mL de HCl-Et₂O (4N) para eliminar el grupo Boc, seguido de la adición de cloruro de p-metoxifenilsulfonilo (1.3eq) en DCE (30mL) para obtener el producto 16c (Rendimiento: 79%). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 828.2, encontrado 828.3.

Ejemplo 64 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 17

45

Se adicionaron SM-11 (35g), DMF (350mL) a un matraz, seguido de la adición de SM-12 (17g) y HATU (10.4g) en la mezcla de reacción en un baño de hielo. Después se agitó, durante 10 minutos, se adicionó DIEA (125mL), la mezcla se dejó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se trabajó y purificó por columna instantánea para obtener el producto 17 sólido espumoso (18.6g). Confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 407.3, encontrado 407.5.

50

Ejemplo 65 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 21a

55

El procedimiento de síntesis que inicia con el intermedio 17 es el mismo que el de los ejemplos 16-47, para la preparación de 12a-12h en escala de 1.0 mmol para preparar 21a. Después de la purificación, se obtuvieron 59 mg del producto 21a. Confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 669.3, encontrado 669.4.

60 Ejemplo 66 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 21b

- 65 El procedimiento de síntesis que inicia con el intermedio 17 es el mismo que el de los ejemplos 16-47, para la preparación de 12a- 12h en escala de 1.0 mmol para preparar 21b. Después de la purificación, se obtuvieron 46 mg del producto 21b. Confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 683.3, encontrado 683.4.

Ejemplo 67 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 21c

- 5 El procedimiento de síntesis que inicia con el intermedio 17 es el mismo que el de los ejemplos 16-47, para la preparación de 12a-12h en escala de 1.0 mmol para preparar 21c. Después de la purificación, se obtuvieron 49 mg del producto 21c. Confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 643.3, encontrado 643.4.

Ejemplo 68 (no de acuerdo con la invención)

- 10 Síntesis del compuesto 21d
- El procedimiento de síntesis que inicia con el intermedio 17 es el mismo que el de los ejemplos 16-47, para la preparación de 12a-12h en escala de 1.0 mmol para preparar 21d. Después de la purificación, se obtuvieron 63 mg del producto 21d. Confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 683.3, encontrado 683.4.

Ejemplo 69 (no de acuerdo con la invención)

- 20 Síntesis del compuesto 21e
- El procedimiento de síntesis que inicia con el intermedio 17 es el mismo que el de los ejemplos 16-47, para la preparación de 12a-12h en escala de 1.0 mmol para preparar 21e. Después de la purificación, se obtuvieron 63 mg del producto 21e.
- 25 ¹H-RMN para el producto 21e (CDCl₃, 500MHz): δ 10.60 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.61-6.74 (m, 3H), 5.95 (s, 2H), 5.65-5.69 (m, 1H), 5.26-5.29 (m, 1H), 4.98-5.09 (m, 1H), 4.65-4.68 (m, 1H), 4.41-4.56 (m, 4H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.96-3.01 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.50-2.64 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 3H), 1.67-1.99 (m, 4H), 1.08-1.49 (m, 8H), 0.86-0.96 (m, 2H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 657.3, encontrado 657.4

Ejemplo 70 (no de acuerdo con la invención)

- 30 Síntesis del compuesto 21f
- 35 El procedimiento de síntesis que inicia con el intermedio 17 es el mismo que el de los ejemplos 16-47, para la preparación de 12a-12h en escala de 1.0 mmol para preparar 21f. Después de la purificación, se obtuvieron 63 mg del producto 21f. Confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 669.3, encontrado 669.5.

Ejemplo 71 (no de acuerdo con la invención)

- 40 Síntesis del compuesto 27a
- El procedimiento que inicia con SM-7 en escala de 5.0 mmol es el mismo que el de los ejemplos 7-47, para la preparación de 12a-12h para preparar 27a. Después de la purificación, se obtuvieron 69mg del producto 27a.
- 45 ¹H-RMN para el producto 27a (CDCl₃, 500MHz): δ 6.71 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.97-5.98 (s, 2H), 5.70-5.73 (m, 1H), 5.31-5.37 (m, 1H), 5.13-5.17 (m, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 4H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.78-3.79 (m, 1H), 3.52-3.54 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.48-2.49 (m, 1H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 4H), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.38-1.51 (m, 8H), 1.80-1.82 (m, 3H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 658.3, encontrado 658.4.

