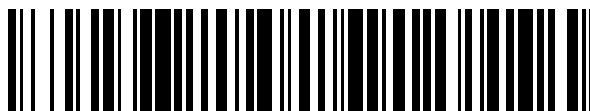


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 291**

51 Int. Cl.:

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2012** **E 15156617 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018** **EP 2907816**

54 Título: **Imidazolilimidazoles condensados como compuestos antivirales**

30 Prioridad:

16.11.2011 US 201161560654 P

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

24.10.2018

73 Titular/es:

GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

BACON, ELIZABETH;
COTTELL, JEROMY .;
KATANA, ASHLEY A.;
KATO, DARRYL;
KRYGOWSKI, EVAN S.;
LINK, JOHN O.;
TAYLOR, JAMES;
TRAN, CHINH VIET;
TREJO MARTIN, TERESA A.;
YANG, ZHENG-YU y
ZIPFEL, SHEILA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 687 291 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

Imidazolilimidazoles condensados como compuestos antivirales

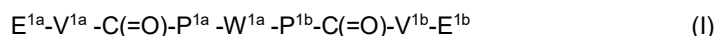
5 Antecedentes

La hepatitis C está reconocida como una enfermedad vírica crónica del hígado que se caracteriza por enfermedad hepática. Aunque los fármacos dirigidos al hígado tienen amplio uso y se ha demostrado su eficacia, la toxicidad y otros efectos secundarios han limitado su utilidad. Los inhibidores del virus de la hepatitis C (HCV) son útiles para

limitar el establecimiento y progresión de infección por HCV así como en ensayos de diagnóstico para HCV. Existe una necesidad de nuevos agentes terapéuticos contra el HCV. En particular, existe una necesidad de agentes terapéuticos de HCV que tengan amplia actividad contra genotipos de HCV (por ejemplo, genotipos 1a, 1b, 2a, 3a, 4a). También existe una necesidad particular de agentes que sean menos susceptibles a resistencia viral. En

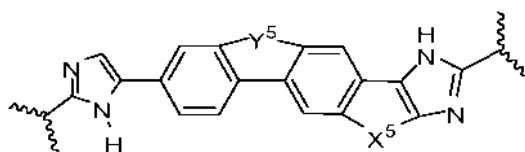
Sumario

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

W^{1a} es



y W^{1a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, o ciano;

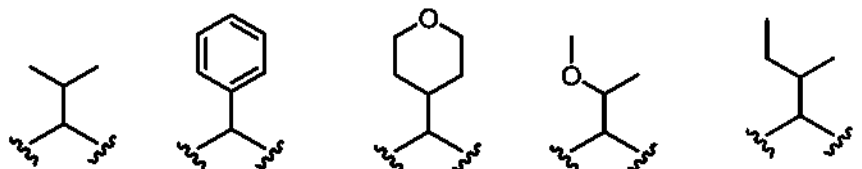
Y^5 es $-O-CH_2-$ o $-CH_2-O-$;

X^5 es $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$;

E^{1a} es $-N(H)(\text{alcoxycarbonilo})$, $-N(H)(\text{cicloalquilcarbonilo})$ o $-N(H)(\text{cicloalquiloxicarbonilo})$; o $E^{1a}-V^{1a}$ tomados conjuntamente son R^{9a} ;

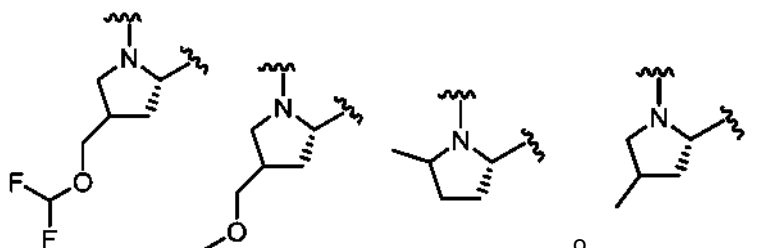
E^{1b} es $-N(H)(\text{alcoxycarbonilo})$, $-N(H)(\text{cicloalquilcarbonilo})$ o $-N(H)(\text{cicloalquiloxicarbonilo})$; o $E^{1b}-V^{1b}$ tomados conjuntamente son R^{9b} ;

cada uno de V^{1a} y V^{1b} se selecciona independientemente entre:



o

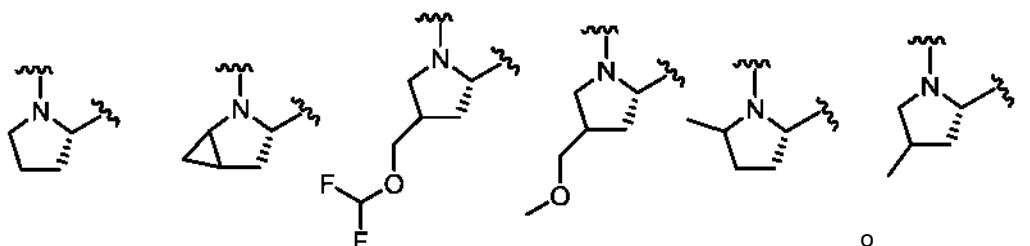
P^{1a} se selecciona entre:



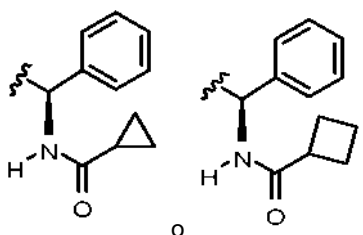
o

;

P^{1b} se selecciona entre:



5 y
R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) tienen actividad útil contra el genotipo 1 del HCV. Además, algunos compuestos de fórmula (1) tienen potencia significativa contra variantes resistentes de GT1.

15 Por consiguiente, determinados compuestos de fórmula (I) poseen propiedades farmacológicas beneficiosas que los hacen adecuados para cumplir la necesidad actual de agentes de HCV con dichas propiedades beneficiosas.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto que tiene propiedades inhibitoras o farmacocinéticas mejoradas, incluyendo una actividad potenciada frente al desarrollo de resistencia vírica, una biodisponibilidad oral mejorada, mayor potencia (por ejemplo, para inhibir la actividad del HCV) o una semivida eficaz prolongada *in vivo*. Determinados compuestos de la divulgación pueden tener menos efectos secundarios, pautas de dosificación menos complicadas o son activos por vía oral.

Descripción detallada

25 Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la divulgación, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas que las acompañan. Aunque la divulgación se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no está previsto que la divulgación se limite a esas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la divulgación cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse en el alcance de la presente divulgación tal como se define mediante las realizaciones.

Compuestos

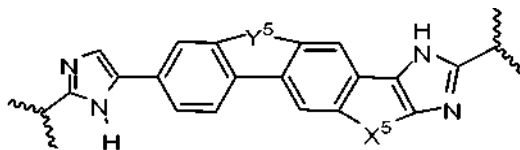
35 Los compuestos de la divulgación excluyen los compuestos conocidos hasta este momento. Sin embargo, está incluido en la divulgación el uso de compuestos que anteriormente no eran conocidos por tener propiedades antivirales con fines antivirales (por ejemplo, para producir un efecto antiviral en un animal). Con respecto a los Estados Unidos, los compuestos o composiciones del presente documento excluyen los compuestos previstos según el punto 102 del Título 35 del Código de Estados Unidos, o que sean evidentes según el punto 103 del Título 35 del Código de Estados Unidos.

40 Cuando un compuesto descrito en el presente documento esté sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R^{1a}" o "A³", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente.

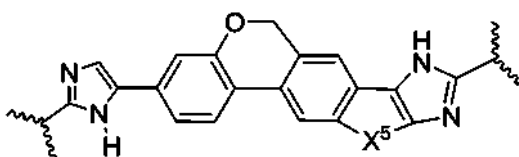
45 "Ausente" - Algunos grupos se definen de forma que puedan estar ausentes. Cuando un grupo está ausente se convierte en un enlace conector. Los dos grupos que por otra parte estarían conectados a dicho grupo ausente están unidos entre sí a través de un enlace.

50 Los grupos "P" (por ejemplo, P^{1a} y P^{1b}) definidos para la fórmula (I) del presente documento tienen un enlace a un -C(=O)- de fórmula (I) y un enlace a un grupo W^{1a}. Debe apreciarse que un átomo de nitrógeno del grupo P está

conectado al grupo $-C(=O)-$ de fórmula (I) y que un átomo de carbono del grupo P está conectado al grupo W^{1a} .

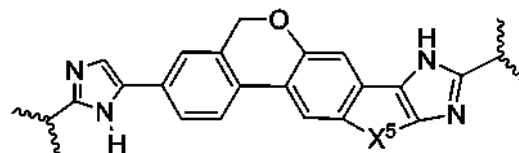


- 5 En el grupo W^{1a} está presente un grupo Y^5 . Cuando dicho Y^5 está definido como un grupo $-O-CH_2-$ o $-CH_2-O-$, dichos grupos Y^5 tienen una direccionalidad. El grupo Y^5 está conectado al grupo W^{1a} con la misma direccionalidad izquierda o derecha en que se ha dibujado cada uno. De esta forma, por ejemplo, cuando Y^5 es $-O-CH_2-$, se pretende que la estructura directamente siguiente sea:



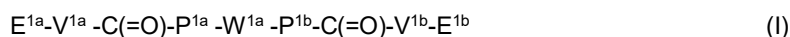
10

Por ejemplo, cuando Y^5 es $-CH_2-O-$, se pretende que la estructura directamente siguiente sea:



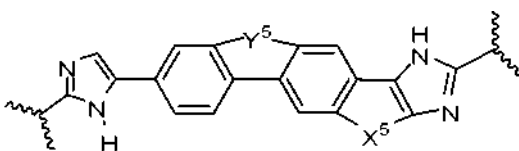
15

En la estructura I, el grupo W^{1a} tiene una direccionalidad de izquierda a derecha como se representa gráficamente en I y W^{1a} tal como se han dibujado.



20

en la que:
 W^{1a} es

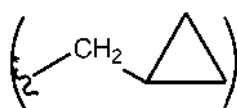


25

Por ejemplo, el grupo P^{1a} está conectado al grupo imidazol de W^{1a} , y el grupo P^{1b} está conectado al sistema de anillo pentacíclico de W^{1a} .

- 30 "Alquilo" es un hidrocarburo C_1-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Ejemplos son metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), y ciclopropilmetilo

35



40

"Alquenilo" es hidrocarburo C_2-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un doble enlace carbono-carbono, sp^2 . Los ejemplos incluyen, pero sin

limitación, etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ciclopentenilo ($-\text{C}_5\text{H}_7$) y 5-hexenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

"Alquinilo" es hidrocarburo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, *sp*. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, acetilénico ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

"Alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico de 1-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados de la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor. Los radicales alquilenilo típicos incluyen, pero sin limitación, metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,2-etil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,3-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) y similares.

"Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados de la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno precursor. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados de la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alquino precursor. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), y 4-pentinilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

El término "alcoxi" o "alquiloxi," como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxycarbonilo," como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

El término "cicloalquilo," como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de tres a siete átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, y $-\text{NR}^x\text{R}^y$ en la que el arilo y el heterocíclico están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y nitro.

El término "cicloalquilcarbonilo," como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalcoxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

El término "cicloalquiloxi," como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquiloxycarbonilo," como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquiloxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

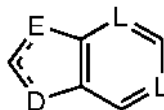
"Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un sólo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, los radicales derivados a partir de benceno, benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

"Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está reemplazado por un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, *por ejemplo*, el resto alquilo, incluyendo los grupos alcanilo, alquenilo o alquinilo, del resto arilalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 5 a 14 átomos de carbono.

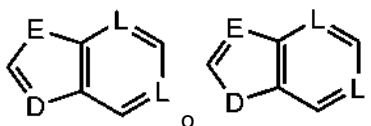
"Alquilo sustituido", "arilo sustituido", y "arilalquilo sustituido" significan alquilo, arilo, y arilalquilo respectivamente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados independientemente por un sustituyente distinto de hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, aunque sin limitación: halo (por ejemplo, F, Cl, Br, I), $-\text{R}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NRR}$, y cada R es independientemente $-\text{H}$, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo. Los grupos alquilenilo, alquenileno y alquinileno también pueden estar sustituidos de forma similar.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de fórmula I, (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2, o más sustituyentes.

El símbolo "-----" en una estructura anular significa que un enlace es un enlace sencillo o doble enlace. En un ejemplo no limitante,



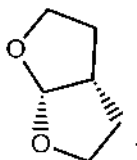
puede ser



"Haloalquilo" como se usa en el presente documento, incluye un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos (por ejemplo, F, Cl, Br, o I). Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilo.

"Heterociclo" o "heterocidilo" como se usa en el presente documento incluye a modo de ejemplo y no de limitación, aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una realización específica, "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono se han sustituidos con un heteroátomo (por ejemplo O, N o S). El término heterociclo también incluye "heteroarilo" que es un heterociclo en el que al menos un anillo heterocíclico es aromático.

Los ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4H-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranoilo:



A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a un átomo de carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. De forma aún más típica, los heterociclos unidos a un átomo de carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a un átomo de nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-

imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfina, y posición 9 de un carbazol o β -carbolina. De forma aún más típica, los heterociclos unidos a un átomo de nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

"Carbociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que tiene hasta aproximadamente 25 átomos de carbono. normalmente, un carbociclo tiene de aproximadamente 3 a 7 átomos de carbono como monociclo, de aproximadamente 7 a 12 átomos de carbono como un bicíclico y hasta aproximadamente 25 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen normalmente de 3 a 6 átomos de anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen normalmente de 7 a 12 átomos de anillo, *por ejemplo*, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos del anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El término carbociclo incluye "cicloalquilo" que es un carbociclo saturado o insaturado. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo y naftilo.

El término "amino," como se usa en el presente documento, se refiere a -NH_2 .

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, *por ejemplo*, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

El término "tratamiento" o "tratar", en la medida en que se relaciona con una enfermedad o afección incluye prevenir la aparición de la enfermedad o afección, inhibir la enfermedad o afección, eliminar la enfermedad o afección y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o afección.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en el presente documento se basan generalmente en S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, *es decir*, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos (D y L) o (R y S) se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, donde (-) o l significa que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica. La divulgación incluye todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento.

Profármacos

El término "profármaco", como se usa en este documento, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto de la divulgación que inhibe la actividad HCV ("el compuesto inhibidor activo"). El compuesto puede formarse a partir del profármaco como resultado de: (i) reacción o reacciones químicas espontáneas, (ii) reacción o reacciones químicas catalizadas con enzima, (iii) fotólisis, y/o (iv) reacción o reacciones químicas metabólicas.

"Resto profármaco" se refiere a un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática o por algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pág. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármacos de la divulgación incluyen,

pero sin limitación, amidasas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos profármaco pueden servir para aumentar la solubilidad, absorción y lipofilicidad para optimizar la liberación, biodisponibilidad y eficacia del fármaco. Un resto profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

- 5 Los restos de profármacos a modo de ejemplo incluyen los ésteres de aciloximetilo hidrolíticamente sensibles o lábiles $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{99}$ y carbonatos de aciloximetilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{99}$ en los que R^{99} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido. El éster de aciloxialquilo se usó por primera vez como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y después se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también por las Patentes de Estados Unidos n.º 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756.
- 10 Posteriormente, el éster de aciloxialquilo se usó para suministrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para aumentar la biodisponibilidad oral. Una variante próxima del éster aciloxialquilo, el éster de alcoxicarboniloxialquilo (carbonato), puede también aumentar la biodisponibilidad oral como un resto profármaco en los compuestos de las combinaciones de la divulgación. Un éster de aciloximetilo ilustrativo es pivaloiloximatoxi, $(\text{POM})\text{-CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto de profármaco de carbonato de aciloximetilo ilustrativo es
- 15 pivaloiloximetilcarbonato $(\text{POC})\text{-CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

- Los ésteres de arilo o grupos fosforosos, especialmente los ésteres de fenilo, se notifican por su mejora de la biodisponibilidad oral (De Lombaert et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). También se han descrito ésteres fenílicos que contienen un éster carboxílico orto con respecto a un fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Se indican ésteres bencílicos para generar ácidos fosfónicos precursores. En algunos casos, los
- 20 sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, *por ejemplo*, esterasas, oxidasas, etc., que a su vez experimentan escisión en el enlace C-O bencílico para generar ácido fosfórico y un intermedio de metiuro de quinona. Se describen ejemplos de esta clase de profármacos por Mitchell y col. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier documento WO 91/19721. Se han descrito aún otros profármacos
- 25 bencílicos que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencílico (Glazier WO 91/19721). Se indican como útiles profármacos que contienen tio para la administración intracelular de fármacos fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etilitio en el que el grupo tiol se esterifica con un grupo acilo o se combina con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro general el tiointermedio libre
- 30 que posteriormente se descompone para dar ácido fosfórico y episulfuro (Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958).

Grupos protectores

- 35 En el contexto de la presente divulgación, los grupos protectores incluyen restos profármacos y grupos protectores químicos.

- "Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. Se conocen bien en la técnica grupos protectores
- 40 químicos y estrategias para la protección/desprotección. Véase, *por ejemplo*, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficacia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, la fabricación y la ruptura de enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la
- 45 reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios químicamente protegidos pueden ser por sí mismos biológicamente activos o inactivos.

- Los compuestos protegidos también pueden presentar alteraciones, y en algunos casos, propiedades optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tal como el paso a través de las membranas celulares y resistencia a la degradación o secuestro enzimático. En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos pueden denominarse
- 50 profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco precursor en un profármaco, por lo que el fármaco precursor se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse más eficazmente que el fármaco precursor, los profármacos pueden poseer una mayor potencia *in vivo* que el fármaco precursor. Los grupos protectores se retiran, ya sea *in vitro*, en el caso de los intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de los profármacos. Con los intermedios químicos, no es particularmente importante que los
- 55 productos resultantes después de la desprotección, *por ejemplo*, alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

- Los grupos protectores están disponibles, son comúnmente conocidos se usan opcionalmente para prevenir reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos de síntesis, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la divulgación. En su mayor parte, la decisión de qué grupos proteger, cuando hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerá de la química de la reacción a proteger contra (por
- 60 ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductoras u otras) y la dirección deseada de la síntesis. Los PG no necesitan ser, y generalmente no son, iguales si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, se usará un PG para proteger grupos funcionales tales como carboxilo, hidroxilo, tio o grupos amino y por tanto
- 65

previene reacciones secundarias o por otra parte facilitan la eficacia de síntesis. El orden de la desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección de interés de la síntesis y las condiciones de reacción que se van a encontrar, y puede producirse en cualquier orden según se determiné por el experto.

Pueden protegerse diversos grupos funcionales de los compuestos de la divulgación. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni de éster, como comprenderán los expertos en la materia, y se incluyen con amidas, tratadas a continuación.

Un muy gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida, y sus correspondientes reacciones de escisión química, se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), que se incorpora como referencia en su totalidad en el presente documento. En particular el Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos véase Greene como se expone más adelante.

A modo de ejemplo y no de limitación, las variables descritas en el presente documento pueden ser, en algunas realizaciones, sustituyentes recursivos. normalmente, cada uno de estos pueden aparecer independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0 veces en una realización dada. Más normalmente, cada uno de estos puede aparecer independientemente 12 o menos veces en una realización dada. Cuando un compuesto descrito en el presente documento esté sustituido con más de uno del mismo grupo designado, *por ejemplo*, "R¹" o "R³", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, *es decir*, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas indican el sitio de las uniones de enlace covalente a los grupos, restos o átomos adyacentes.

En una realización de la divulgación, el compuesto está en una forma aislada y purificada. Generalmente, la expresión "aislada y purificada" significa que el compuesto está sustancialmente libre de materiales biológicos (por ejemplo, sangre, tejido, células, etc.). En una realización específica de la divulgación, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está exento de materiales biológico al menos en aproximadamente un 50 % en peso; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está exento de materiales biológico al menos en aproximadamente un 75 % en peso; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está exento de materiales biológico al menos en aproximadamente un 90 % en peso; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está exento de materiales biológico al menos en aproximadamente un 98 % en peso; y en otra realización, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está exento de materiales biológico al menos en aproximadamente un 99 % en peso. En otra realización específica, la divulgación proporciona un compuesto o conjugado de la divulgación que se ha preparado sintéticamente (por ejemplo, *ex vivo*).

Estereoisómeros

Los compuestos de la divulgación pueden tener centros quirales, *por ejemplo*, átomos de carbono o fósforo quirales. Los compuestos de la divulgación por tanto incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, que incluyen enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la divulgación incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos aquirales, asimétricos. En otras palabras, los centros quirales aparentes de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente exentos de sus socios enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la divulgación. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales, sustancialmente ópticamente puros, por técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de las sales diastereoméricas formadas con aditivos ópticamente activos, *por ejemplo*, ácidos o bases, seguido de la conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, a partir del estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

Los compuestos de la divulgación también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque solo puede representarse un tautómero, todas estas formas están contempladas dentro del alcance de la divulgación. Por ejemplo, pueden existir tautómeros ene-amina para purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y sistemas de tetrazol, y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la divulgación.

Sales e hidratos

Los ejemplos de sales fisiológica o farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la divulgación incluyen

sales procedentes de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalino térreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en la que X es alquilo C_1 - C_4). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como los ácidos benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos organosulfónicos, tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto junto con un catión adecuado, tal como Na^+ y NX_4^+ (en la que X se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo C_1 - C_4).

Para uso terapéutico, las sales de principios activos de los compuestos de la descripción serán normalmente fisiológicamente aceptables, *es decir* serán sales obtenidas a partir de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no sean fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, se obtengan o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente divulgación.

Las sales metálicas se preparan normalmente haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de esta divulgación. Los ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Una sal metálica menos soluble puede precipitarse de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado.