Ejemplo 72 (no de acuerdo con la invención)

- 50 Síntesis del compuesto 27b
- 55 El procedimiento que inicia con SM-7 en escala de 5.0 mmol es el mismo que el de los ejemplos 7-47, para la preparación de 12a-12h para preparar 27b. Después de la purificación, se obtuvieron 83mg del producto 27b.
- 60 ¹H-RMN para el producto 27b (CDCl₃, 500MHz): δ 6.72-6.76 (m, 2H), 5.71-5.72 (m, 1H), 5.36-5.37 (m, 1H), 5.15-5.17 (m, 1H), 4.84-4.85 (m, 1H), 4.53-4.61 (m, 4H), 4.25 (s, 4H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.51-3.53 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.48-2.49 (m, 1H), 2.24-2.35 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.49-1.51 (m, 2H), 1.27-1.38 (m, 3H), 1.06-1.14 (m, 2H), 0.80-0.88 (m, 3H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 672.3, encontrado 672.4.

Ejemplo 73 (no de acuerdo con la invención)

- 65 Síntesis del compuesto 27c

El procedimiento que inicia con SM-7 en escala de 5.0 mmol es el mismo que el de los ejemplos 7-47, para la preparación de 12a-12h para preparar 27c. Después de la purificación, se obtuvieron 57mg del producto 27c. Confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 630.3, encontrado 630.5

5 Ejemplo 74 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 27-Ref

10 El procedimiento que inicia con SM-7 en escala de 5.0 mmol es el mismo que el de los ejemplos 7-47, para la preparación de 12a-12h para preparar 27-Ref. Después de la purificación, se obtuvieron 89mg del producto 27-Ref.

15 ¹H-RMN para el producto 21e (CDCl₃, 500MHz): δ 7.41-7.43 (m, 1H), 6.96-7.07 (m, 2H), 5.71-5.73 (m, 1H), 5.38-5.39 (m, 1H), 5.13-5.18 (m, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.73-4.77 (m, 2H), 4.67-4.70 (m, 2H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 1H), 2.93-2.96 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.68-1.69 (m, 2H), 1.48-1.51 (m, 2H), 1.27-1.38 (m, 5H), 1.07-1.31 (m, 2H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 632.3, encontrado 632.4.

Ejemplo 75 (no de acuerdo con la invención)

20 Síntesis del compuesto 27-Ref-2

El procedimiento que inicia con SM-7 en escala de 5.0 mmol es el mismo que el de los ejemplos 7-47, para la preparación de 12a-12h para preparar 27-Ref-2. Después de la purificación, se obtuvieron 61mg del producto 27-Ref-2. Confirmado por ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 658.3, encontrado 658.4.

25

Ejemplo 76 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30a

30 Se adicionaron el producto químico SM-13a (5.4g, 10 mmol), sulfonamida (SM-8a, 1.1eq) y DMF (80mL) en un reactor de matraz de 250mL, seguido de la adición de reactivo de acoplamiento EDCI (1.3eq) para mantener la amidación a 55°C hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó para obtener el producto en bruto 28a, seguido de la eliminación del grupo Boc con solución de HCl-THF para obtener 29a (3.7g, rendimiento: 83%), que se purificó por precipitación en hexano-EtOAc y se secó directamente para la siguiente etapa. ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 533.2, encontrado 533.2.

35

En la presencia del reactivo de acoplamiento HATU (1.3eq) en DMF (1.0mL), el compuesto 29a (60mg, 0.1 mmol) se hizo reaccionar con otro derivado de ácido SM-14a para obtener el producto 30a. Después de la purificación mediante columna instantánea, se obtuvieron 39mg de 30a.

40

45 ¹H-RMN para el producto 30a (CDCl₃, 500MHz): δ 9.98 (s, 1H), 9.39 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.95-5.96 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.72-5.81 (m, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.63-4.70 (m, 2H), 4.52-4.60 (m, 3H), 4.43-4.48 (m, 2H), 4.20-4.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.35-2.38 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 6H), 1.46-1.50 (m, 1H), 1.24-1.31 (m, 4H), 0.99-1.06 (m, 12H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 891.4, encontrado 891.5

Ejemplo 77 (no de acuerdo con la invención)

50 Síntesis del compuesto 30b

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30b. Después de la purificación, se obtuvieron 46mg del producto 30b.

55 ¹H-RMN para el producto 30b (CDCl₃, 500MHz): δ 9.99 (s, 1H), 9.39 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.87-6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.95-5.96 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.64-4.70 (m, 2H), 4.53-4.59 (m, 3H), 4.44-4.49 (m, 2H), 4.18-4.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.53-1.73 (m, 9H), 1.17-1.35 (m, 6H), 0.96-1.03 (m, 12H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 893.4, encontrado 893.4

60

Ejemplo 78 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30c

65 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30c. Después de la purificación, se obtuvieron 41mg del producto 30c.

5 ¹H-RMN para el producto 30c (CDCl₃, 500MHz): δ 10.37 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.34-8.36 (m, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.30-5.33 (m, 1H), 5.13-5.15 (m, 2H), 4.72-4.74 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.40-4.43 (m, 2H), 4.25 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.78-1.80 (m, 4H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.13-1.21 (m, 8H), 1.02 (s, 9H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 905.4, encontrado 905.4

Ejemplo 79 (no de acuerdo con la invención)

10 Síntesis del compuesto 30d

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30d. Después de la purificación, se obtuvieron 38mg del producto 30d.

15 ¹H-RMN para el producto 30d (CDCl₃, 500MHz): δ 10.38 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.34-8.36 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.64-6.71 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.30-5.32 (m, 1H), 5.13-5.15 (m, 2H), 4.73-4.75 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 2H), 4.37-4.39 (m, 2H), 4.27-4.29 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 6H), 1.78-1.80 (m, 4H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.43-1.49 (m, 2H), 1.14-1.231 (m, 6H), 1.03 (s, 9H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 905.4, encontrado 905.4.

20

Ejemplo 80 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30e

25 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30e. Después de la purificación, se obtuvieron 43mg del producto 30e.

30 ¹H-RMN para el producto 30e (CDCl₃, 500MHz): δ 10.39 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.87-5.95 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 5.12-5.14 (m, 2H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.65-4.66 (m, 2H), 4.47-4.58 (m, 3H), 4.37-4.42 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 1.78-1.80 (m, 4H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.14-1.23 (m, 6H), 1.03 (s, 9H), 0.84-0.88 (m, 3H), ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 891.4, encontrado 891.4

35 Ejemplo 81 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30f

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30f. Después de la purificación, se obtuvieron 43mg del producto 30f.

40

¹H-RMN para el producto 30f (CDCl₃, 500MHz): δ 9.97-9.99 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.65-6.77 (m, 2H), 5.92-5.97 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.47-4.76 (m, 7H), 4.21-4.26 (m, 1H), 3.88-3.90 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.21 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 9H), 1.12-1.42 (m, 6H), 0.96-1.03 (m, 13H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 893.4, encontrado 893.5

45

Ejemplo 82 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30g

50 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30g. Después de la purificación, se obtuvieron 26mg del producto 30g. Confirmado por ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 919.4, encontrado 919.4.

Ejemplo 83 (no de acuerdo con la invención)

55

Síntesis del compuesto 30h

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30h. Después de la purificación, se obtuvieron 43mg del producto 30h.

60

¹H-RMN para el producto 30h (CDCl₃, 500MHz): δ 9.99 (s, 1H), 9.38 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.15-8.17 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73-6.75 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.62-4.72 (m, 2H), 4.52-4.60 (m, 3H), 4.41-4.46 (m, 2H), 4.16-4.21 (m, 5H), 3.85-3.88 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H), 2.16-2.21 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.72-1.75 (m, 6H), 1.65-1.68 (m, 3H), 1.57-1.59 (m, 2H), 1.49-1.5 (m, 2H), 1.31-1.33

ES 2 644 804 T3

(m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.21-1.23 (m, 2H), 1.08-1.09 (m, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.97-0.99 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 921.4, encontrado 921.4.

Ejemplo 84 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30j

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30j. Después de purificación, se obtuvieron 43mg del producto 30j.

¹H-RMN para el producto 30j (CDCl₃, 500MHz): δ 9.98-10.02 (m, 1H), 9.40-9.41 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.52-8.55 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.79-6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74-6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.67-4.76 (m, 2H), 4.54-4.61 (m, 3H), 4.42-4.49 (m, 2H), 4.24-4.26 (t, J = 5.5Hz, 2H), 4.16-4.20 (m, 3H), 3.87-3.93 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.63-1.71 (m, 5H), 1.57-1.61 (m, 3H), 1.36-1.41 (m, 1H), 1.30 (m, 2H), 1.18-1.26 (m, 2H), 1.08-1.10 (m, 2H), 1.02-1.04 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.96-0.98 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 921.4, encontrado 921.4.

Ejemplo 85 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30k

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30k. Después de la purificación, se obtuvieron 42mg del producto 30k.

¹H-RMN para el producto 30k (CDCl₃, 500MHz): δ 10.36 (s, 1H), 9.27 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.30-5.33 (m, 1H), 5.13-5.15 (m, 2H), 4.75 (m, 3H), 4.65-4.68 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.38-4.42 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.26-1.31 (m, 4H), 1.14-1.19 (m, 4H), 1.01-1.06 (m, 12H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 865.4, encontrado 865.6

Ejemplo 86 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30m

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30m. Después de la purificación, se obtuvieron 43mg del producto 30m.

¹H-RMN para el producto 30m (CDCl₃, 500MHz): δ 10.02 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (m, 2H), 5.95-5.97 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.82-4.83 (m, 1H), 4.62-4.69 (m, 2H), 4.45-4.51 (m, 4H), 4.17-4.20 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 5H), 1.53-1.60 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.34-1.37 (m, 3H), 1.16-1.21 (m, 2H), 1.04-1.06 (m, 4H), 1.00 (s, 9H), 0.97-0.99 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 887.4, encontrado 887.4.