Además, pueden formarse sales a partir de la adición de ácido de determinados ácidos orgánicos e inorgánicos, *por ejemplo*, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, normalmente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, se entenderá que las composiciones en el presente documento comprenden compuestos de la divulgación en su forma desionizada, así como de ion híbrido, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua en forma de hidratos.

También se incluyen dentro del alcance de esta divulgación las sales de los compuestos precursores con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales son adecuados, especialmente los aminoácidos de origen natural hallados como componentes de las proteínas, aunque el aminoácido es normalmente uno que porte una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutral tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina o leucina.

Métodos de inhibición de HCV

En este documento se describen métodos para inhibir la actividad del HCV que comprenden la etapa de tratar una muestra que se sospecha que contiene el HCV con un compuesto o composición de la descripción.

Los compuestos de la divulgación pueden actuar como inhibidores del HCV, como intermedios de dichos inhibidores o pueden tener otras utilidades como las descritas a continuación. Los inhibidores generalmente se unirán a localizaciones en la superficie o en una cavidad del hígado. Los compuestos que se unen en el hígado pueden unirse con grados variables de reversibilidad. Esos compuestos que se unen de forma sustancialmente irreversible son candidatos ideales para su uso en el método de la descripción. Una vez marcados, los compuestos que se unen de manera sustancial e irreversible son útiles como sondas para la detección de HCV. Por consiguiente, se divulgan en el presente documento métodos par detectar NS3 en una muestra que se sospecha que contiene HCV que comprende las etapas de: tratar una muestra que se sospecha que contiene HCV con una composición que comprende un compuesto de la divulgación unido a un marcador; y observar el efecto de la muestra en la actividad del marcador. Los marcadores adecuados son bien conocidos en el campo de los diagnósticos e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de este documento se marcan de un modo convencional usando grupos funcionales como hidroxilo o amino. Se divulga en el presente documento un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) y (A1)-(A4) que comprende o está unido a uno o más marcadores detectables. En el contexto de la divulgación, las muestras de las que se sospecha que contienen HCV incluyen materiales naturales o hechos por el hombre tales como organismos vivos; cultivos tisulares o celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimentos, agua o de aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, en particular, células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada; y similares. Normalmente la muestra será sospechosa de contener HCV. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos, materiales fabricados por el hombre tales como cultivos celulares.

La etapa de tratamiento de la descripción comprende añadir el compuesto de la descripción a la muestra o comprende añadir un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier método de administración descrito anteriormente.

Si se desea, la actividad del HCV después de la aplicación del compuesto puede observarse por cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos para detectar la actividad de HCV. Se contemplan todos los métodos

cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar la actividad del HCV. normalmente, se aplica uno de los métodos de exploración descritos anteriormente, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

- 5 Muchos organismos contienen el HCV. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con la activación del HCV en animales o en el ser humano.

Sin embargo, en la exploración de compuestos capaces de inhibir la actividad del HCV se debería considerar que los resultados de los ensayos enzimáticos no siempre se pueden correlacionar con los ensayos en cultivos celulares.

- 10 Por tanto, un ensayo basado en células debería ser normalmente la herramienta de selección primaria.

Formulaciones farmacéuticas

- 15 Los compuestos de esta divulgación se formulan con portadores y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, emolientes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se pretenden para suministro por administración diferente a oral generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones opcionalmente contendrán excipientes tales como los expuestos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes, tales como EDTA, hidratos de carbono, tales como
- 20 dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico, y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero habitualmente es de aproximadamente 7 a 10. normalmente, el compuesto se administrará en una dosis de 0,01 miligramos a 2 gramos. En una realización, la dosis será de aproximadamente 10 miligramos a 450 miligramos. En otra realización, la dosificación será de aproximadamente 25 a aproximadamente 250 miligramos. En otra realización, la dosificación será de
- 25 aproximadamente 50 a 100 miligramos. En una realización, la dosificación será de aproximadamente 100 miligramos. Se contempla que el compuesto puede administrarse una vez, dos veces o tres veces al día.

- Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, para su uso tanto humano como veterinario, de la divulgación
- 30 comprenden al menos un principio activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables para ello, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El portador o portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el destinatario de la misma.

- 35 Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma monodosis y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encuentran en general en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En
- 40 general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, si fuera necesario, conformar el producto.

- 45 Las formulaciones de la presente divulgación adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

- 50 Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos creados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida, tal como polvos o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse
- 55 moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y se formulan opcionalmente de modo que proporcionen liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde los mismos.

- Para la administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el principio o principios activos en una cantidad de,
- 60 por ejemplo, del 0,075 al 20 % p/p (incluyendo el principio o principios activos en un intervalo entre el 0,1 % y el 20 %, en incrementos del 0,1 % p/p, tal como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente del 0,2 al 15 % p/p, y muy preferentemente del 0,5 al 10 % p/p. Cuando se formula en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

- 65 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % p/p de un alcohol

polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400), y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta descripción puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de un modo conocido. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido también como emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin el estabilizador (o estabilizadores) constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizantes de la emulsión para su uso en la formulación de la divulgación incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar la filtración desde tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferentes. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción comprenden uno o más compuestos de la descripción junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método pretendido de administración. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes y elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio o sódico, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tales como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la descripción contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhidro (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo al principio activo en un aceite vegetal, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes, tales como los mostrados anteriormente y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral más sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la divulgación, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los divulgados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxi-etileno. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, pueden emplearse de manera convencional aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden usarse asimismo ácidos grasos, tales como ácido oleico.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material de vehículo para producir una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada pretendida para administración oral a seres humanos puede contener 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa pretendida para infusión intravenosa puede comprender de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que puede suceder infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para administración al ojo, incluyen gotas oculares, en las que el principio activo se disuelve o suspende en un transportador adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está preferiblemente presente en dichas formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 %, de forma ventajosa del 0,5 al 10 % particularmente aproximadamente el 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden al principio activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran por inhalación rápida a través de las fosas nasales o mediante inhalación a través de la boca, de forma que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco pueden prepararse con métodos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos hasta ahora usados en el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con la actividad de HCV.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen, además del principio activo, los transportadores que en la técnica se sabe que son apropiados.

- 5 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.
- 10 Las formulaciones se presentan en envases de dosis individual o de multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación individual preferentes son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha citado anteriormente en el presente documento o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta descripción pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La descripción proporciona adicionalmente composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

- 25 Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición o pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que por lo demás son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o mediante cualquier otra vía deseada.
- 30 Los compuestos de la descripción también pueden formularse para proporcionar liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. Por consiguiente, la divulgación también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la descripción formulados para liberación sostenida o controlada.
- 35 La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, de si los compuestos están o no usándose de forma profiláctica (dosis menores), el método de suministro y la formulación farmacéutica, y la determinará el médico clínico usando estudios convencionales de escalado de dosis.

40 Vías de administración

Uno o más compuestos de la descripción (mencionados en este documento como ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del destinatario. Una ventaja de los compuestos de esta descripción es que están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

50 Terapia de combinación para HCV

En otra realización, los ejemplos no limitativos de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de fórmula (I) y (A1-A4) con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del HCV, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del HCV, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del HCV, inhibidores de NS5A del HCV, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del HCV, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos o agentes terapéuticos para el tratamiento del HCV.

Más específicamente, uno o más compuestos descritos en este documento pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 60 1) interferones, *por ejemplo*, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanativa, Multiféron, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glucosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 PEGilado (IL-29 PEGilada) y belerofón;
- 65

- 2) ribavirina y sus análogos, *por ejemplo*, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidina);
- 3) inhibidores de la proteasa NS3 del HCV, *por ejemplo*, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ABT-450, ACH-1625, ITMN-191, MK5172, MK6325 y MK2748;
- 5 4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, *por ejemplo*, celgosivir (MX-3253), Miglitol, y UT-231B;
- 5) hepatoprotectores, *por ejemplo*, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina, y MitoQ;
- 6) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del HCV, *por ejemplo*, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, sofosbuvir (GS-7977 (antiguamente PSI-7977)), e INX-189 (ahora BMS986094);
- 10 7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del HCV, *por ejemplo*, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, ABT-072, ABT-333, GS-9669, PSI-7792 y GS-9190;
- 15 8) inhibidores de NS5A del HCV, *por ejemplo*, AZD-2836 (A-831), BMS-790052, ACH-3102, ACH-2928, MK8325, MK4882, MK8742, PSI-461, IDX719 y A-689;
- 9) agonistas de TLR-7, *por ejemplo*, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), y SM-360320;
- 10) inhibidores de ciclofilina, *por ejemplo*, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811;
- 11) inhibidores del IRES del HCV, *por ejemplo*, MCI-067;
- 20 12) potenciadores farmacocinéticos, *por ejemplo*, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, y roxitromicina; y
- 13) otros fármacos para el tratamiento del HCV, *por ejemplo*, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C,
- 25 EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida y VX-497 (merimepodib).

Más específicamente, uno o más compuestos descritos en este documento pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del HCV (ABT-072 y ABT-333), inhibidores de NS5A del HCV (ACH-3102 y ACH-2928) e inhibidores de la proteasa NS3 del HCV (ABT-450 y ACH-1625).

En otra realización más, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, solvato y/o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una realización, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto descrito en este documento puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto descrito en este documento. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto descrito en el presente documento puede ser interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de polimerasa NS5b, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del HCV y otros fármacos para el tratamiento del HCV.

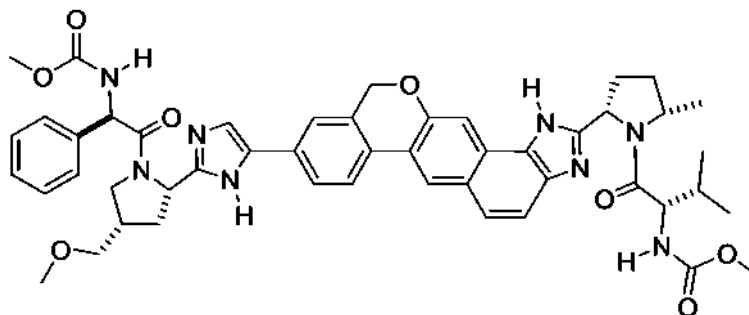
En otra realización, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferon, rebetol, copegus, levovirina, VX-497, viramidina (taribavirina), A-831, A-689, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, derivados de benzoimidazol, derivados de la benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de la fenilalanina, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18 y NIM811 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la presente solicitud divulga un agente farmacéutico que comprende:

- 60 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o éster del mismo farmacéuticamente aceptable; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH,
- 65 inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina,

inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del HCV y otros fármacos para el tratamiento del HCV y combinaciones de los mismos.

En otra realización se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) descrito en este documento y un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV y opcionalmente un interferón o ribavirina. En una realización, el compuesto es {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo que tiene la fórmula:



y el inhibidor es sofosbuvir.

Las combinaciones de los compuestos de fórmula I y los agentes terapéuticos adicionales activos se pueden seleccionar para tratar pacientes infectados por HCV y otras afecciones tales como infecciones de VIH. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I se pueden combinar con uno o más compuestos útiles en el tratamiento del VIH, por ejemplo, proteasa del VIH que inhibe compuestos, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de polimerasa NS5b, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del HCV y otros fármacos para el tratamiento del HCV.

Más específicamente, uno o más compuestos de fórmula (I) o (A1)-(A4) se pueden combinar con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en 1) inhibidores de la proteasa del HCV, *por ejemplo*, amprevir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, *por ejemplo*, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, *por ejemplo*, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, fosalvudina tidoxilo, apricitabina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleotídico de transcriptasa inversa del VIH, *por ejemplo*, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, *por ejemplo*, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido caféico, derivados de éster fenetílico del ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de app41, *por ejemplo*, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, *por ejemplo*, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, *por ejemplo*, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, *por ejemplo*, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y de la NADH-oxidasa, *por ejemplo*, inmunina, 10) un inhibidor de CCR5, *por ejemplo*, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 y maraviroc, 11) un interferón, *por ejemplo*, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, feiron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS y albuferon, 12) análogos de ribavirina, *por ejemplo*, rebetol, copegus, levovirina, VX-497 y viramidina (taribavirina) 13) inhibidores de NS5a, *por ejemplo*, A-831, A-689 y BMS-790052, 14) inhibidores de polimerasa NS5b, *por ejemplo*, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125, 15) inhibidores de la proteasa NS3, *por ejemplo*, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065, 16) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, *por ejemplo*, MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17) hepatoprotectores, *por ejemplo*, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos del HCV, *por ejemplo*, derivados de benzoimidazol, derivados de la benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados

de la fenilalanina 19) otros fármacos para el tratamiento de la Hepatitis C, *por ejemplo*, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (viostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18 y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, *por ejemplo*, BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de RNAsa H, *por ejemplo*, ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, *por ejemplo*, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, cytolin, polimun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889 e PA-1050040.

Se contempla que el segundo agente terapéutico se administre de un modo conocido en la técnica y que la dosificación pueda seleccionarla un especialista en la técnica. *Por ejemplo*, el segundo agente puede administrarse en una dosis de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 2 gramos por día.

Metabolitos de los compuestos

También se incluyen en el alcance de la presente descripción los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en este documento. Dichos productos pueden producirse, *por ejemplo*, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procedimientos enzimáticos. *Por consiguiente*, la descripción incluye compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta descripción con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos, se identifican normalmente preparando un compuesto de la divulgación radiomarcado (*por ejemplo*, con C^{14} o H^3), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (*por ejemplo*, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono o al hombre, dejando tiempo suficiente para que produzca el metabolismo (normalmente de alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. En general, el análisis de los metabolitos se hace del mismo modo que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos bien conocidos para los especialistas en la técnica. Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, *por ejemplo*, por análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos para los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la divulgación, aun cuando no posean actividad inhibidora del VHC por sí mismos.

Se conocen los métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutivas.

Métodos ilustrativos para fabricar los compuestos

La divulgación también se refiere a métodos para fabricar las composiciones de la divulgación. Las composiciones se preparan por cualquiera de las técnicas de síntesis orgánica aplicables. Se conocen bien en la técnica muchas de dichas técnicas. Sin embargo, muchas de las técnicas conocidas se elaboran en el Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, Nueva York), Vol. 1, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus y Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; y Vol. 6, Michael B. Smith; sí como March, J., Advanced Organic Chemistry, tercera edición, (John Wiley & Sons, Nueva York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. En 9 Volúmenes, Barry M. Trost, Editor Jefe (Pergamon Press, Nueva York, impresión de 1993). Se describen otros métodos adecuados para la preparación de compuestos de la divulgación en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2006/020276.

Se proporcionan varios métodos a modo de ejemplo para la preparación de las composiciones de la divulgación en los esquemas y ejemplos a continuación. Estos métodos pretenden ilustrar la naturaleza de dichas preparaciones y no pretenden limitar el alcance de los métodos aplicables.

Generalmente, las condiciones de reacción tales como temperatura, tiempo de reacción, disolventes, procedimientos de tratamiento, y similares, serán aquellos comunes en la técnica para la reacción particular que se va a realizar. El material de referencia citado, junto con el material citado en dichos documentos, contiene descripciones detalladas de dichas condiciones. Normalmente, las temperaturas serán de -100°C a 200°C , los disolventes serán apróticos o próticos, y los tiempos de reacción serán de 10 segundos a 10 días. El tratamiento consiste normalmente en inactivar cualquier reactivo sin reaccionar seguido de reparto entre un sistema de capa acuosa/orgánica (extracción) y separar la capa que contiene el producto.

Las reacciones de oxidación y reducción se llevan a cabo normalmente a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C), aunque para reducciones de hidruros metálicos con frecuencia la temperatura se reduce de 0°C a -100°C , los disolventes son normalmente apróticos para las reducciones y pueden ser próticos o apróticos para las oxidaciones. Los tiempos de reacción se ajustan para conseguir las conversiones deseadas.

Las reacciones de condensación se llevan a cabo normalmente a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente, aunque en las condensaciones controladas cinéticamente no en equilibrio también son comunes temperaturas reducidas (0 °C a -100 °C). Los disolventes pueden ser próticos (comunes en reacciones equilibrantes) o apróticos (comunes en reacciones controlada cinéticamente).

5 Las técnicas de síntesis convencionales, tales como retirada azeotrópica de subproductos de reacción y uso de condiciones de reacción anhidras (por ejemplo, entornos de gas inerte) son comunes en la técnica y se aplicarán cuando sea aplicable.

10 Los términos "tratado", "tratar", "tratamiento", y similares, cuando se usa en relación con una operación de síntesis química, significa poner en contacto, mezclar, hacer reaccionar, dejar reaccionar, dejar en contacto, y otros términos comunes en la técnica para indicar que una o más entidades químicas son tratadas de tal manera que se convierten a una o más de otras entidades químicas. Esto significa que "tratar el compuesto uno con el compuesto dos" es sinónimo de "permitir que el compuesto uno reaccione con el compuesto dos", "poner en contacto el compuesto uno con el compuesto dos", "hacer reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos", y otras expresiones comunes en la técnica de síntesis orgánica para indicar razonablemente que el compuesto uno fue "tratado", "se hizo reaccionar", "se dejó reaccionar", etc., con el compuesto dos. Por ejemplo, el tratamiento indica la manera razonable y usual en la que se permite que los compuestos químicos orgánicos reaccionen. Se pretenden concentraciones normales (de 0,01 M a 10 M, normalmente de 0,1 M a 1 M), temperaturas (de -100 °C a 250 °C, normalmente de -78 °C a 150 °C, más normalmente de -78 °C a 100 °C, aún más normalmente de 0 °C a 100 °C), recipientes de reacción (normalmente vidrio, plástico, metal), disolventes, presiones, atmósferas (normalmente aire para reacciones insensibles a oxígeno y agua o nitrógeno o argón para las sensibles a oxígeno o agua), etc., a menos que se indique otra cosa. El conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de síntesis orgánica se usa para seleccionar las condiciones y el aparato para "tratar" en un proceso dado. En particular, un experto en la técnica de la síntesis orgánica selecciona condiciones y aparatos esperados de forma razonable para realizar con éxito las reacciones químicas de los procesos descritos basándose en el conocimiento en la técnica.

Las modificaciones de cada uno de los esquemas a modo de ejemplo y en los Ejemplos (en lo sucesivo por la presente "esquemas a modo de ejemplo") conducen a diversos análogos de los materiales a modo de ejemplo específicos producidos. Las citas que se han citado anteriormente que describen métodos adecuados de la síntesis orgánica son aplicables a dichas modificaciones.

En cada uno de los esquemas a modo de ejemplo puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican (en lo sucesivo en el presente documento se separan) al grado deseado de homogeneidad por las técnicas comunes en la técnica. normalmente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar diversos procedimientos incluyendo, por ejemplo: de fase inversa y de fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; aparatos y procedimientos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho de movimiento simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o espesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de procedimientos de preparación implican el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a, o producir de otro modo, un producto deseado separable, material de partida sin reaccionar, reacción por producto o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes, tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión, tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos, tales como éteres de corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares.

La selección de los métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase y similares. Un experto en la técnica aplicará técnicas más probablemente para conseguir la separación deseada.

Puede obtenerse un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (*Stereochemistry of Carbon Compounds*, (1962) de E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113, 3) 283-302). Pueden separarse mezclas racémicas de compuestos quirales de la divulgación y aislarse por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereoisómeros y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

Bajo el método (1), pueden formarse sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares, con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse para separarse por cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tal como el ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede resultar en la formación de sales diastereoméricas.

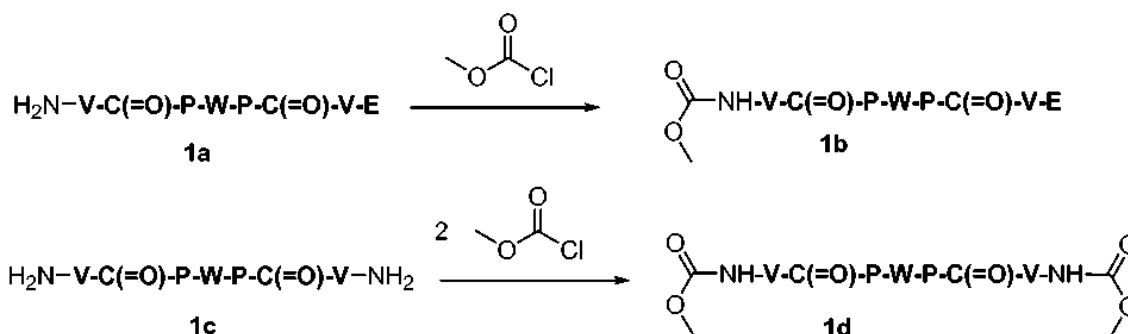
Como alternativa, por el método (2), el sustrato que debe resolverse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., pág. 322). Pueden formarse compuestos diastereoméricos haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para producir el sustrato enantioméricamente enriquecido libre. Un método para determinar la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tal como un éster de mentilo, *por ejemplo*, (-) cloroformiato de mentilo en presencia de una base, o un éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro RMN para la presencia de los dos diastereómeros atropisómeros. Pueden separarse y aislarse diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos por cromatografía de fase normal y de fase inversa, siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., documento WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378). Pueden distinguirse enantiómeros enriquecidos o purificados por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Esquemas y Ejemplos

Se describen aspectos generales de estos métodos a modo de ejemplo a continuación y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procesos está opcionalmente separado, aislado y/o purificado antes de su uso en procesos posteriores.