Ejemplo 87 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30n

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30n. Después de la purificación, se obtuvieron 43mg del producto 30n.

¹H-RMN para el producto 30n (CDCl₃, 500MHz): δ 10.10 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.25 (br, 1H), 4.52-4.64 (m, 4H), 4.42-4.49 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 1H), 3.88-3.89 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.36-2.41 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.58-1.64 (m, 6H), 1.35 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 5H), 1.03-1.06 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.98-0.99 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 865.3, encontrado 865.4

Ejemplo 88 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30p

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30p. Después de la purificación, se obtuvieron 33mg del producto 30p.

¹H-RMN para el producto 30p (CDCl₃, 500MHz): δ 10.24 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.86-5.91 (m,

2H), 5.63 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.44-4.62 (m, 4H), 4.37-4.40 (m, 2H), 3.99-4.01 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 4H), 1.46-1.48 (m, 4H), 1.39-1.42 (m, 4H), 1.09 (m, 3H), 0.99-1.02 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.72 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 977.4, encontrado 977.4.

5 Ejemplo 89 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30q

10 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30q. Después de la purificación, se obtuvieron 39mg del producto 30q.

Confirmado por ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 891.4, encontrado 891.5.

15 Ejemplo 90 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30r

20 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30r. Después de la purificación, se obtuvieron 44mg del producto 30r.

25 ¹H-RMN para el producto 30r (CDCl₃, 500MHz): δ 10.51 (s, 1H), 7.65-7.67 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.34-7.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98-6.99 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.55-4.63 (m, 3H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.19-4.26 (m, 2H), 4.05-4.07 (m, 1H), 3.85-3.87 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 9H), 1.25-1.37 (m, 5H), 1.08-1.13 (m, 5H), 0.99 (s, 9H), 0.85 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 927.4, encontrado 927.4.

Ejemplo 91 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30s

30 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30s. Después de la purificación, se obtuvieron 37mg del producto 30s.

35 ¹H-RMN para el producto 30s (CDCl₃, 500MHz): δ 10.52 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.84-7.88 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.66-7.67 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.88-5.91 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.59-4.66 (m, 3H), 4.49-4.51 (m, 1H), 4.19-4.24 (m, 2H), 4.03-4.05 (m, 1H), 3.85-3.87 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.64-1.66 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 8H), 1.30-1.36 (m, 4H), 0.99-1.05 (m, 5H), 0.94 (s, 9H), 0.88 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 977.4, encontrado 977.4

40 Ejemplo 92 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30t

45 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30t. Después de purificación, se obtuvieron 21mg del producto 30t.

50 ¹H-RMN para el producto 30t (CDCl₃, 500 MHz): δ 10.05 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.96 (m, 2H), 5.39(s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.43-4.66 (m, 7H), 4.19 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.57-1.63 (m, 6H), 1.36 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.99-1.04 (m, 18H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 899.4, encontrado 899.4

Ejemplo 93 (no de acuerdo con la invención)

55 Síntesis del compuesto 30v

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30v. Después de la purificación, se obtuvieron 45mg del producto 30v.

60 ¹H-RMN para el producto 30v (CDCl₃, 500MHz): δ 10.04 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.64 (m, 2H), 5.96-5.97 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.97-4.98 (m, 1H), 4.59-4.69 (m, 2H), 4.47-4.52 (m, 4H), 4.18-4.20 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 5H), 1.56-1.58 (m, 5H), 1.36 (m, 3H), 1.22-1.27 (m, 3H), 1.17-1.19 (m, 2H), 1.14-1.16 (m, 2H), 1.03-1.08 (m, 4H), 1.00 (s, 9H), 0.97-0.98 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 859.4, encontrado 859.4

65

Ejemplo 94 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30w

- 5 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30w. Después de la purificación, se obtuvieron 40mg del producto 30w.
¹H-RMN para el producto 30w (CDCl₃, 500MHz): δ 10.02 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (m, 2H), 5.96-5.97 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.89 (m, 2H), 4.60-4.69 (m, 2H), 4.47-4.51 (m, 4H), 4.20-4.22 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 5H), 1.56-1.58 (m, 5H), 1.36-1.37 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.14-1.19 (m, 3H), 0.97-1.05 (m, 12H), 0.82-0.91 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 873.4, encontrado 873.5

Ejemplo 95 (no de acuerdo con la invención)

15 Síntesis del compuesto 30x

- El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30x. Después de la purificación, se obtuvieron 41mg del producto 30x.
¹H-RMN para el producto 30x (CDCl₃, 500MHz): δ 10.09 (s, 1H), 7.34 (br, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.65 (m, 2H), 5.96-5.97 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.59-4.689 (m, 2H), 4.49-4.52 (m, 4H), 4.17-4.19 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 5H), 1.56-1.57 (m, 5H), 1.35 (m, 3H), 1.26 (m, 4H), 1.17-1.20 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.88-0.89 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 845.4, encontrado 845.4

25 Ejemplo 96 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30y

- 30 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30y. Después de la purificación, se obtuvieron 43mg del producto 30y.
 Confirmado por ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 921.4, encontrado 921.4

35 Ejemplo 97 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30z

- 40 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30z. Después de la purificación, 31mg del producto 30z se obtuvieron.
 Confirmado por ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 907.4, encontrado 907.5.

Ejemplo 98 (no de acuerdo con la invención)

45 Síntesis del compuesto 30aa

- El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30aa. Después de la purificación, se obtuvieron 31mg del producto 30aa.
¹H-RMN para el producto 30aa (CDCl₃, 500MHz): δ 10.00 (s, 1H), 7.76-7.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58-7.62 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.69 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.93-5.96 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.13-5.15 (m, 1H), 4.59-4.69 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.39-4.48 (m, 4H), 4.17-4.20 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.83-3.87 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.68-1.73 (m, 2H), 1.61-1.64 (m, 3H), 1.53-1.58 (m, 3H), 1.33-1.36 (m, 2H), 1.26-1.30 (m, 2H), 1.15-1.20 (m, 3H), 0.97-1.03 (m, 15H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 1009.4, encontrado 1009.4

Ejemplo 99 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30ab

- 60 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30ab. Después de la purificación, se obtuvieron 46mg del producto 30ab.
¹H-RMN para el producto 30ab (CDCl₃, 500MHz): δ 10.49 (brs, 1H), 7.40 (brs, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 (m, 2H), 5.92-5.95 (m, 2H), 5.81 (brs, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.28-5.30 (m, 1H), 5.11-5.19 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.55-4.64 (m, 3H), 4.25-4.51 (m, 3H), 4.19 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.67-

1.81 (m, 3H), 1.41-1.62 (m, 5H), 1.30 (s, 9H), 1.12-1.26 (m, 3H), 1.07-1.09 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.86-0.99 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 884.4, encontrado 884.5

Ejemplo 100 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30ac

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30ac. Después de la purificación, se obtuvieron 42mg del producto 30ac.

¹H-RMN para el producto 30ac (CDCl₃, 500MHz): δ 7.35 (brs, 1H), 6.63-6.68 (m, 2H), 5.93-5.95 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.33-4.59 (m, 6H), 4.16 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 3H), 1.67-1.80 (m, 5H), 1.52-1.62 (m, 5H), 1.40-1.48 (m, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.13-1.26 (m, 4H), 1.05-1.10 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.89-0.99 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 886.4, encontrado 886.5.

Ejemplo 101 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30ad

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30ad. Después de la purificación, se obtuvieron 31mg del producto 30ad.

¹H-RMN para el producto 30ad (CDCl₃, 500MHz): δ 10.03 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 2H), 4.43-4.51 (m, 4H), 4.18-4.20 (m, 5H), 3.85 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 5H), 1.51-1.58 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.36-1.39 (m, 3H), 1.13-1.21 (m, 2H), 1.04-1.07 (m, 4H), 1.01 (s, 9H), 0.97-0.99 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 915.5, encontrado 915.6.

Ejemplo 102 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30ae

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30ae. Después de la purificación, se obtuvieron 31mg del producto 30ae.

¹H-RMN para el producto 30ae (CDCl₃, 500MHz): δ 10.03 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 2H), 4.45-4.54 (m, 4H), 4.20 (m, 5H), 3.86 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.32-2.34 (m, 1H), 2.17-2.21 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 4H), 1.64-1.71 (m, 8H), 1.52-1.57 (m, 7H), 1.33-1.36 (m, 2H), 1.05-1.28 (m, 7H), 1.01 (s, 9H), 0.93-0.99 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 927.5, encontrado 927.6

Ejemplo 103 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30af

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30af. Después de la purificación, se obtuvieron 31mg del producto 30af.

¹H-RMN para el producto 30af (CDCl₃, 500MHz): δ 10.03 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.74 (m, 1H), 5.40 (br, 1H), 5.21-5.28 (m, 2H), 5.14-5.16 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.44-4.55 (m, 3H), 4.21-4.23 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.07 (m, 2H), 1.02 (s, 9H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 746.3, encontrado 746.4

Ejemplo 104 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30ag

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30ag. Después de la purificación, se obtuvieron 31mg del producto 30ag.

Confirmado por ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 748.3, encontrado 748.4..

Ejemplo 105 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30ah

- 5 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30ah. Después de la purificación, se obtuvieron 31mg del producto 30ah.

10 $^1\text{H-RMN}$ para el producto 30ah (CDCl_3 , 500MHz): δ 10.02 (s, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.62-6.72 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.14-5.16 (m, 1H), 4.66-4.69 (m, 2H), 4.53-4.58 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.37-2.43 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.30-1.33 (m, 9H), 1.04-1.05 (m, 2H), 1.02 (s, 9H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculado 746.3, encontrado 746.4

15 Ejemplo 106 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30aj

- 20 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30aj. Después de la purificación, se obtuvieron 23mg del producto 30aj.