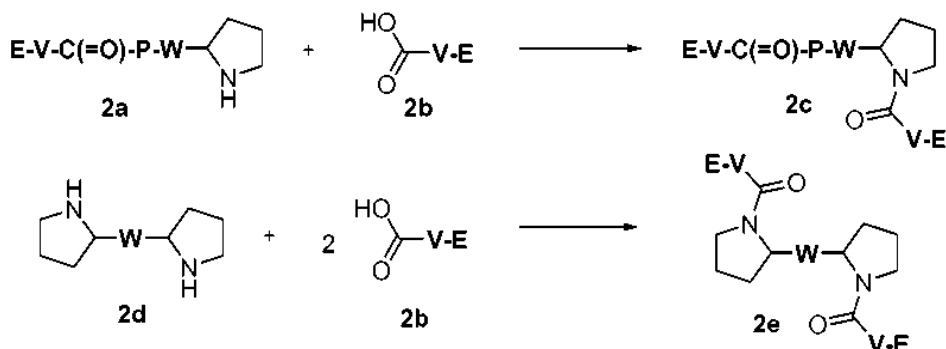
Se proporcionan en el presente documento varios métodos a modo de ejemplo para la preparación de compuestos de la divulgación, por ejemplo, en los Ejemplos siguientes. Estos métodos pretenden ilustrar la naturaleza de dichas preparaciones y no pretenden limitar el alcance de los métodos aplicables. Ciertos compuestos de la divulgación pueden usarse como intermedios para la preparación de otros compuestos de la divulgación. En los métodos ilustrativos descritos en el presente documento, el fragmento **E-V-** también puede escribirse como **R9-**. PG representa un grupo protector común para el grupo funcional dado que está unido. La instalación y la retirada del grupo protector puede llevarse a cabo usando técnicas estándar, tales como las descritas en Wuts, P. G. M., Greene, T. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, Nueva Jersey, 2007.

Esquema 1. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



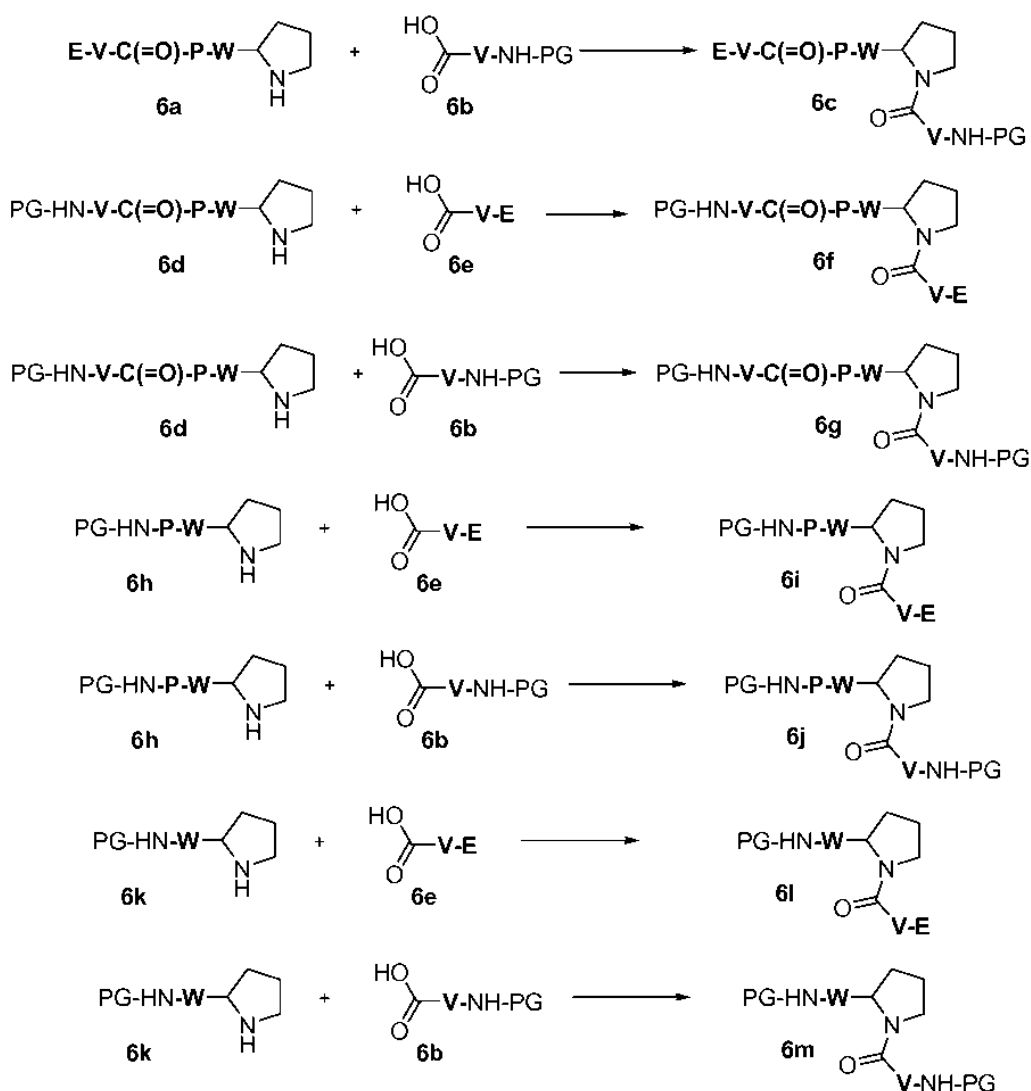
El Esquema 1 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** de la divulgación en la que, para los propósitos ilustrativos, **E** es metoxycarbonilamino. El tratamiento de **1a** o **1c** con uno o dos equivalentes respectivamente de cloroformiato de metilo en condiciones básicas (por ejemplo, hidróxido sódico) proporciona la molécula **1b** o **1d**.

Esquema 2. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



- 5 El Esquema 2 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** de la divulgación en la que, para los propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina. El acoplamiento de amina **2a** con el ácido **2b** se realiza usando un reactivo de acoplamiento peptídico (por ejemplo, HATU) para proporcionar **2c**. Como alternativa, la amina **2d** se acopla con dos equivalentes de **2b** en condiciones similares para proporcionar **2e**.

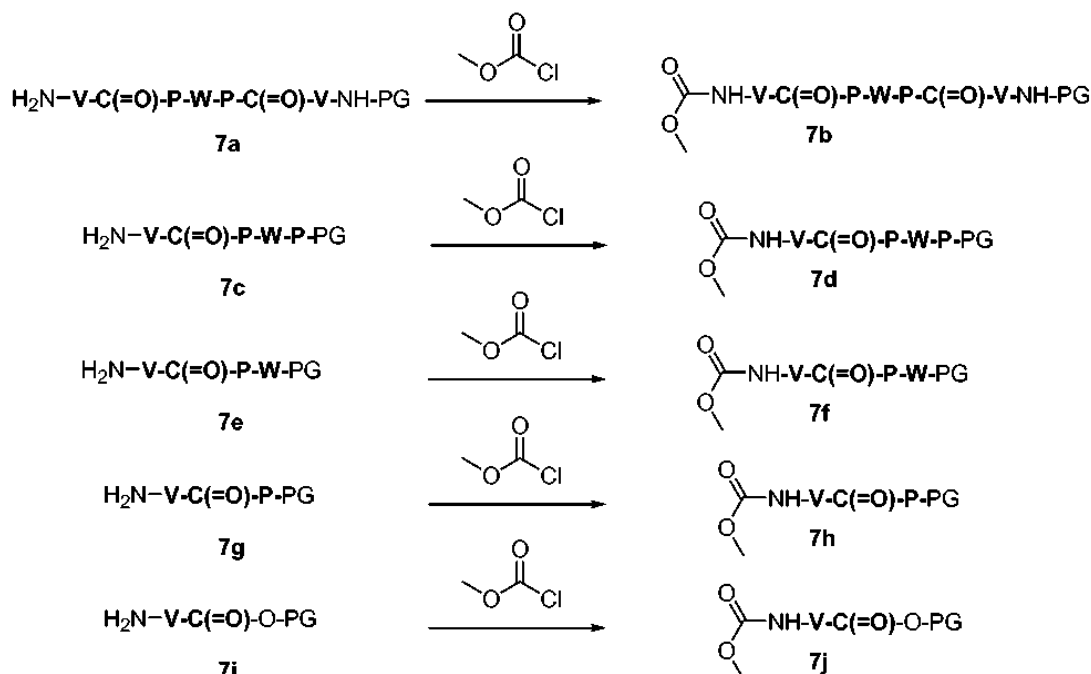
10

Esquema 6. Síntesis representativa de R¹-V-C(=O)-P-R²

- 15 El Esquema 6 muestra una síntesis general de un intermediario **R¹-V-C(=O)-P-R²** en el que, para los propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina, **R¹** es un grupo genérico que se representa como E o un grupo protector de amino, y **R²**

es un grupo genérico que se representa como **-W-P-C(=O)-V-E**, **-W-P-C(=O)-V-NH-PG**, **-W-P-NH-PG**, o **-W-NH-PG**. El acoplamiento de la amina **6a** (o **6d**, **6h**, **6k**) con el ácido **6b** o **6e** se realiza usando un reactivo de acoplamiento peptídico (por ejemplo, HATU) para proporcionar **6c** (o **6f**, **6g**, **6i**, **6j**, **6l**, **6m**) respectivamente.

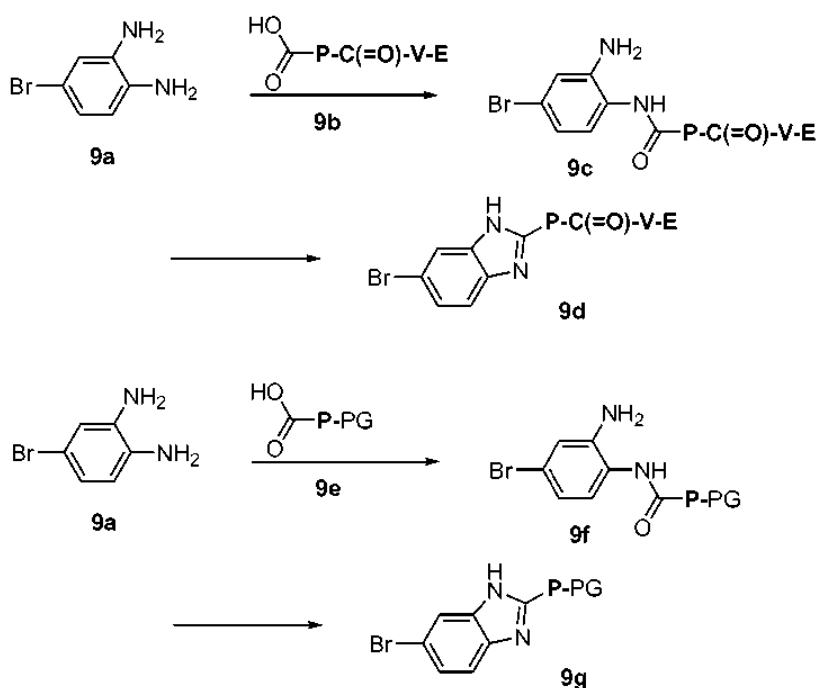
5

Esquema 7. Síntesis representativa de **E-V-C(=O)-R¹**

10

El Esquema 7 muestra una síntesis general de un intermedio **E-V-C(=O)-R¹** en el que, para los propósitos ilustrativos, **E** es metoxycarbonilamino y **R¹** es un grupo genérico que se representa como **-P-W-P-C(=O)-V-NH-PG**, **-P-W-P-PG**, **-P-W-PG**, **-P-PG**, o **-O-PG**. El tratamiento de **7a** (o **7c**, **7e**, **7g**, **7i**) con clorocarbonato de metilo en condiciones básicas (por ejemplo, hidróxido sódico) proporciona la molécula **7b** (o **7d**, **7f**, **7h**, **7j**).

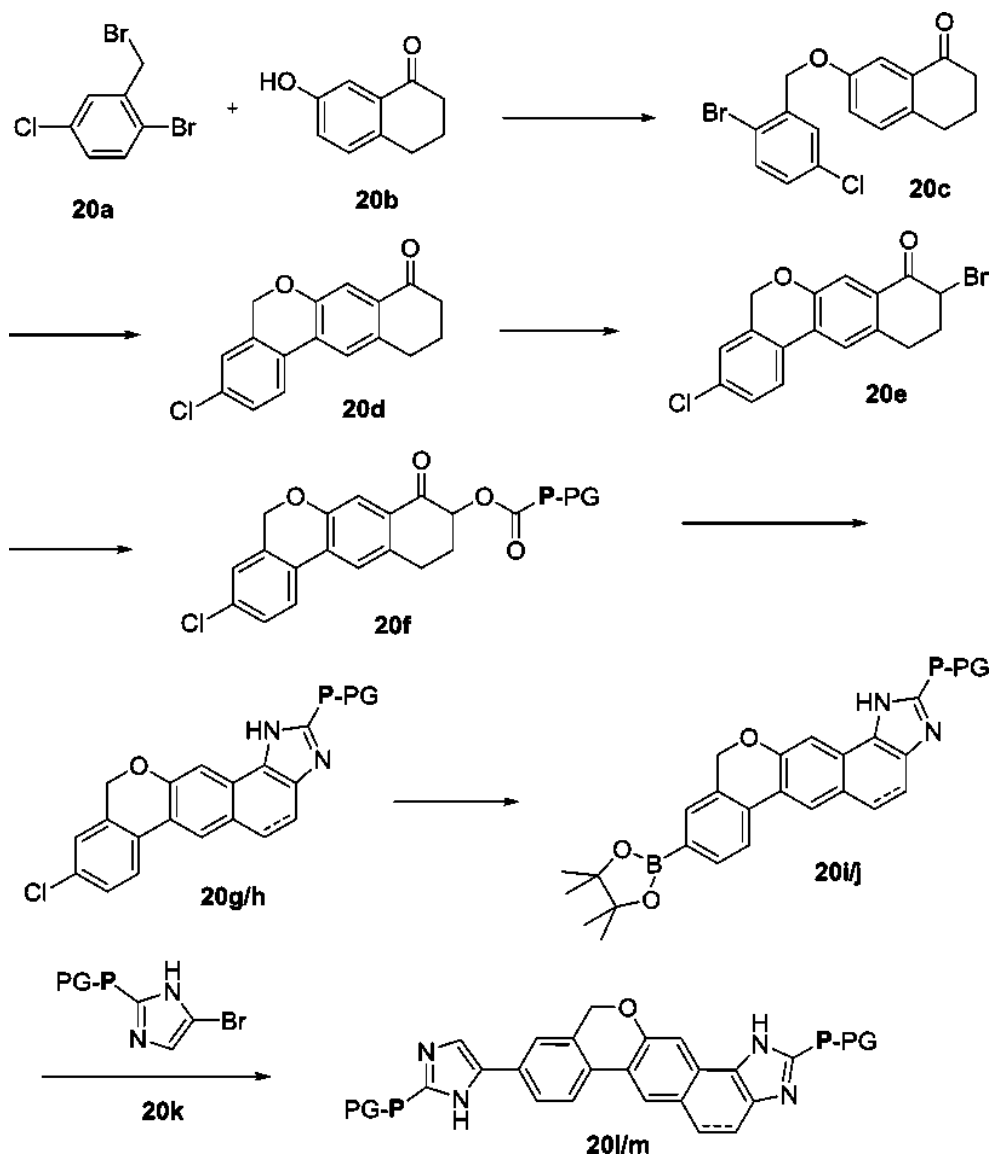
15

Esquema 9. Síntesis representativa de **R¹-P-R²**

El Esquema 9 muestra una síntesis general de un intermediario $R^1\text{-P-R}^2$ en el que, para los propósitos ilustrativos, R^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-V-E}$ o un grupo protector y R^2 es benzimidazol sustituido. La formación del benzoimidazol se consigue por acoplamiento del ácido **9b** o **9e** con una arilamina **9a**, usando un reactivo de acoplamiento de péptido, tal como HATU, para proporcionar **9c** o **9d**. La ciclación de la amida en presencia de un ácido (tal como ácido acético) proporciona la molécula que contiene bencimidazol **9do 9 g**.

La formación de múltiples benzoimidazoles se realiza de la misma forma, partiendo de una bis-diamina para proporcionar el correspondiente bis-benzoimidazol.

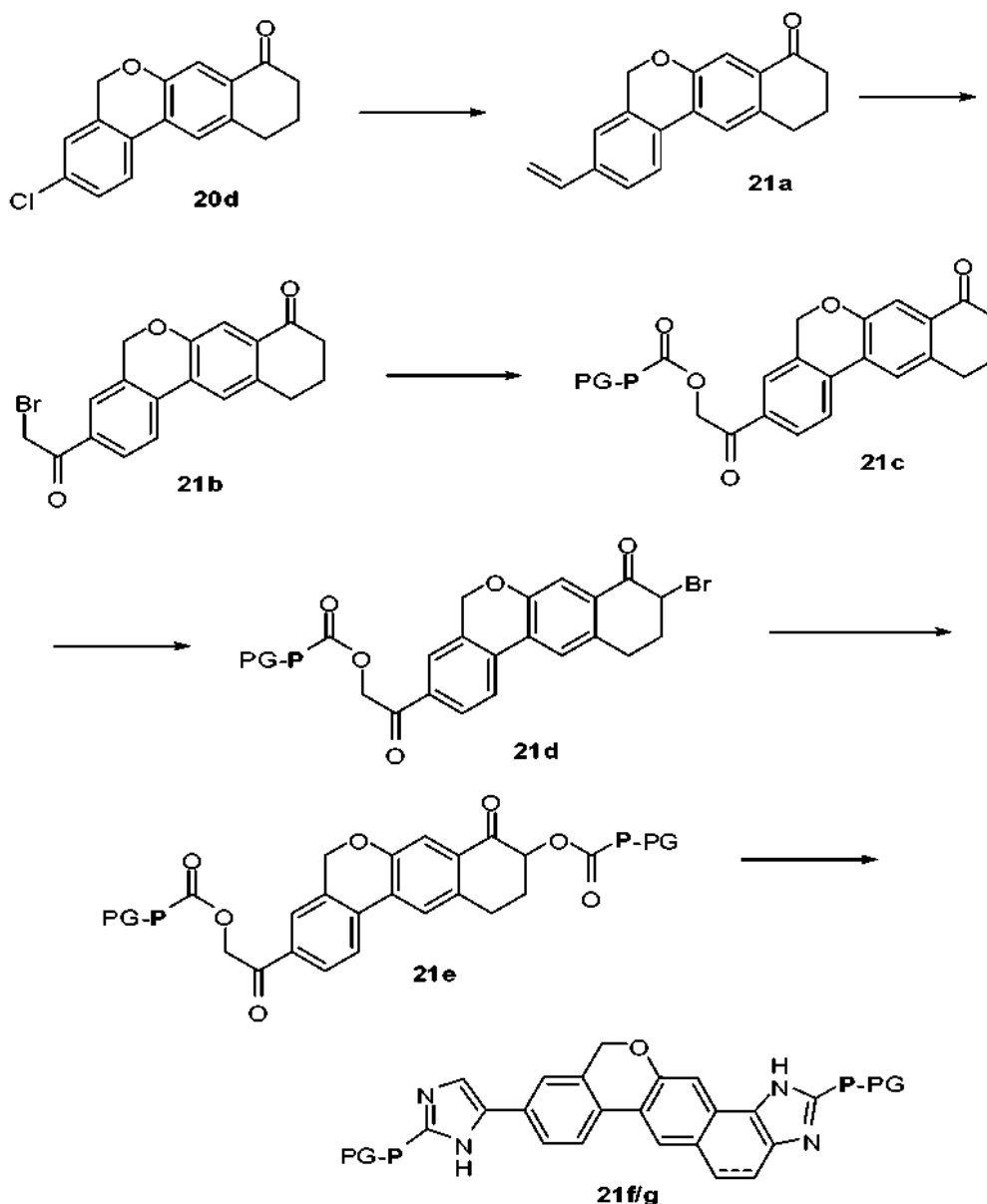
Esquema 20. Síntesis representativa de $R^1\text{-P-W-P-R}^2$



El Esquema 20 muestra una síntesis general de un intermediario $R^1\text{-P-W-P-R}^2$ de la invención, en el que, para los propósitos ilustrativos, R^1 y R^2 son grupos protectores independientes y **W** es una unidad de dos anillos aromáticos construida mediante una ciclación mediada por un metal de transición. La alquilación de fenol **20b** con un bromuro de alquilo, tal como **20a**, proporciona el éter **20c**. La ciclación de los anillos aromáticos en presencia de un catalizador de paladio proporciona el compuesto **20d**. El tratamiento de **20d** con CuBr_2 proporciona la α -haloacetona **20e**, que proporciona **20f** tras la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N). La reacción de **20f** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato amónico) proporciona la molécula **20 g** que contiene imidazol. La oxidación de **20g**, **20i**, o **20j** puede realizarse por el calentamiento en presencia de MnO_2 para proporcionar **20h**, **20j**, o **20m**, respectivamente. La conversión de **20 g** o **20h** con un catalizador de paladio, tal como Pd_2dba_3 y X-Phos, y una fuente de boro, tal como bis(pinacolato)diboro proporciona el éster borónico **20i** o **20j**. El éster borónico se acopla con un socio de acoplamiento apropiado (por ejemplo, **20k**) usando un catalizador de paladio, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, para proporcionar **20i** o **20m**. Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por

metal de transición, las funciones del nucleófilo y del electrófilo pueden invertirse para proporcionar el mismo producto de acoplamiento. Otros acoplamientos cruzados mediados por metales de transición que permiten la construcción de **W**, pero utilizan ligandos y reactivos de acoplamiento, incluyen, pero sin limitación, los acoplamientos de Negishi, Kumada, Stille, y Ullman. Para la preparación de dos anillos aromáticos que contienen grupos **W**, este esquema general puede aplicarse mediante la elección apropiada de los reactivos de partida.