Confirmado por ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculado 720.3, encontrado 720.4..

Ejemplo 107 (no de acuerdo con la invención)

- 25 Síntesis del compuesto 30ak

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30ak. Después de la purificación, se obtuvieron 39mg del producto 30ak.

30 $^1\text{H-RMN}$ para el producto 30ak (CDCl_3 , 500MHz): δ 10.01 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.96 (m, 2H), 5.76 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.26-5.30 (m, 2H), 5.15-5.17 (m, 1H), 4.73 (br, 1H), 4.60-4.69 (m, 2H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 7H), 1.44-1.47 (m, 4H), 1.36 (m, 3H), 1.02 (s, 9H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculado 758.3, encontrado 758.4

- 35 Ejemplo 108 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30am

- 40 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30am. Después de la purificación, se obtuvieron 40mg del producto 30am.

Confirmado por ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculado 760.3,

Ejemplo 109 (no de acuerdo con la invención)

- 45 Síntesis del compuesto 30an

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30an. Después de la purificación, se obtuvieron 31mg del producto 30an.

50 $^1\text{H-RMN}$ para el producto 30an (CDCl_3 , 500MHz): δ 9.98 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.62-6.75 (m, 1H), 5.95 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.25-5.32 (m, 2H), 5.14-5.16 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 3H), 4.47-4.62 (m, 3H), 4.22-4.27 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 6H), 1.44 (m, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.01-1.05 (m, 11H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculado 758.3, encontrado 758.4.

- 55 Ejemplo 110 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30ap

- 60 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30ap. Después de la purificación, se obtuvieron 23mg del producto 30ap.

Confirmado por ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculado 762.3, encontrado 762.4.

- 65

Ejemplo 111 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30aq

- 5 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30aq. Después de la purificación, se obtuvieron 39mg del producto 30aq.

10 ¹H-RMN para el producto 30aq (CDCl₃, 500MHz): δ 10.08 (s, 1H), 7.18 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.40 (m, 1H), 4.47-4.64 (m, 4H), 4.3-4.44 (m, 2H), 4.29-4.31 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 3H), 1.36-1.43 (m, 2H), 1.28-1.33 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.05-1.07 (m, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.95-0.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 747.4, encontrado 747.5

Ejemplo 112 (no de acuerdo con la invención)

- 15 Síntesis del compuesto 30ar

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30ar. Después de la purificación, se obtuvieron 33mg del producto 30ar.

20 ¹H-RMN para el producto 30ar (CDCl₃, 500MHz): δ 10.18 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.80-5.88 (m, 1H), 5.25-5.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.14-5.16 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.57-4.67 (m, 3H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.36-4.37 (m, 2H), 4.25-4.29 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 1H), 1.96-1.98 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.30-1.39 (m, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.14-1.23 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 1.02 (s, 9H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 745.4, encontrado 745.5.

25

Ejemplo 113 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 30-Ref

- 30 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 76, para la preparación del compuesto 30-Ref. Después de la purificación, se obtuvieron 37mg del producto 30-Ref.

35 ¹H-RMN para el producto 30-Ref (CDCl₃, 500MHz): δ 9.99 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.26-5.31 (m, 2H), 5.15-5.17 (m, 1H), 4.63-4.85 (m, 5H), 4.50-4.53 (m, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.60 (m, 4H), 1.51 (m, 3H), 1.44 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.01-1.05 (m, 11H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 732.3, encontrado 732.4.

40 Ejemplo 114 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 33a

45 Se adicionaron producto químico SM-15a (5.4g, 10 mmol) SM-16 (1.1eq) y DMF (80mL) en un reactor de matraz de 250 mL, seguido de la adición de reactivo de acoplamiento EDCI (1.3eq) para mantener la amidación a 55°C hasta que se completó. La mezcla de reacción se trabajó para obtener el producto en bruto 31a, seguido de la eliminación de grupo Boc con solución de HCl-THF para obtener 32a (3.9g, rendimiento: 86%), que se purificó por precipitación en hexano-EtOAc y se secó directamente para la siguiente etapa. ESI-MS (M+H⁺): m/z calculado 487.2, encontrado 487.2.

50 En la presencia del reactivo de acoplamiento HATU (1.3eq) en DMF (1.0mL), compuesto 32a (60mg, 0.1 mmol) se hizo reaccionar con otro ácido derivado SM-14a para obtener el producto 33a. Después de la purificación por columna instantánea, se obtuvieron 41mg de 33a.