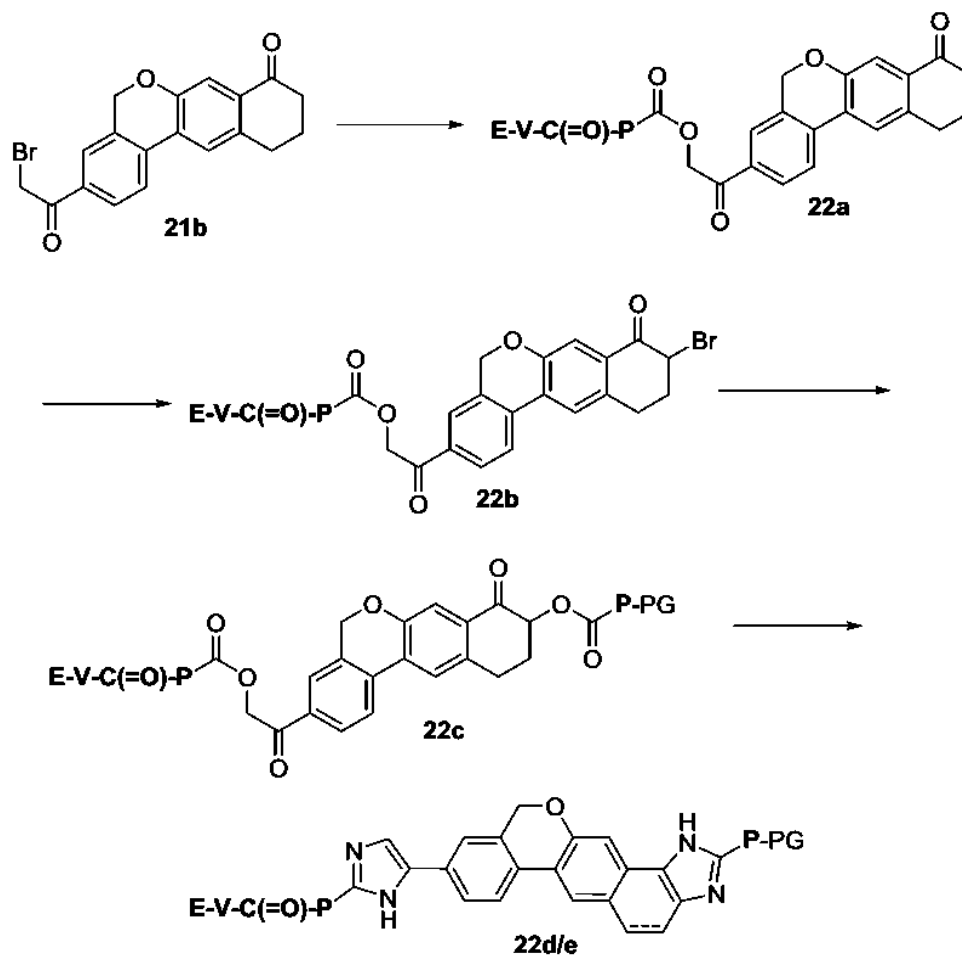
Esquema 21. Síntesis representativa de $R^1\text{-P-W-P-R}^2$



El Esquema 21 muestra una síntesis general de un intermediario $R^1\text{-P-W-P-R}^2$ de la invención, en el que, para los propósitos ilustrativos, R^1 y R^2 son grupos protectores independientes y **W** es una unidad de dos anillos aromáticos construida mediante una ciclación mediada por un metal de transición. El tratamiento de **20d** con un reactivo de vinilo activado (por ejemplo, trifluoroborato potásico) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio y S-Phos) proporciona el compuesto vinílico **21a**. La conversión a la α -halo cetona correspondiente puede realizarse por bromación con N-bromosuccinimida, seguido de oxidación con MnO_2 . El desplazamiento de la α -halo cetona procede mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N). La bromación de **21d** continúa tras el tratamiento con tribromuro de piridinio, y se sigue de la adición de un segundo ácido en condiciones básicas para proporcionar el diéster **21e**. La reacción de **21e** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato amónico) proporciona la molécula que contiene imidazol **21f**. La oxidación de **21f** puede realizarse en

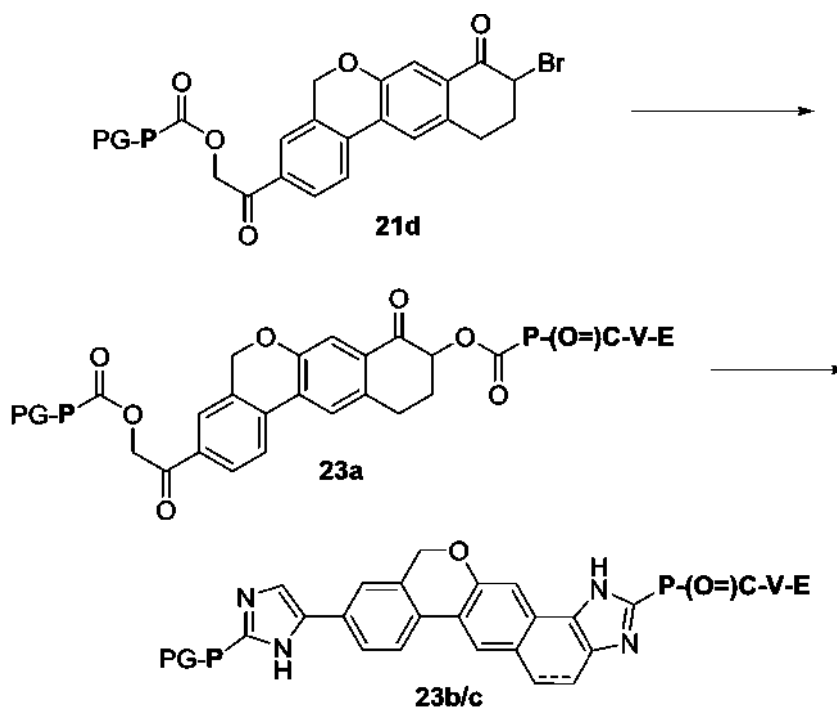
presencia de MnO_2 para proporcionar **21g**.

Esquema 22. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-R



El Esquema 22 muestra una síntesis general de un intermedio **E-V-C(=O)-P-W-P-R** de la divulgación en el que, para fines ilustrativos, R es un grupo protector y W es una unidad de dos anillos aromáticos, R es un grupo protector y W es una unidad de dos anillos aromáticos. El desplazamiento de la α -halo cetona **21b** se produce mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N). La bromación de **22b** prosigue tras el tratamiento con tribromuro de piridinio y se sigue la adición de un segundo ácido en condiciones básicas para proporcionar el diéster **22c**. La reacción de **22c** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato amónico) proporciona la molécula que contiene imidazol **22d**. La oxidación de **22d** puede realizarse en presencia de MnO_2 para proporcionar **22e**.

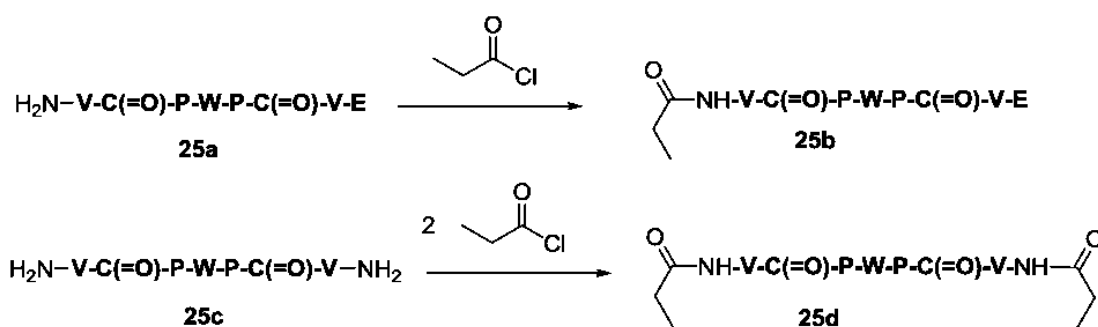
Esquema 23. Síntesis representativa de R-P-W-P-C(=O)-V-E



- 5 El Esquema 23 muestra una síntesis general de un intermedio **E-V-C(=O)-P-W-P-R** de la divulgación en el que, para fines ilustrativos, **R** es un grupo protector y **W** es una unidad de dos anillos aromáticos. El desplazamiento de la α -halo cetona **21d** procede mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N). La reacción de **23a** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato amónico) proporciona la molécula que contiene imidazol **23b**. La oxidación de **23b** puede realizarse en presencia de MnO_2 para proporcionar **23c**.

10

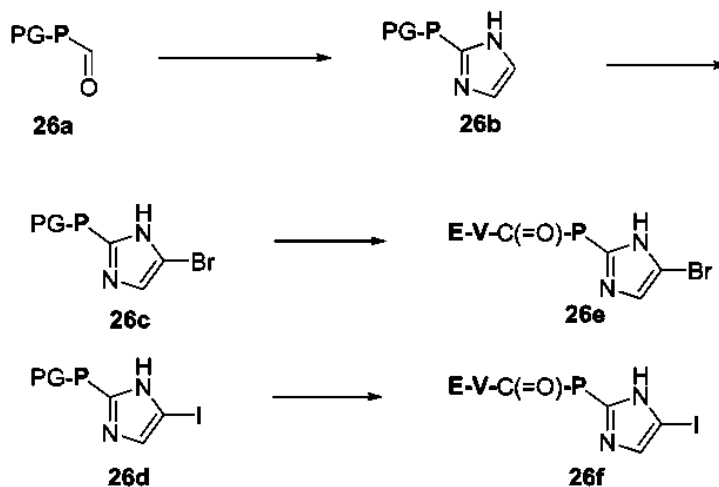
Esquema 25. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



- 15 El Esquema 25 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** de la divulgación en la que, para los propósitos ilustrativos, **E** es etilcarbonilamino. El tratamiento, ya sea el **25a** o el **25c** con uno o dos equivalentes respectivamente de cloruro de propionilo en condiciones básicas (por ejemplo, hidróxido sódico) proporciona la molécula **25b** o **25d**.

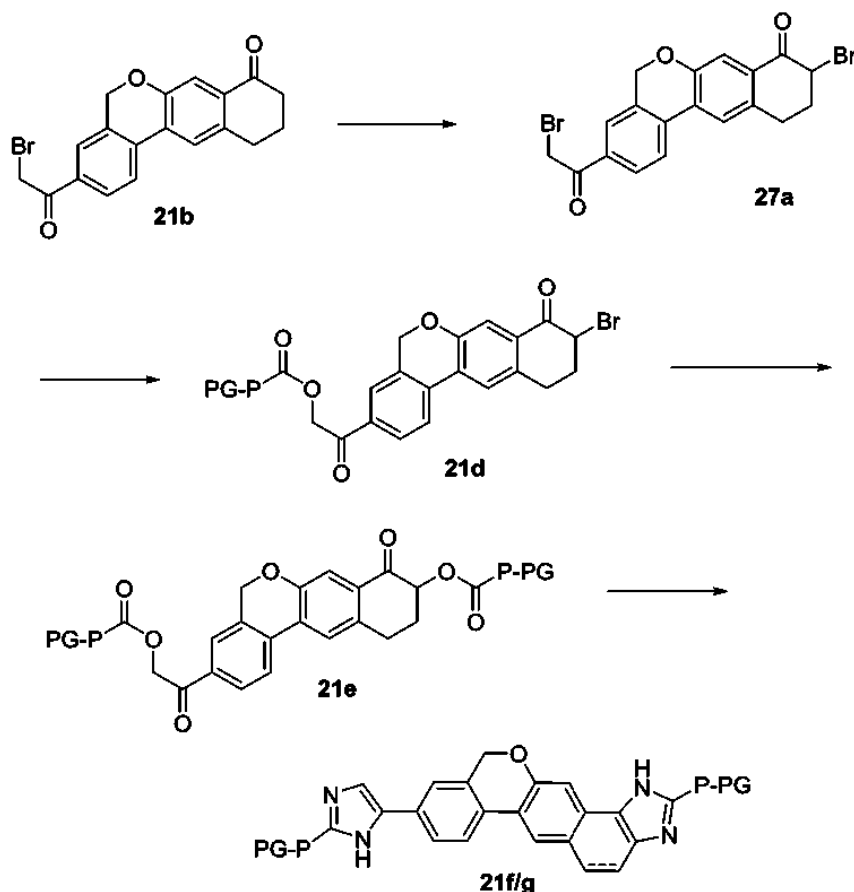
20

Esquema 26. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-R y R¹-P-R



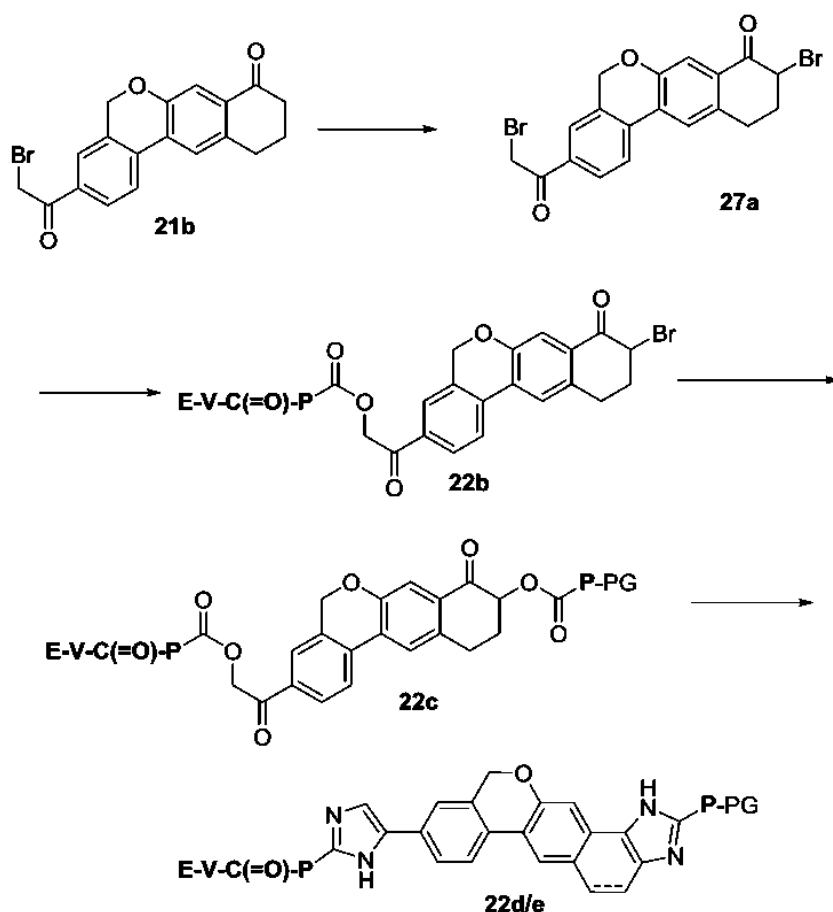
- 5 El Esquema 26 muestra una síntesis general de un E-V-C(=O)-P-R y de una molécula R¹-P-R de la divulgación, en la que, para los propósitos ilustrativos, R es un haloimidazol. El tratamiento del aldehído **26a** con glicoxal, en presencia de hidróxido de amonio proporciona el imidazol **26b**. El tratamiento con N-bromosuccinamida o yodo proporciona el haloimidazol correspondiente **26c** y **26d** respectivamente. La separación del compuesto bis-haloimidazol correspondiente puede realizarse por cromatografía HPLC preparativa. La conversión del bis-haloimidazol en el mono-haloimidazol también puede realizarse tras el calentamiento en presencia de sulfito sódico. La funcionalización adicional del grupo P puede realizarse tras la eliminación del grupo protector y el acoplamiento con un ácido apropiado (E-V-C(=O)-OH).
- 10

Esquema 27. Síntesis representativa de R¹-P-W-P-R²



El Esquema 27 muestra una síntesis general alternativa de un intermedio $R^1\text{-P-W-P-R}^2$ en el que, para los propósitos ilustrativos, R^1 y R^2 son grupos protectores independientes y **W** es una unidad de dos anillos aromáticos construida mediante una ciclación mediada por un metal de transición. La bromación de **21b** con un agente de bromación (es decir, tribromuro de piridinio) proporciona el dibromuro **27a**. El desplazamiento del bromuro primario
 5 procede entonces por la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, K_2CO_3) para proporcionar **21d**. La conversión de **21fo 21 g** puede realizarse siguiendo los métodos descritos en el Esquema 21.

Esquema 28. Síntesis representativa de $E\text{-V-C(=O)-P-W-P-R}$

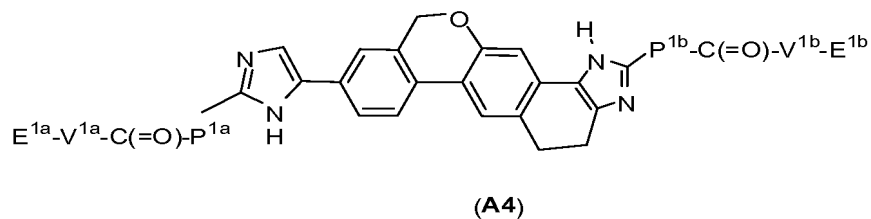
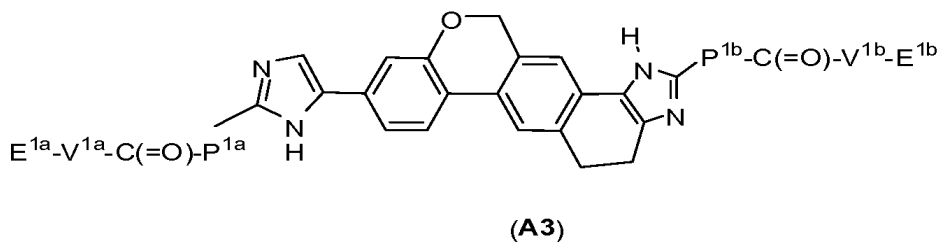
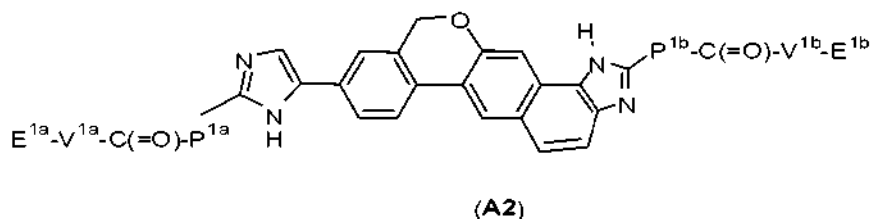
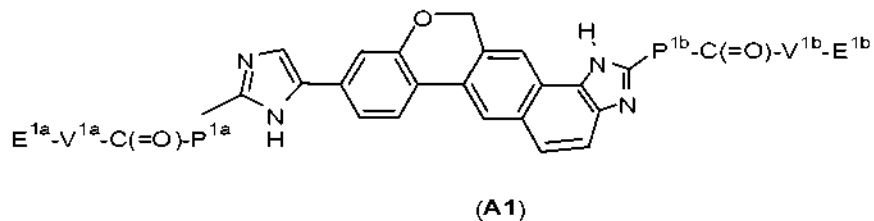


10

El Esquema 28 muestra una síntesis general alternativa de un intermedio $E\text{-V-C(=O)-P-W-P-R}$ en el que, para los propósitos ilustrativos, **R** es un grupo protector y **W** es una unidad de dos anillos aromáticos. La bromación de **21b**
 15 con un agente de bromación (es decir, tribromuro de piridinio) proporciona el dibromuro **27a**. Después, el desplazamiento del bromuro primario continúa mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, K_2CO_3) para proporcionar **22d**. La conversión en **22do 22e** puede realizarse siguiendo los métodos descritos en el Esquema 22.

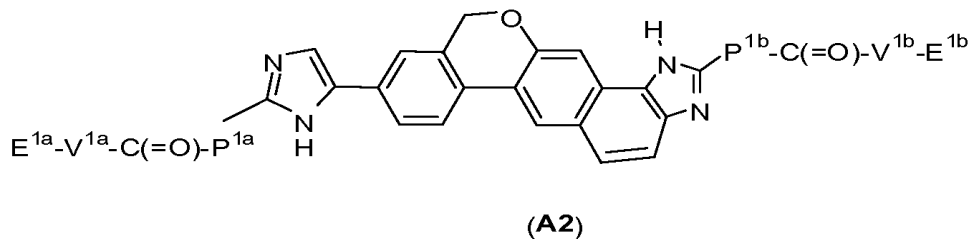
Realizaciones específicas

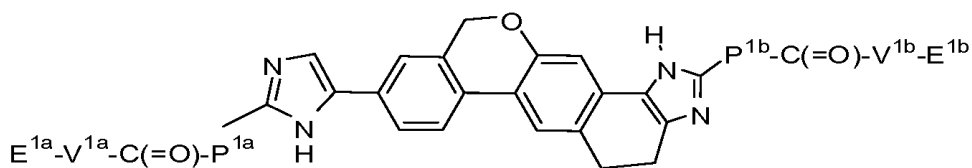
En una realización, la divulgación proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



en el que el anillo de imidazol mostrado en formula **A1**, **A2**, **A3**, y **A4** está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, ciano, o alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto que tiene la fórmula:





(A4)

en el que el anillo de imidazol mostrado en formula **A2** y **A4** está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, ciano, o alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización al menos uno de E^{1a} y E^{1b} es $-N(H)(\text{alcoxycarbonilo})$.

En una realización al menos uno de E^{1a} y E^{1b} es $-N(H)C(=O)OMe$.

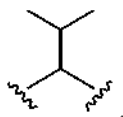
En una realización ambos E^{1a} y E^{1b} son $-N(H)C(=O)OMe$.

En una realización al menos uno de E^{1a} y E^{1b} es $-N(H)(\text{cicloalquilcarbonilo})$ o $-N(H)(\text{cicloalquiloalcoxycarbonilo})$.

En una realización al menos uno de E^{1a} y E^{1b} es ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopropiloxycarbonilamino o ciclobutiloxycarbonilamino.

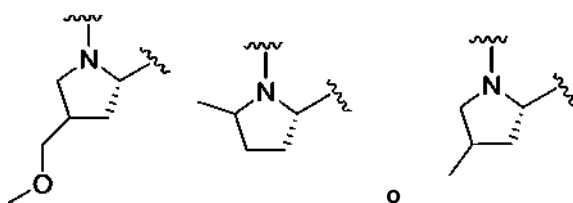
En una realización, cada uno de E^{1a} y E^{1b} se selecciona independientemente entre ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopropiloxycarbonilamino o metoxycarbonilamino.

En una realización al menos uno de V^{1a} y V^{1b} es:

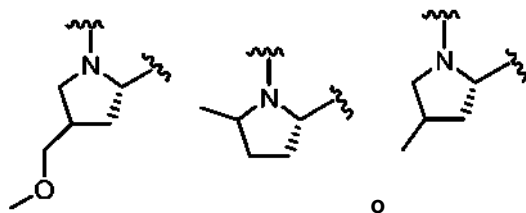


En una realización $E^{1a}-V^{1a}$ tomados junto con R^{9a} o $E^{1b}-V^{1b}$ tomados junto con R^9 .

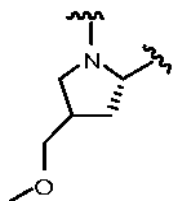
En una realización al menos uno de P^{1a} y P^{1b} se selecciona entre:



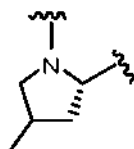
En una realización, cada uno de P^{1a} y P^{1b} se selecciona independientemente entre:



En una realización uno de P^{1a} y P^{1b} es:

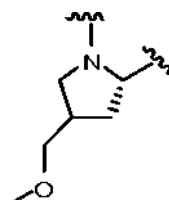


y el otro de P^{1a} y P^{1b} es:



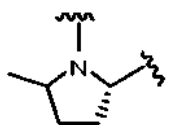
5

En una realización uno de P^{1a} y P^{1b} es:



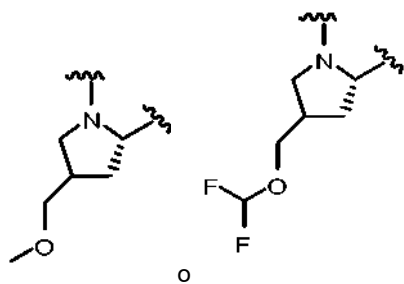
10

y el otro de P^{1a} y P^{1b} es:



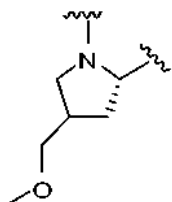
15

En una realización al menos uno de P^{1a} y P^{1b} es:

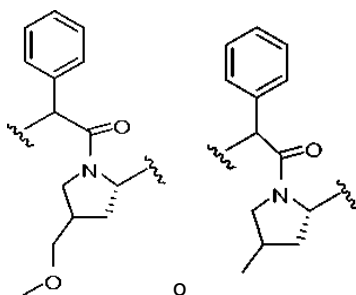


20

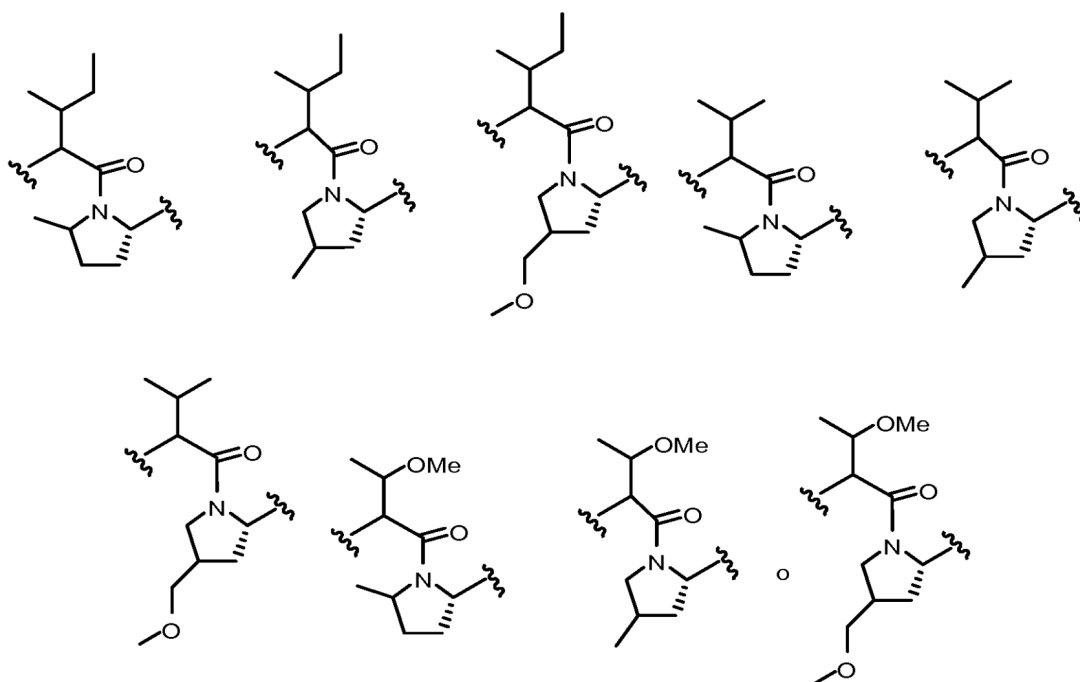
En una realización al menos uno de P^{1a} y P^{1b} es:



En una realización al menos uno de -V^{1a}-C(=O)-P^{1a}- y -P^{1b}-C(=O)-V^{1b}- es:

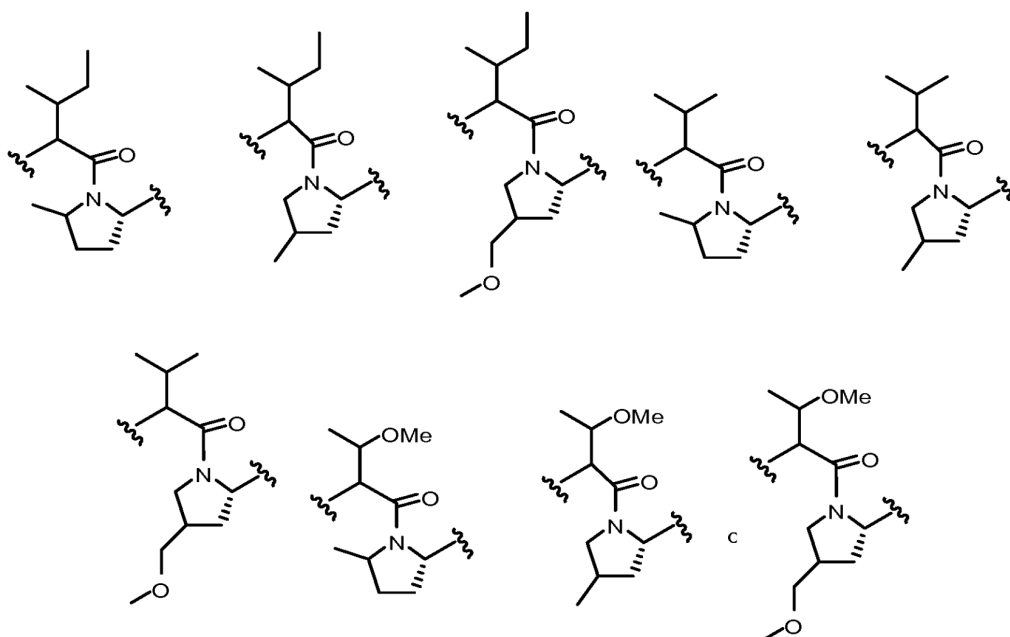


En una realización al menos uno de $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ y $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ es:



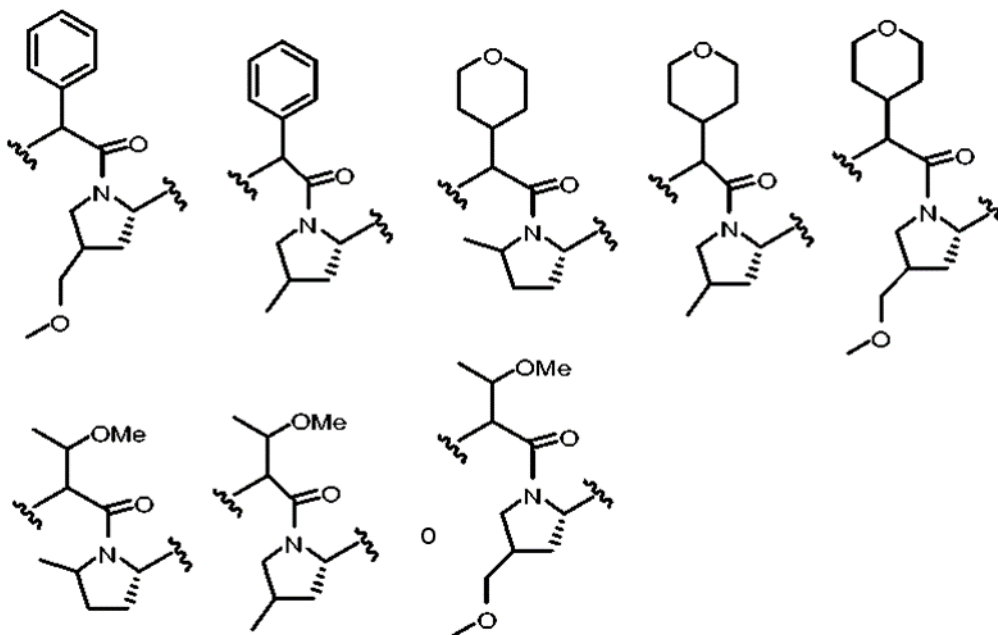
5

En una realización ambos $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ y $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ se seleccionan independientemente entre:



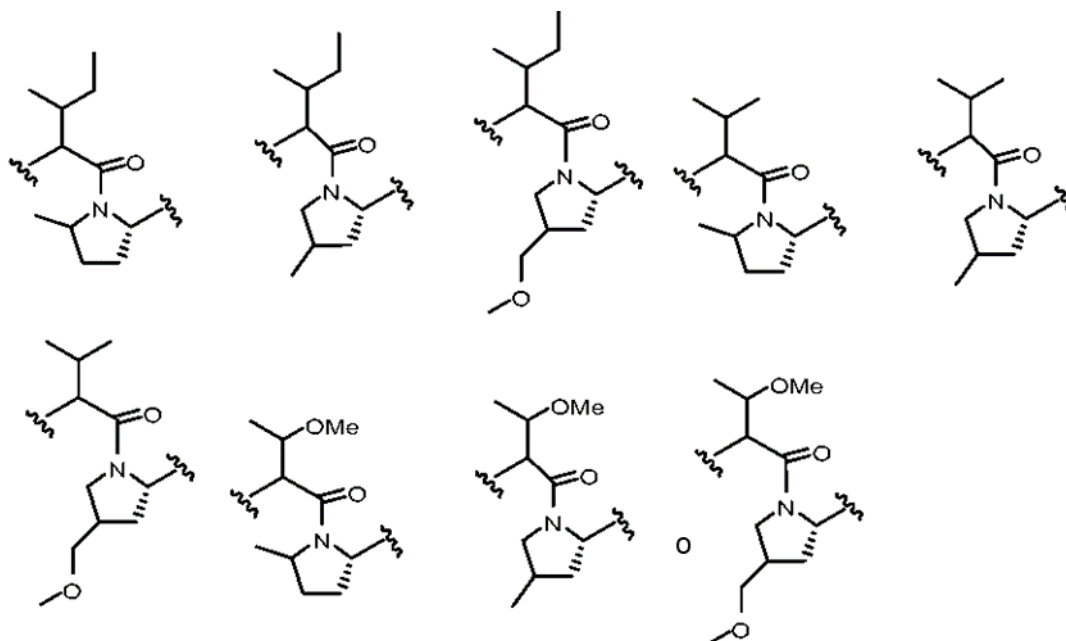
10

En una realización uno de -V^{1a}-C(=O)-P^{1a}- y -P^{1b}-C(=O)-V^{1b}- es:

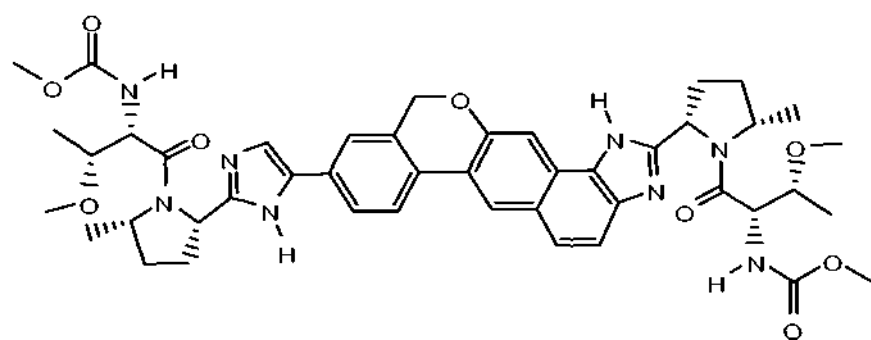
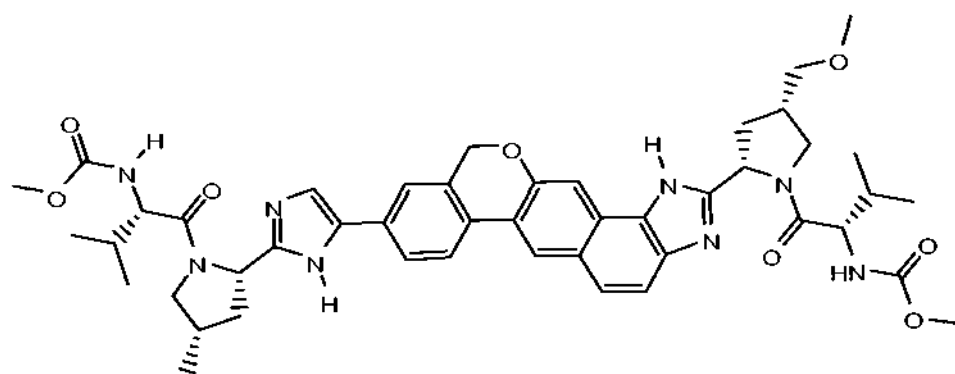
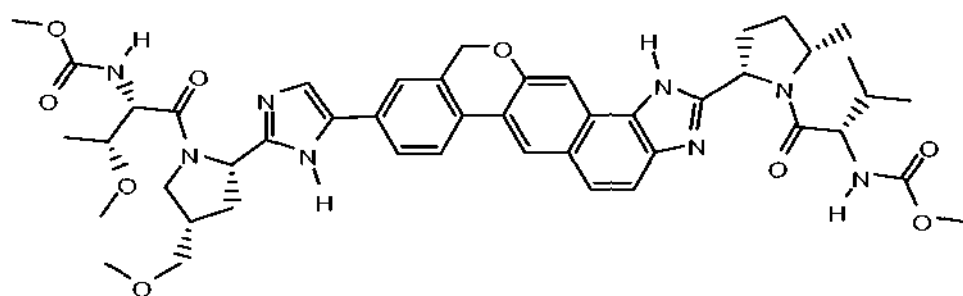
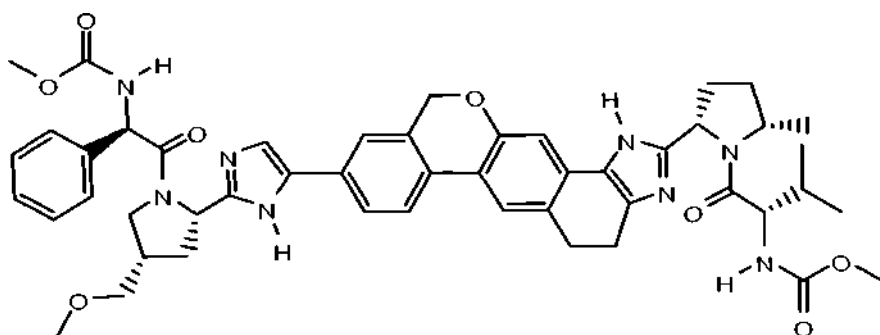
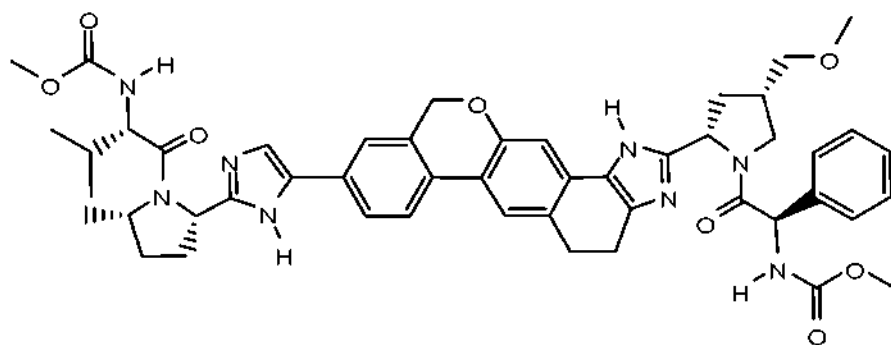


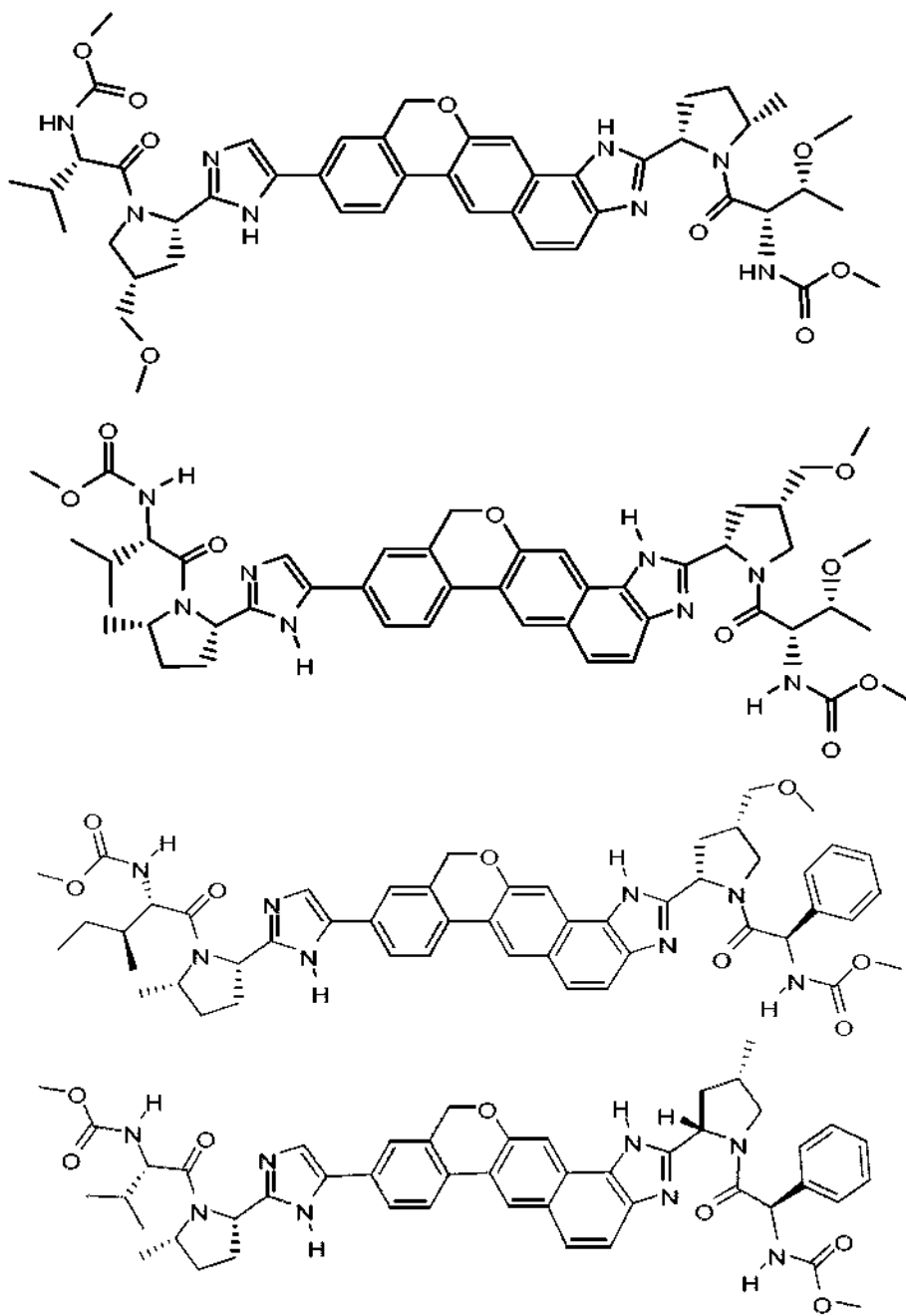
y el otro de $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ y $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ es:

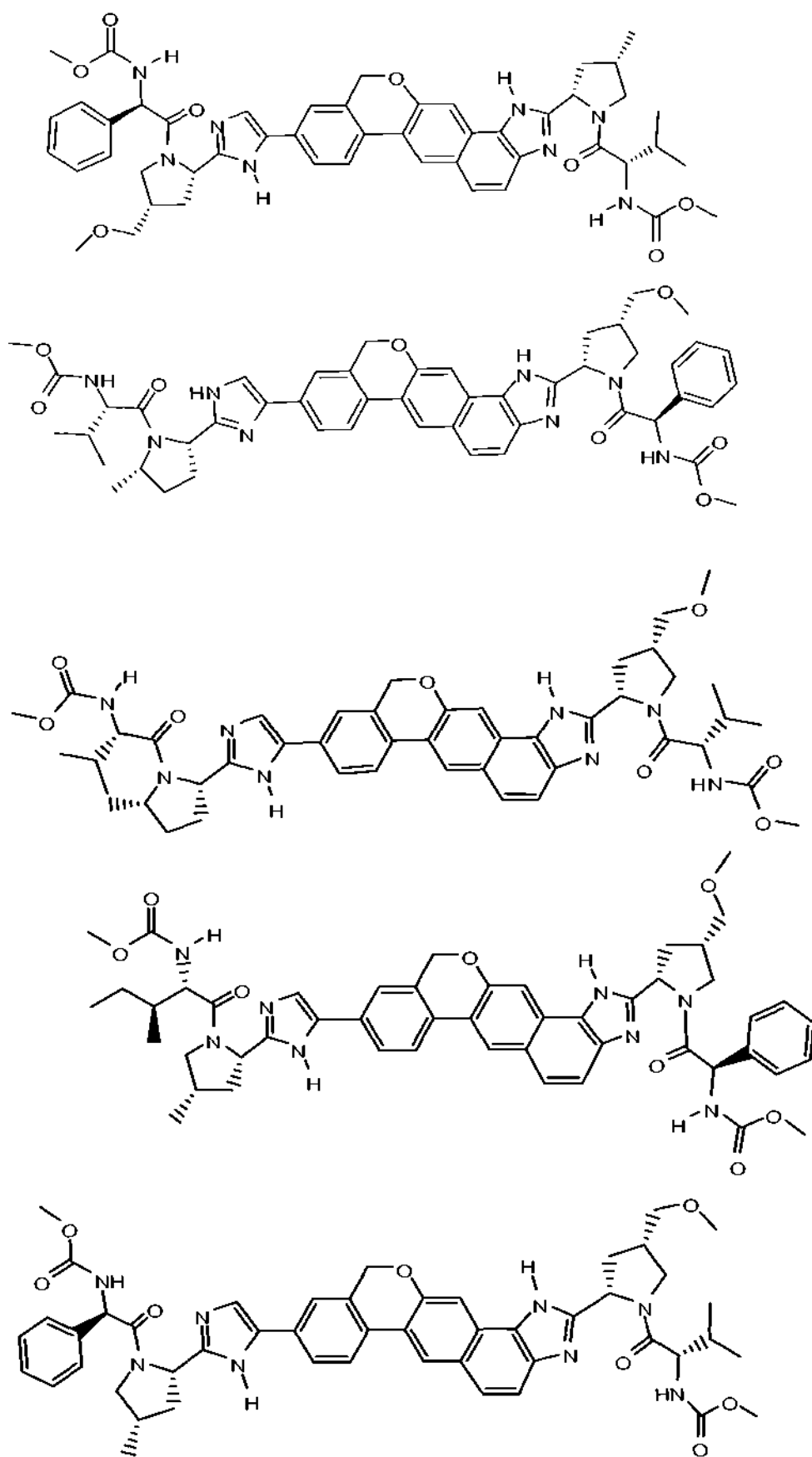
5



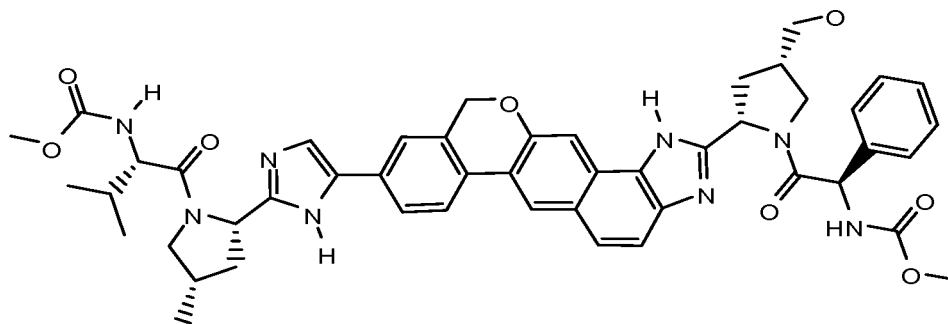
En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:







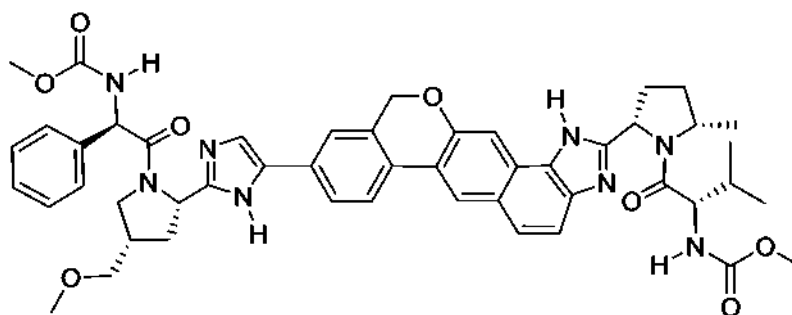
o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

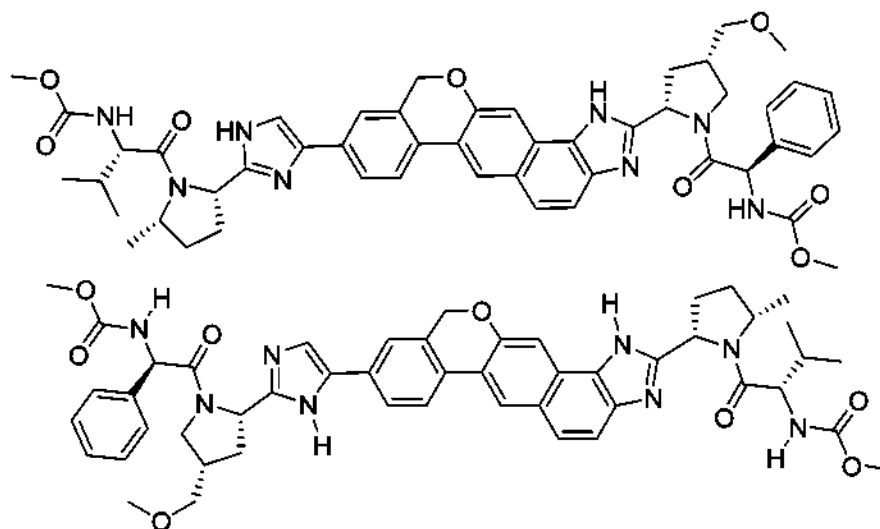
5

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

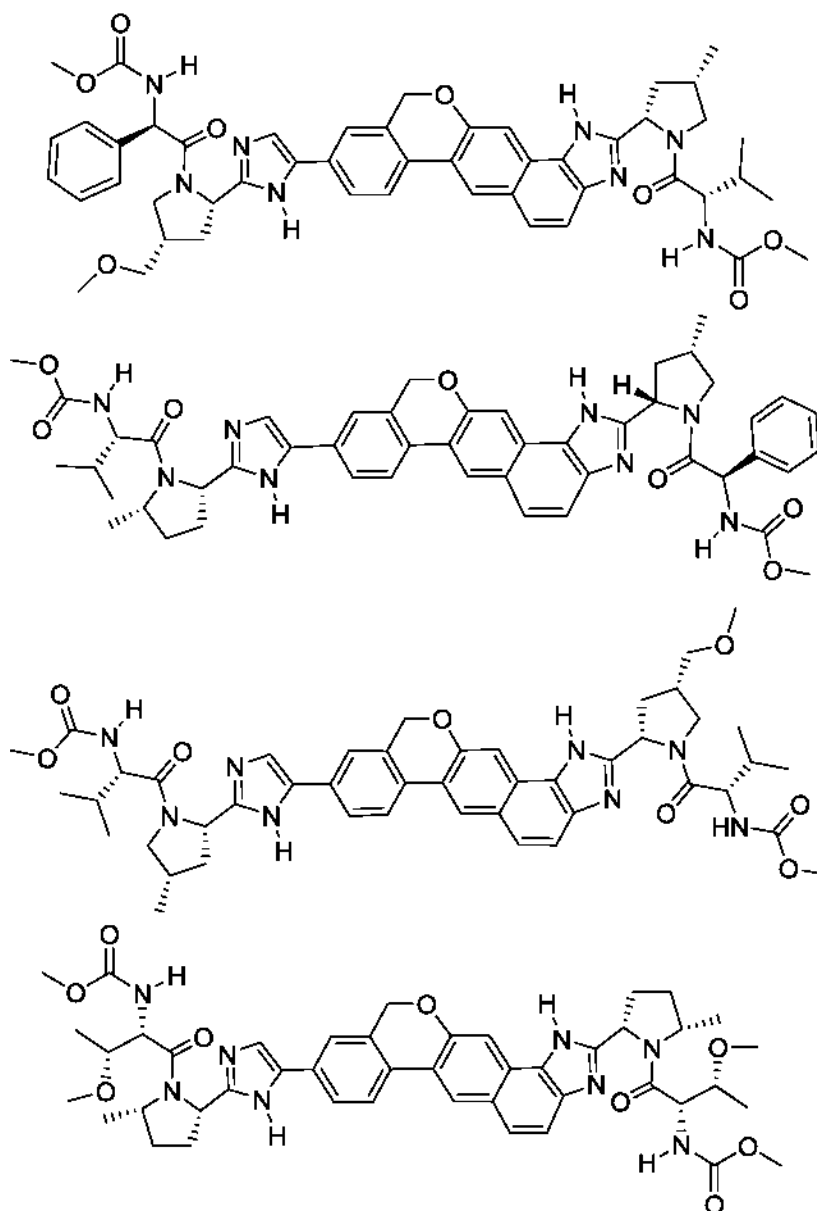


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:



15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Ahora, la divulgación se describirá mediante los siguientes Ejemplos no limitantes. Las abreviaturas siguientes se usan a través de toda la memoria descriptiva, que incluye los Ejemplos.

(ac.)	Acuoso
(g)	Gas
(s)	Sólido
°C	Grados Celsius
Ac	Acetato
ACN	Acetonitrilo
aprox.	Aproximado
Bis-pinB/(Bpin) ₂ /(pinB) ₂	Bis(pinacolato)diboro
BOC/Boc	terc-Butoxicarbonilo
calc.	Calculado
CC ₅₀	Concentración de citotoxicidad al 50 %
COMU	hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoamino)oxi)dimetilaminomorfolino]]uronio
d	Doble

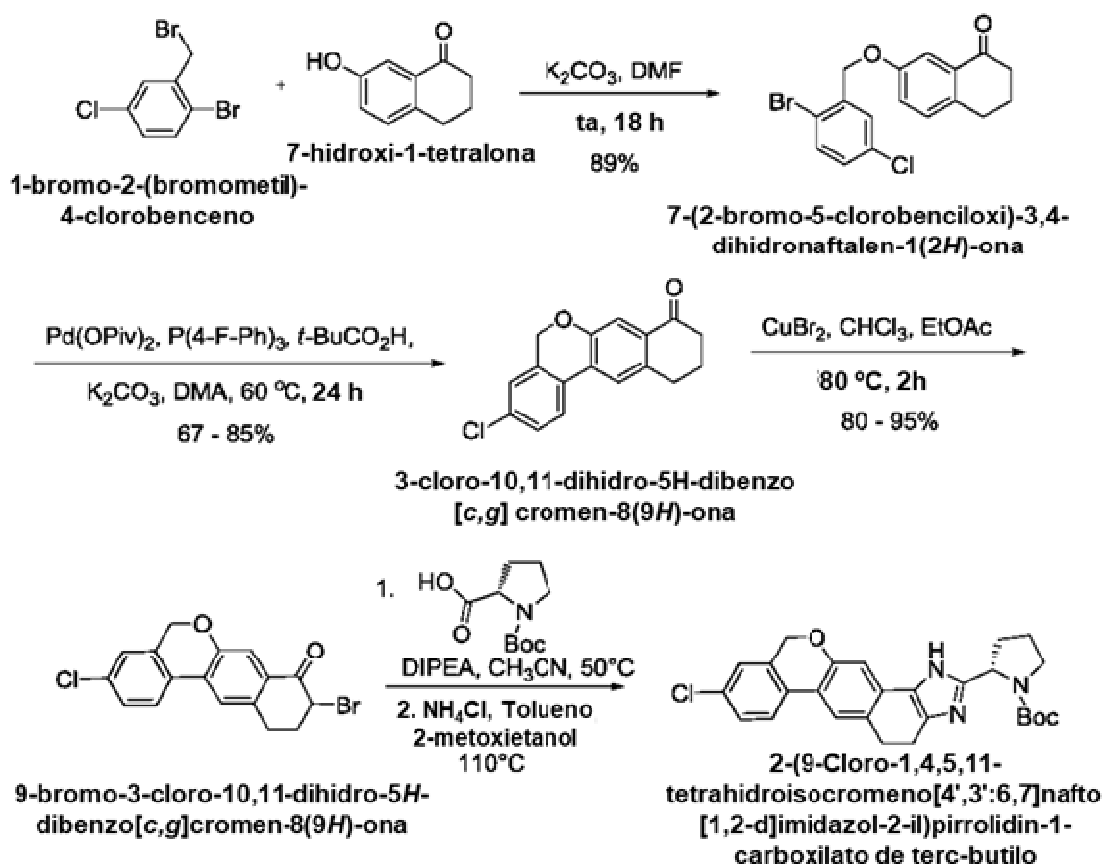
dba	dibenzalacetona
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de dobletes de dobletes
DIPEA/DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMEM	Medio esencial mínimo de Eagle
DMF	Dimetilformamida
DMSO/dmso	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno
dt	Doblete de tripletes
EC ₅₀	Concentración eficaz máxima media
ESI	Ionización por electropulverización
Et	Etilo
ext.	Externo
FBS	Suero fetal bovino
g	Gram
HATU	hexafluorofosfato de 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
h	Hora
Hz	Hertzio
J	Constante de acoplamiento
LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
M	Molar
m	Multiplete
m/z	Masa con respecto a carga
M+	Pico de masa
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahertzio
min	Minuto
ml	Mililitro
mmol	Milimol
Moc	Metoxicarbonilo
MS	Espectrometría de masas
MTBE	Metil terc-butil éter
N	Normal
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina
NBS	N-Bromosuccinimida
NMM	N-Metilmorfolina
RMN	Resonancia magnética nuclear
o/n	Durante una noche
Papp	Permeabilidad aparente
PBS	Sistema de tampón fosfato
Pd/C	Paladio sobre carbono
Ph	Fenilo
Phg/PhGly	Fenil glicina
Piv	Pivalato
Pro	Prolina
pyr	Piridina
c	Cuadruplete
cd	cuadruplete de dobletes
quant.	Cuantitativo
quint.	Quintuplete
ta/TA	Temperatura ambiente
s	Singlete
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
t	Triplete
t-Bu	terc-Butilo
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-1-il)oxilo
Tf	Trifluorometanosulfonato

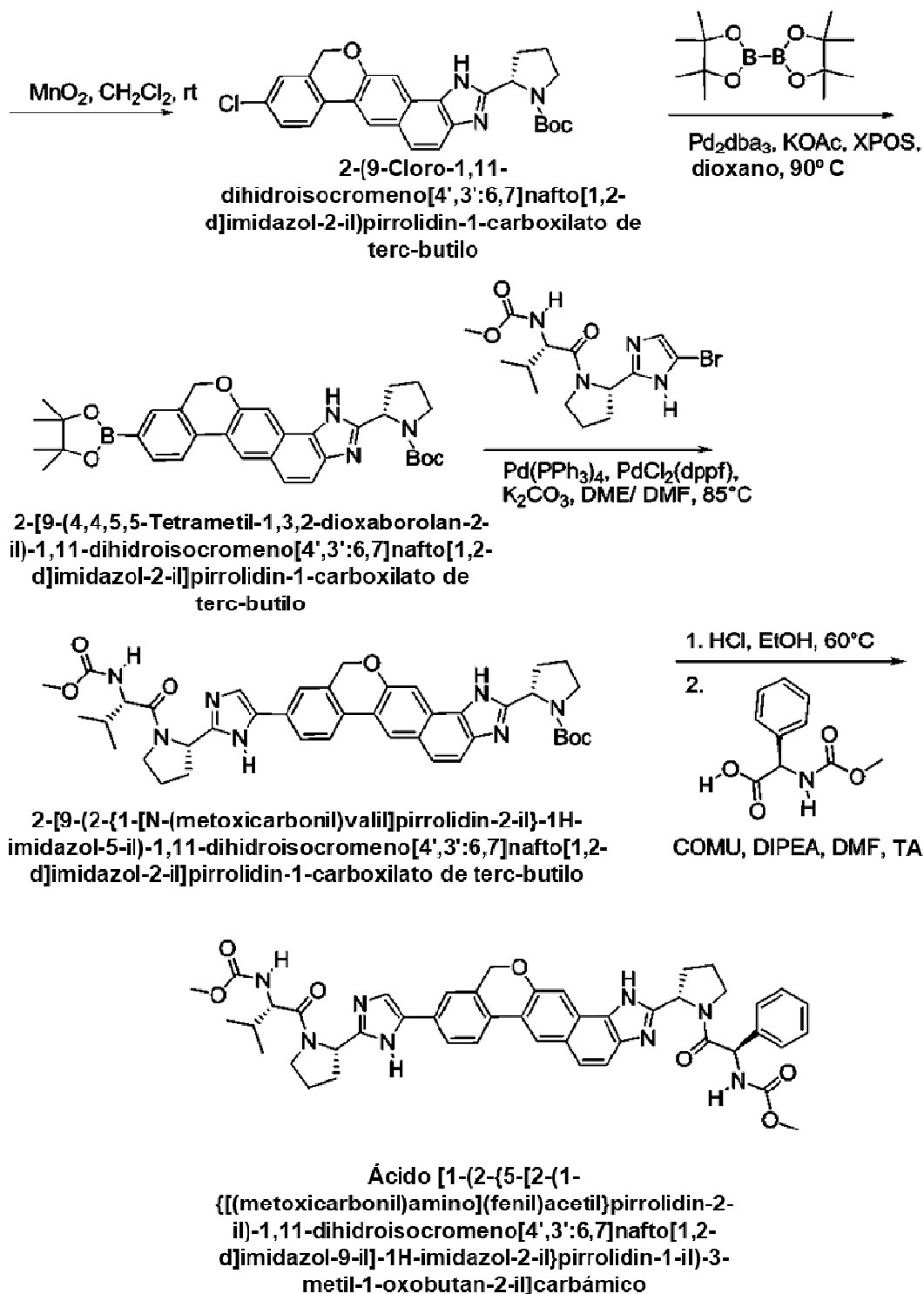
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Thr	Treonina
TLC	Cromatografía de capa fina
tol.	Tolueno
UV	Ultravioleta
Val	Valina
p/v	Peso con respecto a volumen
p/p	Peso con respecto a peso
X-Phos/XPOS/Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
δ	Desplazamiento químico
μg	Microgramo
μl	Microlitro

Ejemplos

Ejemplo LQ (Referencia)

5





7-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

- 5 A una solución en agitación de 7-hidroxi-1-tetralona (13,9 g, 85,7 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (25,6 g, 90,0 mmol) en dimetilformamida (850 ml), se le añadió carbonato potásico (24 g, 172 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 18 horas y después se diluyó con acetato de etilo (1 l). Los extractos orgánicos se lavaron tres veces con agua y una vez con salmuera. Después, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Al aceite resultante se le añadió metanol (500 ml) y la suspensión se agitó durante treinta minutos. 7-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (27,8 g, rendimiento del 89 %) se aisló por filtración.
- 10

3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo [c,g] cromen-8(9H)-ona

A un matraz de 1 l que contenía pivalato de paladio (II) (1,18 g, 3,8 mmol), tri(4-fluorofenil)fosfina (1,20 g, 3,8 mmol), ácido pivalico (2,33 g, 22,8 mmol) y carbonato potásico (31,8 g, 228 mmol) se le añadió una solución de 7-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (27,8 g, 76,2 mmol) en dimetilacetamida (380 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con argón 5 veces y después se agitó en argón a 60 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MTBE y agua. La mezcla bifásica resultante se agitó durante 3 horas y se filtró a través de Celite, aclarando con MTBE. La capa orgánica del filtrado se separó y después se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. Después, los productos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (Hexanos/DCM) para producir 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (14,4 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

A una mezcla de 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (14,8 g, 52 mmol) en cloroformo (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) se le añadió bromuro de cobre (II) (24,3 g, 104 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con una solución 5:1 acuosa, saturada de cloruro de amonio e hidróxido de amonio acuoso (~38 %) y se lavó una vez con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (18,5 g, rendimiento > del 95 %) con pureza > del 95 %.

Nota: Esta reacción no siempre es ésta limpia. A veces hay bromación en exceso y a veces hay material de partida significativo. Estas impurezas pueden eliminarse por cromatografía en columna ultrarrápida.

2-(9-Cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de ácido (1R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico (10,17 g, 47,25 mmol) y 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-8(9H)-ona (5,7 mg, 15,7 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió diisopropiletilamina (11,11 ml, 64 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas y después se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2S)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-nafto[c,g]cromen-9-ilo) (4,52 g, 58 %). A una solución de (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-9-ilo) (3,27 mg, 6,56 mmol) en una mezcla de tolueno (11 ml) y 2-metoxietanol (0,7 ml) se le añadió acetato amónico (5,06 g, 65,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,95 g, 61 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₂₇H₂₈ClN₃O₃: 477,98; observado [M+1]⁺: 478,47

2-(9-Cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,9 g, 3,96 mmol) en diclorometano (35 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (17 g, 198 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,52 g, 81 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₂₇H₂₆ClN₃O₃: 475,9; observado [M+1]⁺: 476,45.