55 ¹H-RMN para el producto 33a (CDCl₃, 500MHz): δ 9.40 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16-8.17 (m, 1H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.94-5.95 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 1H), 4.59-4.64 (m, 2H), 4.51-4.53 (m, 2H), 4.44-4.47 (m, 2H), 4.18-4.20 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 3H), 1.59-1.61 (m, 4H), 1.38-1.42 (m, 2H), 1.10-1.19 (m, 3H), 1.00-1.07 (m, 3H), 0.97-0.99 (m, 9H), 0.89-0.93 (m, 3H), 0.85-0.86 (m, 2H), 0.61 (m, 2H), ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 845.4, encontrado 845.4

60

Ejemplo 115 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 33b

- 65 El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 114, para la preparación del compuesto 33b. Después de la purificación, se obtuvieron 41mg del producto 33b.

ES 2 644 804 T3

¹H-RMN para el producto 33b (CDCl₃, 500MHz): δ 9.39 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.06 (br, 1H), 5.70 (br, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.54-4.66 (m, 3H), 4.44-4.51 (m, 2H), 4.25-4.41 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 4.09 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.25-1.29 (m, 6H), 1.05-1.16 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 0.84-0.85 (m, 2H), 0.76-0.79 (m, 3H). ESI MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 859.4, encontrado 859.5

Ejemplo 116 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 33c

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 114, para la preparación del compuesto 33c. Después de la purificación, se obtuvieron 21mg del producto 33c.

¹H-RMN para el producto 33c (CDCl₃, 500MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.99 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.44-4.67 (m, 6H), 4.09 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 5H), 1.21-1.34 (m, 5H), 1.09-1.25 (m, 4H), 1.05-1.09 (m, 9H), 0.84-0.85 (m, 2H), 0.76 (m, 4H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 845.4, encontrado 845.4.

Ejemplo 117 (no de acuerdo con la invención)

Síntesis del compuesto 33d

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 114, para la preparación del compuesto 33d. Después de la purificación, se obtuvieron 22mg del producto 33d.

¹H-RMN para el producto 33d (CDCl₃, 500MHz): δ 9.28 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.56 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.60 (br, 1H), 4.47-4.69 (m, 6H), 4.26 (m, 4H), 4.09 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.85-1.87 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 8H), 1.26 (m, 6H), 1.05-1.19 (m, 4H), 1.01-1.05 (m, 9H), 0.85-0.86 (m, 2H), 0.76-0.79 (m, 3H). ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 859.4, encontrado 859.5.

Ejemplo 118 (no de acuerdo con la invención)

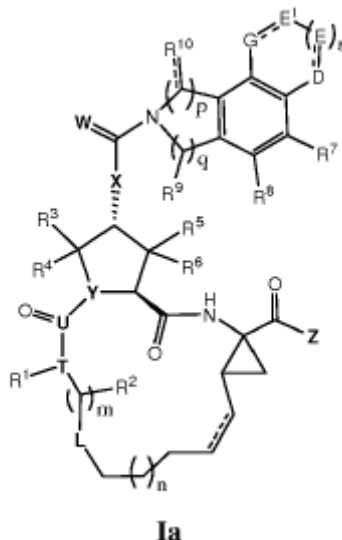
Síntesis del compuesto 33-Ref

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo igual que en el ejemplo 114, para la preparación del compuesto 33-Ref. Después de la purificación, 28mg del producto 33-Ref se obtuvieron.

¹H-RMN para el producto 33-Ref (CDCl₃, 500MHz): δ 9.28 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.30-5.33 (m, 1H), 5.13-5.15 (m, 2H), 4.75 (m, 3H), 4.65-4.68 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.38-4.42 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 5H), 1.21-1.34 (m, 5H), 1.09-1.25 (m, 4H), 1.05-1.09 (m, 9H), 0.84-0.85 (m, 2H), 0.76 (m, 4H), ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculado 819.4, encontrado 819.4.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula la,



5

estereoisómeros, solvatos, hidratos, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, en la que:

10 $m = 1$ o 2 ;

$n = 1$ o 2 ;

$p = 1$;

15

$q = 1$;

$r = 0, 1$ o 2 ;

20 la línea discontinua "-----" es un enlace sencillo o enlace doble;

la línea discontinua "-----" unida al grupo ciclopropilaminocarbonilo dentro del anillo macrocíclico es un enlace doble;

25

la línea discontinua "-----" unida a R^{10} es un enlace sencillo, y R^{10} es H;

la línea discontinua "-----" es un enlace sencillo en el anillo tricíclico que consiste en D, E, E^1 , G y otros grupos cíclicos; D y G son cada uno oxígeno; E y E^1 son cada uno $-CH_2-$, respectivamente;

30

donde cuando $r = 0$, E es nada y D está directamente unido a E^1 ;

L es $-CH_2-$;

T es N o CH;

35

U es carbono;

W y X son cada uno oxígeno;

Y es N o CH;

40

Z es un grupo hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonamido C_1-C_6 , cicloalquilsulfonamido C_3-C_6 o arilsulfonamido C_6-C_{10} ;