2-[9-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

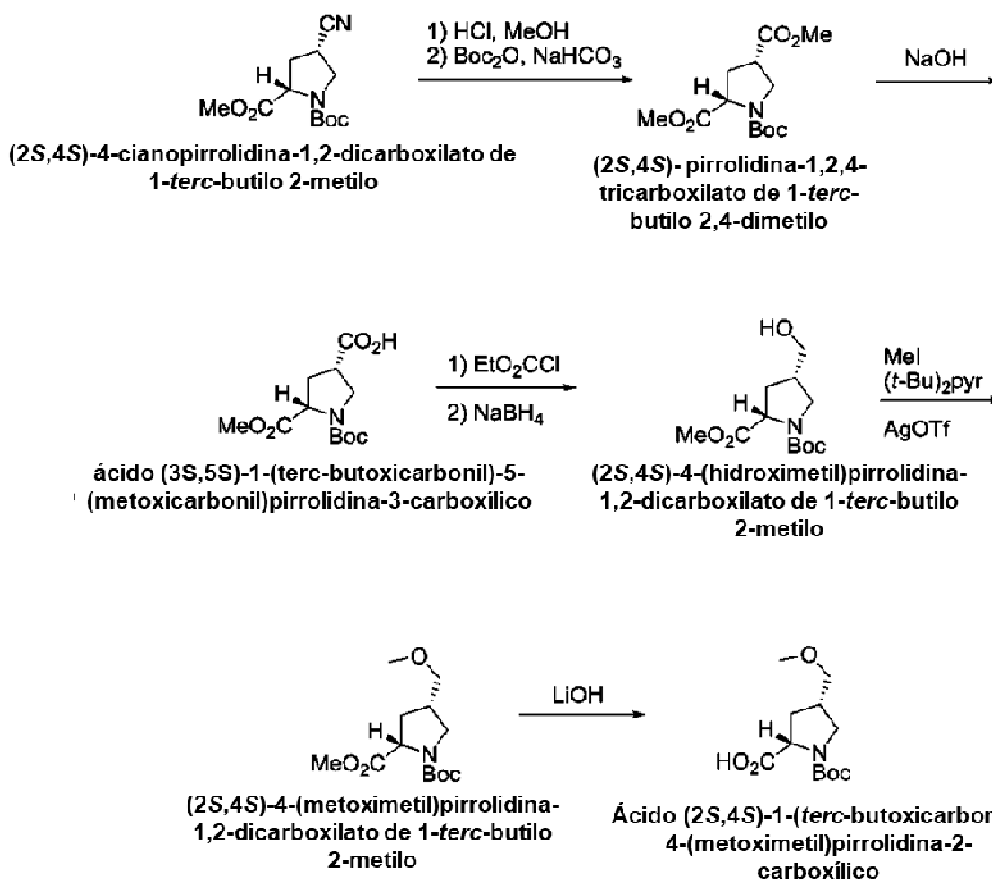
Una mezcla desgasificada de 2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,52 g, 3,17 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,21 g, 4,75 mmol), acetato potásico (934 mg, 9,52 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio (116 mg, 0,13 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (121 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se calentó a 90 °C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 94 %)

2-[9-(2-{1-[N-(metoxycarbonil)valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (1,48 g, 3,97 mmol), 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,88 g, 1,48 mmol), tetraquis(trifenilo fosfina)paladio (0) (191 mg, 0,16 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno]paladio (II) (242 mg, 0,33 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (37,0 ml) y dimetilformamida (6 ml) se le añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 5 ml, 9,93 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 85 °C en argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-[9-(2-{1-[N-(metoxycarbonil)valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,45 mg, 59 %). CLEM-IEN⁺: calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_6$ 733,86; observado $[\text{M}+1]^+$: 734,87.

Ácido [1-(2-{5-[2-(1-[(metoxycarbonil)amino](fenil)acetil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbámico

Una solución de 2-[9-(2-{1-[N-(metoxycarbonil)valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (462 mg, 0,63 mmol), etanol (6 ml) y HCl concentrado (2 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (6 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxi-carbonilamino)-2-fenilacético (172 mg, 0,82 mmol) y COMU (311 mg, 0,73 mmol) en DMF (6 ml). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (330 μl , 1,89 mmol). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/ H_2O del 15 al 45 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones del producto se liofilizaron para dar ácido [1-(2-{5-[2-(1-[(metoxycarbonil)amino](fenil)acetil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbámico (231 mg, 45 %). CLEM-IEN⁺: calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_7$: 824,92; observado $[\text{M}+1]^+$: 826,00

Ejemplo LR (Referencia)

(2S,4S)-2,4-dimetil pirrolidina-1,2,4-tricarboxilato de 1-*tert*-butilo

- 5 A una solución de (2S,4S)-4-cianopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo (9,0 g, 35,4 mmol) en MeOH (196 ml) se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 100 ml, 403 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. El intermedio en bruto se disolvió en EtOAc (180 ml) y basificó con una solución (sat.) de bicarbonato. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,5 g, 38,9 mmol) se añadió y la solución bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron. El
- 10 aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15 % a 40 % a EtOAc 100 % en Hexanos) para proporcionar (2S,4S)-2,4-dimetilpirrolidina-1,2,4-tricarboxilato de 1-*tert*-butilo (9,56 g, 94 %).

Ácido (3S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidina-3-carboxílico

- 15 A una solución de (2S,4S)-2,4-dimetil pirrolidina-1,2,4-tricarboxilato de 1-*tert*-butilo (9,56 g, 33,3 mmol) en THF (70 ml) a 0 °C (temperatura externa, baño de hielo) se añadió NaOH (solución acuosa 1 N, 33 ml, 33,3 mmol) gota a gota durante 15 min. La solución se agitó a 0 °C durante 5 h antes de acidificar con HCl (1 N). La solución se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2 % a 5 % a 10 % de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar ácido
- 20 (3S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (6,38 g, 70 %).

(2S,4S)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo

- 25 A una solución de ácido (3S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (6,38 g, 23,3 mmol) en THF (116 ml) a 0 °C (temperatura externa, baño de hielo) se añadió Et₃N (4,9 ml, 35,0 mmol) y cloroformiato de etilo (2,7 ml, 28,0 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 45 min, tiempo durante el cual se formó un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró.

- 30 El intermedio en bruto se disolvió en THF (59 ml) y se enfrió a 0 °C (temperatura externa, baño de hielo). e añadió lentamente NaBH₄ (4,41 g, 116,7 mmol) en H₂O (59 ml) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (42 % a 69 % a 100 % de EtOAc en Hexanos) para proporcionar (2S,4S)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo (3,63 g, 60 %).
- 35

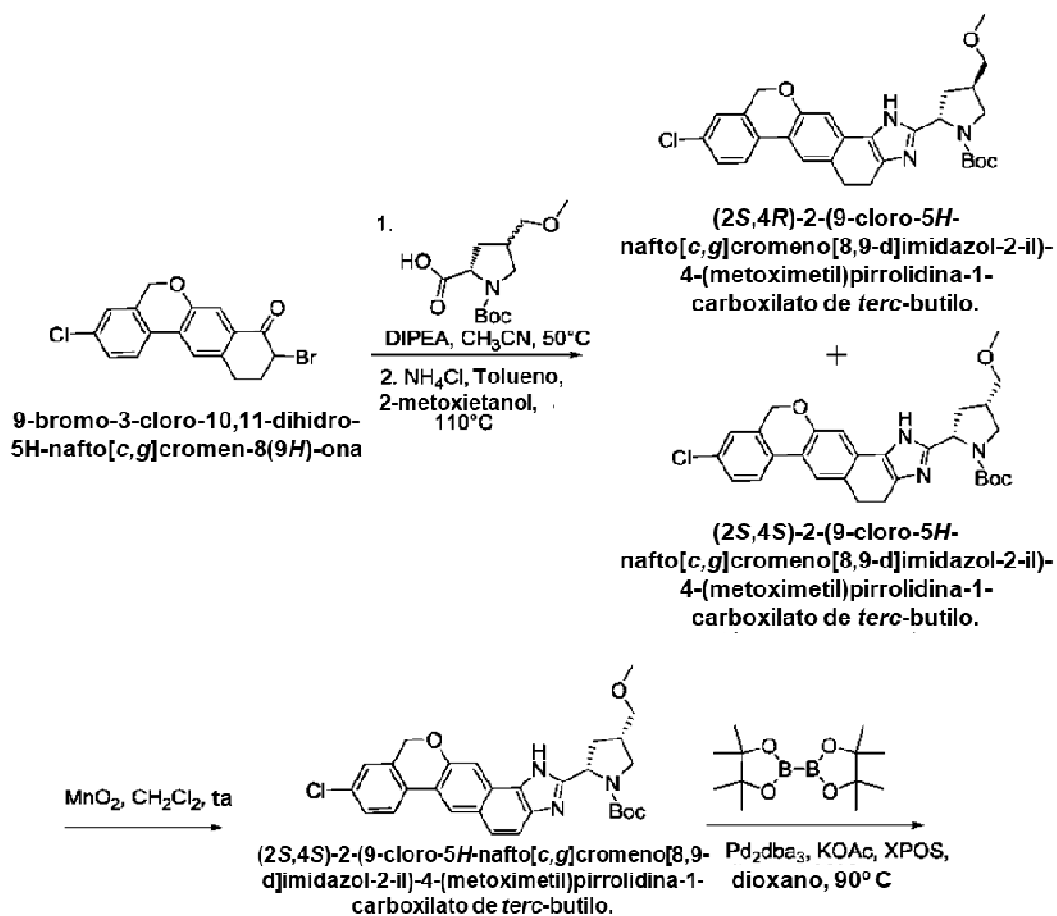
(2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo

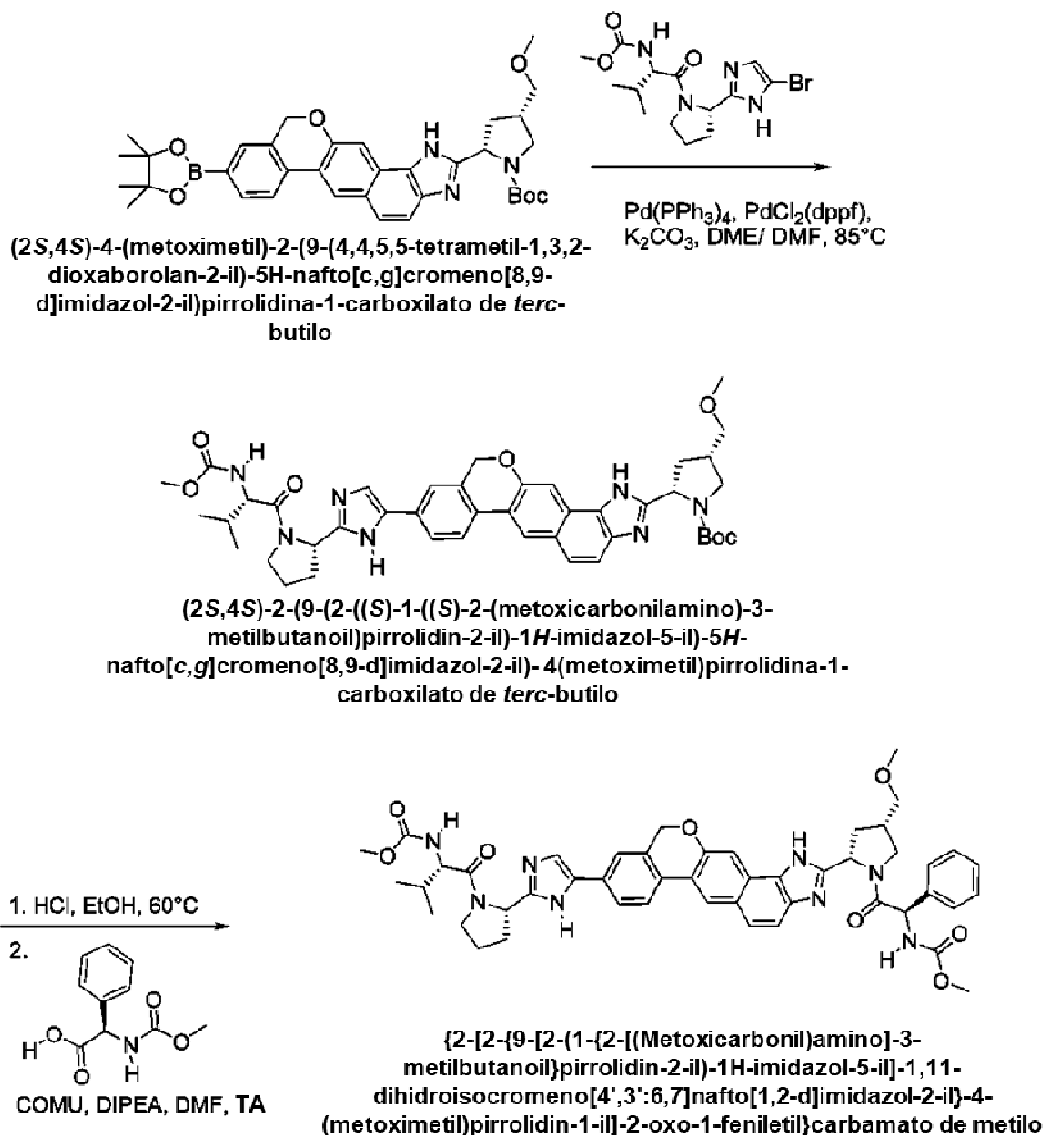
- 40 A una solución de (2S,4S)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo (2,57 g, 9,9 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió AgOTf (4,07 g, 15,8 mmol) y 2,6-di-*tert*-butilpiridina (4,4 ml, 19,8 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C (temperatura externa, baño de hielo) y se añadió lentamente MeI (0,98 ml, 15,8 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 1,5 h. La suspensión se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a sequedad, se disolvió en Et₂O, y se lavó con HCl (1 N) y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con Et₂O y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10 % a 75 % a 100 % de EtOAc en Hexanos) para proporcionar (2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo (2,11 g, 78 %). RMN ¹H: 400 MHz, (CDCl₃) δ: (mezcla de rotámeros, principal notificado) 4,20 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (t, 1H), 2,43 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).
- 45

Ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico

- 50 A una solución de (2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo (2,11 g, 7,7 mmol) en una mezcla de THF (38 ml) y MeOH (15 ml) se añadió LiOH (solución acuosa 2,5 M, 15 ml, 38,6 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se acidificó con una solución acuosa de HCl (1 N). El producto deseado se extrajo con CH₂Cl₂ (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico (2,0 g, 99 %). RMN ¹H: 400 MHz, (CDCl₃) δ: (mezcla de rotámeros, principal notificado) 4,33 (t, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,16 (t, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).
- 55

Ejemplo LR-1 (Referencia)





(2*S*,4*S*)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-5*H*-nafto[2,3-*c*]cromeno[8,9-*d*]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

pirrolidina-1-

5

A una solución de ácido ((*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico (5,9 g, 23,1 mmol) y 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5*H*-nafto[*c,g*]cromen-8(9*H*)-ona (5,6 mg, 15,4 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió diisopropiletilamina (5,35 ml, 30,8 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2*S*)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-6*H*-nafto[2,3-*c*]cromen-9-il)-4(metoximetilo) (5,12 g, 61 %). A una solución de (2*S*)-4(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-6*H*-nafto[2,3-*c*]cromen-9-ilo) (5,11 mg, 9,42 mmol) en una mezcla de tolueno (94 ml) y 2-metoxietanol (0,1 ml) se añadió acetato amónico (23,5 g, 304 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2*S*,4*R*)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-5*H*-nafto[*c,g*]cromeno[8,9-*d*]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de 1-*terc*-butilo (1,05 g, 21 %) y (2*S*,4*S*)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-6*H*-nafto[2,3-*c*]cromeno[8,9-*d*]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 41 %). CLEM-IEN⁺: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 522,0; observado $[\text{M}+1]^+$: 522,2.

20

(2S,4S)-2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

A una solución de (2S,4S)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,99 g, 3,82 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió ó de manganeso(IV) (10 g, 115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2S,4S)-2-(9-cloro-6H-nafto[2,3-c]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,05 g, 21 %) y (2S,4S)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,64 g, 82 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₂₉H₃₀ClN₃O₄: 520,02; observado [M+1]⁺: 520,97.

(2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Una mezcla desgasificada de -(2S,4S)-2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (649 mg, 25 mmol), bis(pinacolato)diboro (635 mg, 2,5 mmol), acetato potásico (368 mg, 3,7 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio (46 mg, 0,05 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (60 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (467 mg, 61 %) CLEM-IEN⁺: calculado para C₃₅H₄₂BN₃O₆: 611,54; observado [M+1]⁺: 612,96.

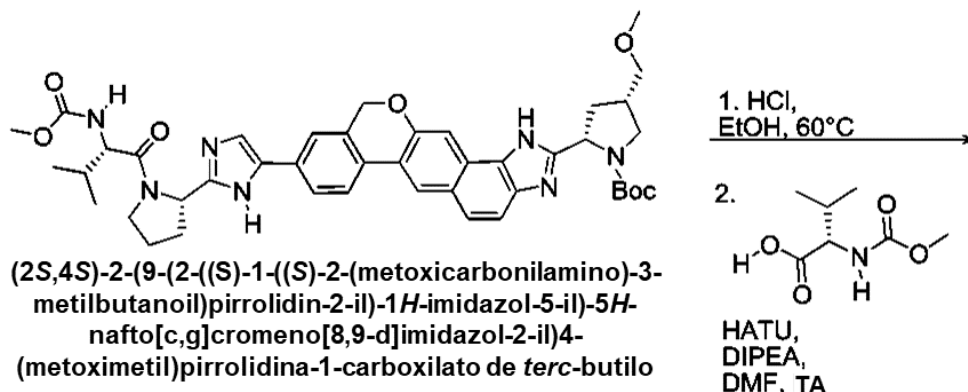
(2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (467 mg, 0,76 mmol), (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (342 mg, 0,92 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (44 mg, 0,04 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (56 mg, 0,07 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (11,0 ml) y dimetilformamida (1,9 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 1,15 ml, 2,29 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 85 °C en argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g] cromeno [8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 67 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₃H₅₁N₇O₇: 777,91; observado [M+1]⁺: 778,84.

{2-[2-{9-[2-(1-{2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

Una solución de (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (196 mg, 0,25 mmol), etanol (3 ml) y HCl concentrado (1 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (6 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxi-carbonilamino)-2-fenilacético (69 mg, 0,33 mmol) y COMU (124 mg, 0,29 mmol) en DMF (4 ml). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (130 µl, 0,76 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 45 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {2-[2-{9-[2-(1-{2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (84 mg, 39 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₈H₅₂N₈O₈: 868,98; observado [M+1]⁺: 870,11

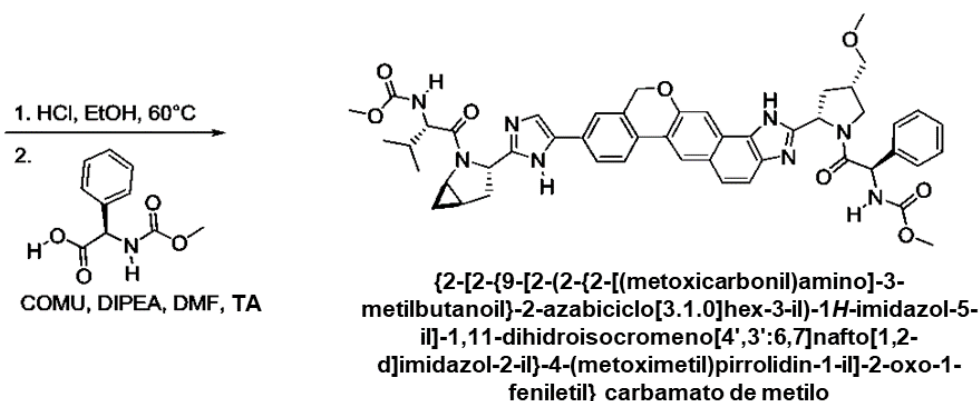
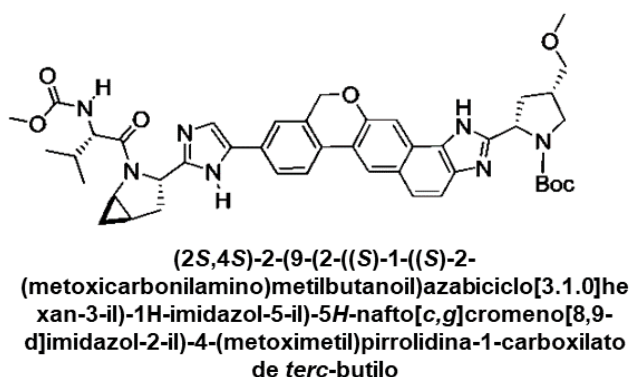
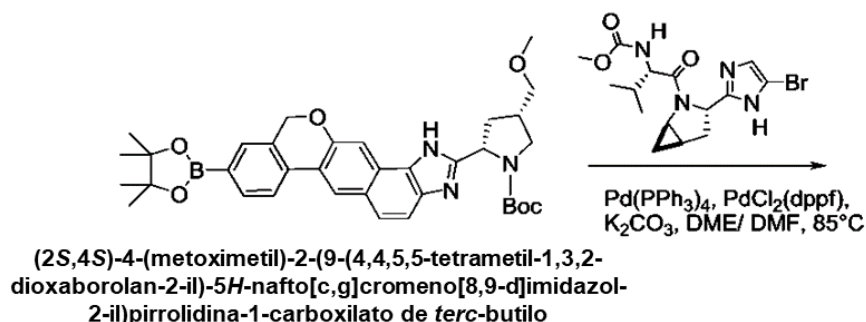
Ejemplo LS (Referencia)



- 5 {1-[2-{9-[2-(1-{2-[(Metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Una solución de (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (116 mg, 0,15 mmol), etanol (5 ml) y HCl concentrado (1 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (10 ml). Esta solución se concentró y a este material se añadió una solución de ácido 2-metoxycarbonilamino-3-metilbutírico (38 mg, 0,22 mmol) y HATU (79 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,4 ml). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (270 µl, 1,5 mmol). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 45 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {1-[2-{9-[2-(1-{2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (58 mg, 13 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,96; observado [M+1]⁺: 835,70.