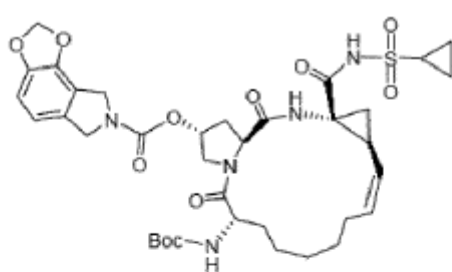
R^1 es hidrógeno, arilamino C_6-C_{10} , alcoxicarbonilamino C_1-C_6 , amino heterocíclico C_2-C_6 , alquilsulfonamido C_1-C_6 , o arilsulfonamido C_6-C_{10} ; y

45

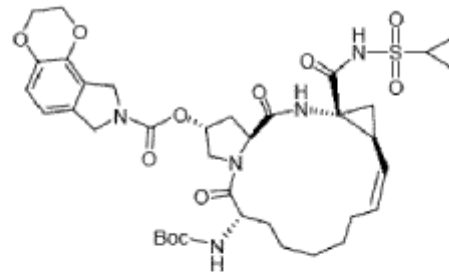
R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son cada uno H;

R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno H.

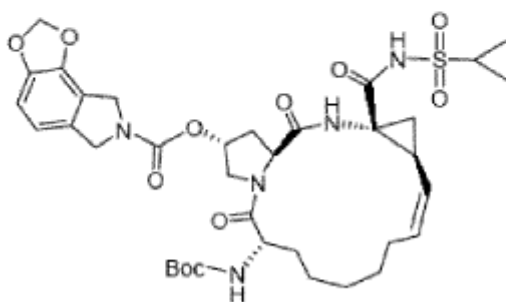
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



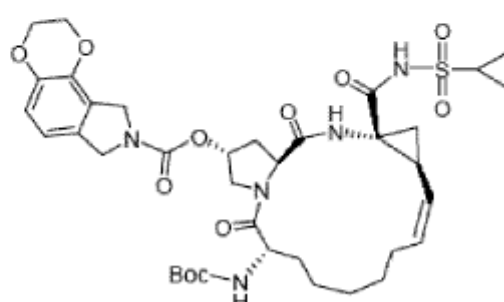
12a



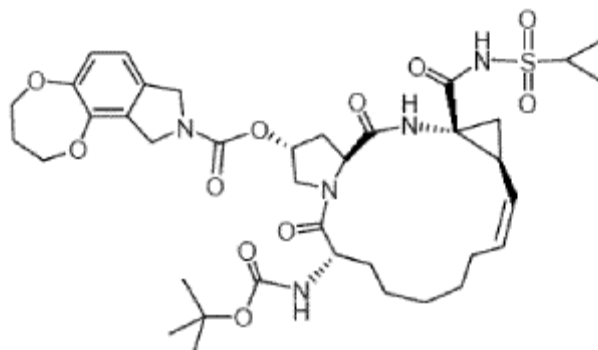
12b



12e



12f



12n

3. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de las reivindicaciones 1-2.
- 10 4. Una combinación farmacéutica de uno o más compuestos de las reivindicaciones 1-2 en una dosis terapéuticamente eficaz y un segundo o un tercer medicamento en una dosis terapéuticamente eficaz.
5. Una combinación farmacéutica de cualquier compuesto de las reivindicaciones 1-2 y cualquier inhibidor de HIV incluyendo, pero no limitando a, Ritonavir.
- 15 6. Una combinación farmacéutica de cualquier compuesto de las reivindicaciones 1-2 y cualquier inhibidor del virus de la hepatitis B (HBV), incluyendo, pero no se limitan a Heptodin, Sebivo, Hepsera, Emtriva, Baraclude o Viread.
7. Un uso de uno o más compuestos de las reivindicaciones 1-2 en una dosis terapéuticamente eficaz, o una combinación de uno o más de los compuestos y un segundo o un tercer medicamento en una dosis terapéuticamente eficaz, en la preparación de un medicamento para inhibir el HCV.
- 20 8. Un uso de una combinación de uno o más compuestos de las reivindicaciones 1-2 con uno o más del siguiente agente: (1) moduladores inmunes incluyendo, pero sin limitarse a interferones, interferones pegilados, o derivados de interferón, (2) inhibidores de la proteasa HCV, (3) inhibidores de la polimerasa del HCV, (4) nucleósidos y sus
- 25

derivados, (5) inhibidores de la ciclofilina, (6) inhibidores de la glucosidasa I, (7) inhibidores de la IMPDH, (8) inhibidores de la caspasa, (9) agonistas de TLR, (10) inhibidores del VIH, (11) fármacos antiinflamatorios, (12) fármacos contra el cáncer, o (13) otros compuestos no cubiertos desde arriba (1)-(12), en la preparación de un medicamento para inhibir el HCV.