Ejemplo LT (Referencia)

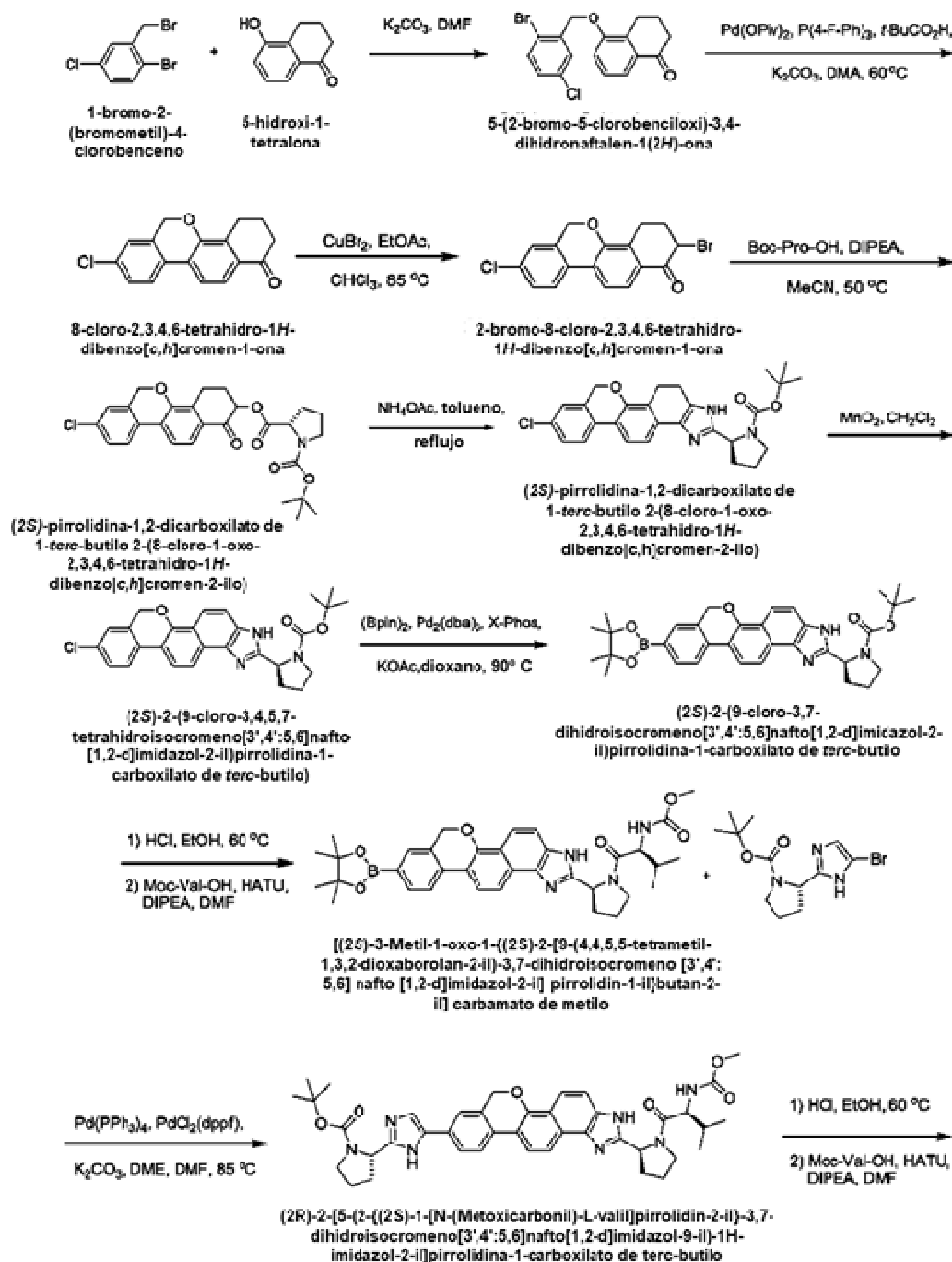


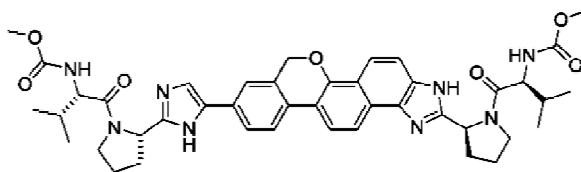
- 5 (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- A una solución de (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (557 mg, 0,91 mmol), (S)-1-((1S,3S,5S)-3-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (350 mg, 0,91 mmol) tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (53 mg, 0,04 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (67 mg, 0,07 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (11,0 ml) y dimetilformamida (1,9 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 1,37 ml, 2,7 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 85 °C en argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (271 mg, 38 %). CLEM-IEN⁺: calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_7$. 789,92; observado $[\text{M}+1]^+$: 790,76.
- 20 {2-[2-(9-[2-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil} carbamato de metilo:

Una solución de (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (196 mg, 0,25 mmol), etanol (3 ml) y HCl concentrado (1 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (6 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxi-carbonilamino)-2-fenilacético (69 mg, 0,33 mmol) y COMU (124 mg, 0,29 mmol) en DMF (4 ml). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (130 µl, 0,76 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 45 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {2-[2-[9-[2-(2-{[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo (84 mg, 39 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₉H₅₂N₈O₈: 880,99; observado [M+1]⁺: 882,09

Ejemplo LZ (Referencia)





((2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-
[(Metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-
3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-
il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-
il]carbamato de metilo

5-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

- 5 A una solución en agitación de 5-hidroxi-1-tetralona (2,0 g, 12,3 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (3,6 g, 12,7 mmol) en dimetilformamida (125 ml), se le añadió carbonato potásico (3,5 g, 25,1 mmol). La reacción se agitó en argón durante 1 hora, después se diluyó con acetato de etilo (1 l). Los extractos orgánicos se lavaron tres veces con agua y una vez con salmuera. Después, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Al aceite resultante se le añadió metanol (100 ml) y la suspensión se agitó durante treinta minutos. 5-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1 (2H)-ona (4,25 g, rendimiento del 94 %) se aisló por filtración.

8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1H-dibenzo[c,h]cromen-1-ona

- 15 A un matraz que contenía pivalato de paladio (II) (68 mg, 0,22 mmol), tri(4-fluorofenil)fosfina (70 mg, 0,22 mmol), ácido pivalico (135 mg, 1,3 mmol) y carbonato potásico (1,83 g, 13,1 mmol) se le añadió una solución de 5-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,61 g, 4,4 mmol) en dimetilacetamida (23 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con argón 5 veces y después se agitó en argón a 60 °C durante 24 horas. La reacción se vertió directamente sobre una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/DCM) para producir 8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1H-dibenzo[c,h]cromen-1-ona (1,22 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

2-bromo-8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1H-dibenzo[c,h]cromen-1-ona

- 25 A una mezcla de 8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1H-dibenzo[c,h]cromen-1-ona (2,58 g, 9,1 mmol) en cloroformo (9,1 ml) y acetato de etilo (9,1 ml) se añadió bromuro de cobre(II) (4,65 g, 19,9 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con una solución 5:1 acuosa, saturada de cloruro de amonio e hidróxido de amonio acuoso (~28 %) y se lavó una vez con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/DCM) para producir 2-bromo-8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1H-dibenzo[c,h]cromen-1-ona (2,45 g, rendimiento del 75 %).

(2S)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(8-cloro-1-oxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-dibenzo[c,h]cromen-2-ilo)

- 35 A una solución de 2-bromo-8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1H-dibenzo[c,h]cromen-1-ona (1,05 g, 2,9 mmol) y Boc-Pro-OH (1,75 g, 8,1 mmol) en acetonitrilo (9,0 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,7 mmol). La solución se agitó bajo atmósfera de argón a 50 °C durante dos horas. Se añadió más cantidad de Boc-Pro-OH (620 mg, 2,9 mmol) y diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,9 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida y el producto (2S)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(8-cloro-1-oxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-dibenzo[c,h]cromen-2-ilo) se aisló como una mezcla de diastereómeros (0,99 g, rendimiento del 69 %).

(2S)-2-(9-cloro-3,4,5,7-tetrahidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 45 A una solución de (2S)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(8-cloro-1-oxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-dibenzo[c,h]cromen-2-ilo) (2,2 g, 4,4 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió acetato amónico (7 g, 91 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo intensamente durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para producir (2S)-2-(9-cloro-3,4,5,7-tetrahidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,13 g, rendimiento del 54 %) así como el (2S)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(8-cloro-1-oxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-dibenzo[c,h]cromen-2-ilo recuperado (0,8 g, 36 %)). CLEM-IEN⁺: calculado para C₂₇H₂₈N₃O₃: 477,98; observado [M+1]⁺: 478,54.

(2S)-2-(9-Cloro-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución del Intermedio (2S)-2-(9-cloro-3,4,5,7-tetrahidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,43 g, 3,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió óxido de manganeso(IV) (15 g, 198 mmol). La mezcla se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite. El MnO₂ se aclaró minuciosamente con diclorometano y el filtrado total se concentró para producir (2S)-2-(9-cloro-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,37 g, rendimiento del 96 %). Este material se usó sin purificación adicional.

(2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroisocromeno [3',4': 5,6] nafto [1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (2S)-2-(9-cloro-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 2,9 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (1,5 g, 5,9 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (110 mg, 0,12 mmol), X-Phos (145 mg, 0,30 mmol) y acetato potásico (870 mg, 8,9 mmol). La mezcla se desgasificó con una corriente de argón durante diez minutos. La reacción desgasificada se calentó bajo atmósfera de argón a 90 °C durante 2,5 horas después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/EtOAc) para producir (2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, rendimiento del 90 %).

[(2S)-3-Metil-1-oxo-1-[(2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroisocromeno [3',4': 5,6] nafto [1,2-d]imidazol-2-il] pirrolidin-1-il]butan-2-il] carbamato de metilo

Una solución de (2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,98 g, 1,7 mmol), HCl concentrado (2 ml) y etanol (20 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se concentró y se redisolvió en una cantidad mínima de metanol. Se añadió un volumen igual de diclorometano, y la solución se concentró de nuevo. Se añadió diclorometano al residuo resultante, y se volvió a concentrar dos veces más. El material en bruto resultante se disolvió en dimetilformamida (17 ml). A esta solución se añadió ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (455 mg, 2,6 mmol), HATU (955 mg, 2,5 mmol) y diisopropiletilamina (3 ml, 17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (x 2) y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para producir el Intermedio [(2S)-3-metil-1-oxo-1-[(2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]butan-2-il]carbamato de metilo (780 mg, rendimiento del 72 % en 2 etapas).

(2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il]-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

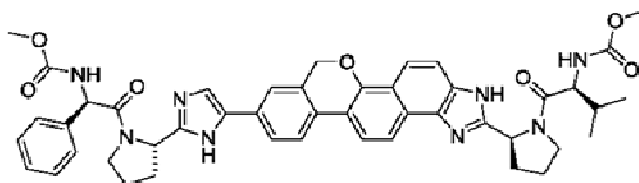
Una mezcla del Intermedio pentacíclico [(2S)-3-metil-1-oxo-1-[(2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]butan-2-il]carbamato de metilo (780 mg, 1,3 mmol), (S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 1,4 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg, 0,03 mmol), PdCl₂(dppf) (60 mg, 0,08 mmol), solución acuosa de carbonato de potasio 2 M (1,9 ml, 3,9 mmol), dimetoxietano (10 ml) y dimetilformamida (2 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. A continuación se calentó a 85 °C durante 3 horas. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/MeOH) para producir el Intermedio (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il]-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (390 mg, rendimiento del 43 %).

{(2S)-1-[(2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Una mezcla del Intermedio (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il]-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (390 mg, 0,53 mmol), HCl concentrado (2 ml) y etanol (10 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se concentró y se redisolvió en una cantidad mínima de metanol. Se añadió un volumen igual de diclorometano, y la solución se concentró de nuevo. Se añadió diclorometano al residuo resultante, y se volvió a concentrar dos veces más. La mitad del material en bruto (~0,27 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2,5 ml). A esta solución se añadió ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (66 mg, 0,38 mmol), HATU (140 mg, 0,37 mmol) y diisopropiletilamina

(0,48 ml, 2,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se diluyó con acetonitrilo (2 ml) y metanol (2 ml). A esta solución se añadieron diez gotas de una solución acuosa de NaOH 5 M y la agitación se continuó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Los lavados acuosos combinados se extrajeron tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 15 a 45 % de ACN en H₂O + 0,1 % TFA) para producir {(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (140 mg, rendimiento del 67 % en 2 etapas). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₃H₅₀N₈O₇: 790,91; observado [M+1]⁺: 791,71.

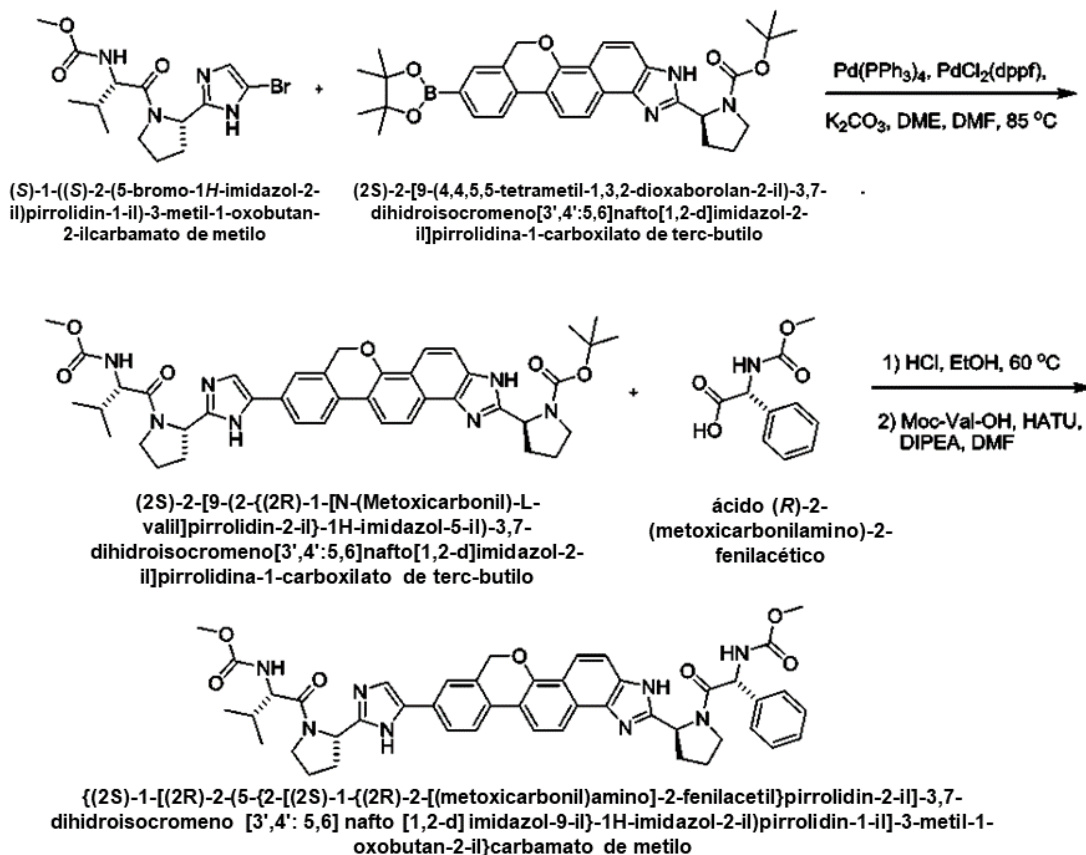
Ejemplo MA (Referencia)



{(1R)-2-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga al {(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, sustituyendo el ácido (*R*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético por el ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metil butanoico y sustituyendo COMU por HATU en la etapa final del acoplamiento de amida. CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; observado [M+1]⁺: 825,72.

Ejemplo MB (Referencia)



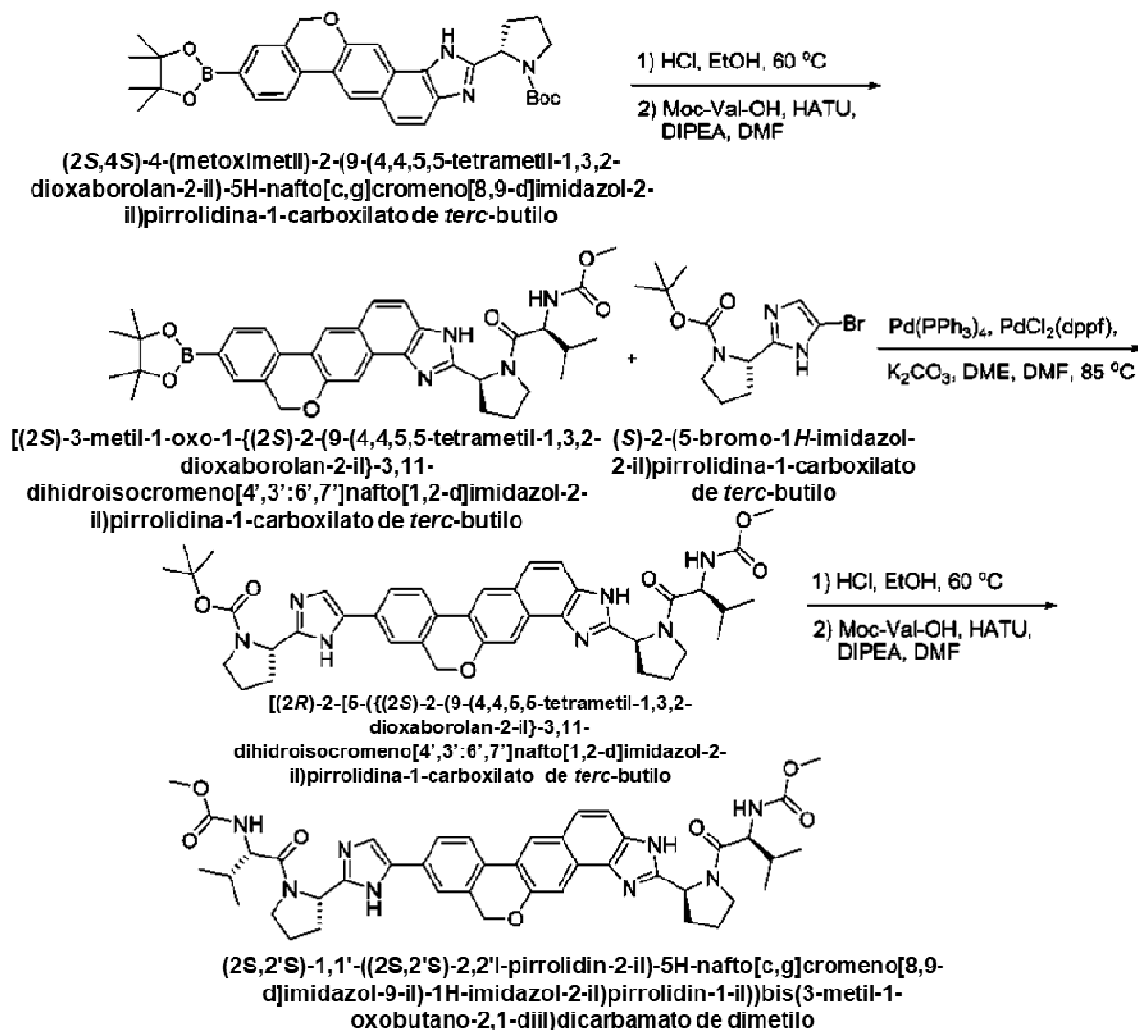
(2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de (2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 0,79 mmol), (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (325 mg, 0,87 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg, 0,02 mmol), PdCl₂(dppf) (35 mg, 0,05 mmol), solución acuosa de carbonato de potasio 2 M (1,2 ml, 2,4 mmol), dimetoxietano (6,8 ml) y dimetilformamida (1,2 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. A continuación se calentó a 85 °C durante 2,5 horas. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/MeOH) para producir (2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, rendimiento del 46 %).

{{(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il]-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo:

Una mezcla de (2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, 0,37 mmol), HCl concentrado (1,5 ml) y etanol (8 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y se redisolvió en una cantidad mínima de metanol. Se añadió un volumen igual de diclorometano, y la solución se concentró de nuevo. Se añadió diclorometano al residuo resultante, y se volvió a concentrar dos veces más. El material en bruto se disolvió en 5:1 de diclorometano/dimetilformamida (3,8 ml). A esta solución se añadió ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (96 mg, 0,46 mmol), COMU (190 mg, 0,44 mmol) y diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,1 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos después se calentó a temperatura ambiente. Tras completarse, la reacción se diluyó con acetonitrilo (2 ml) y metanol (2 ml). A esta solución se añadieron diez gotas de una solución acuosa de NaOH 5 M y la agitación se continuó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Los lavados acuosos combinados se extrajeron tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 15 a 45 % de ACN en H₂O + 0,1 % TFA) para producir {{(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il]-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (155 mg, rendimiento del 51 % en 2 etapas). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; observado [M+1]⁺: 825,67.

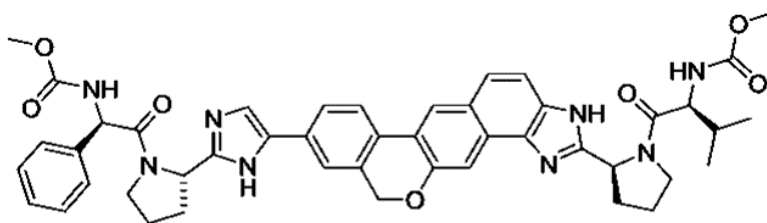
Ejemplo MC (Referencia)



- 5 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-l-pirrolidin-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga al ((2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo, sustituyendo la 7-hidroxi-1-tetralona por 5-hidroxi-1-tetralona en la primera etapa de la secuencia. Todas las reacciones de la síntesis produjeron rendimientos de producto similares a la síntesis del ((2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo. CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₃H₅₀N₈O₇: 790,91; observado [M+1]⁺: 791,6.

15

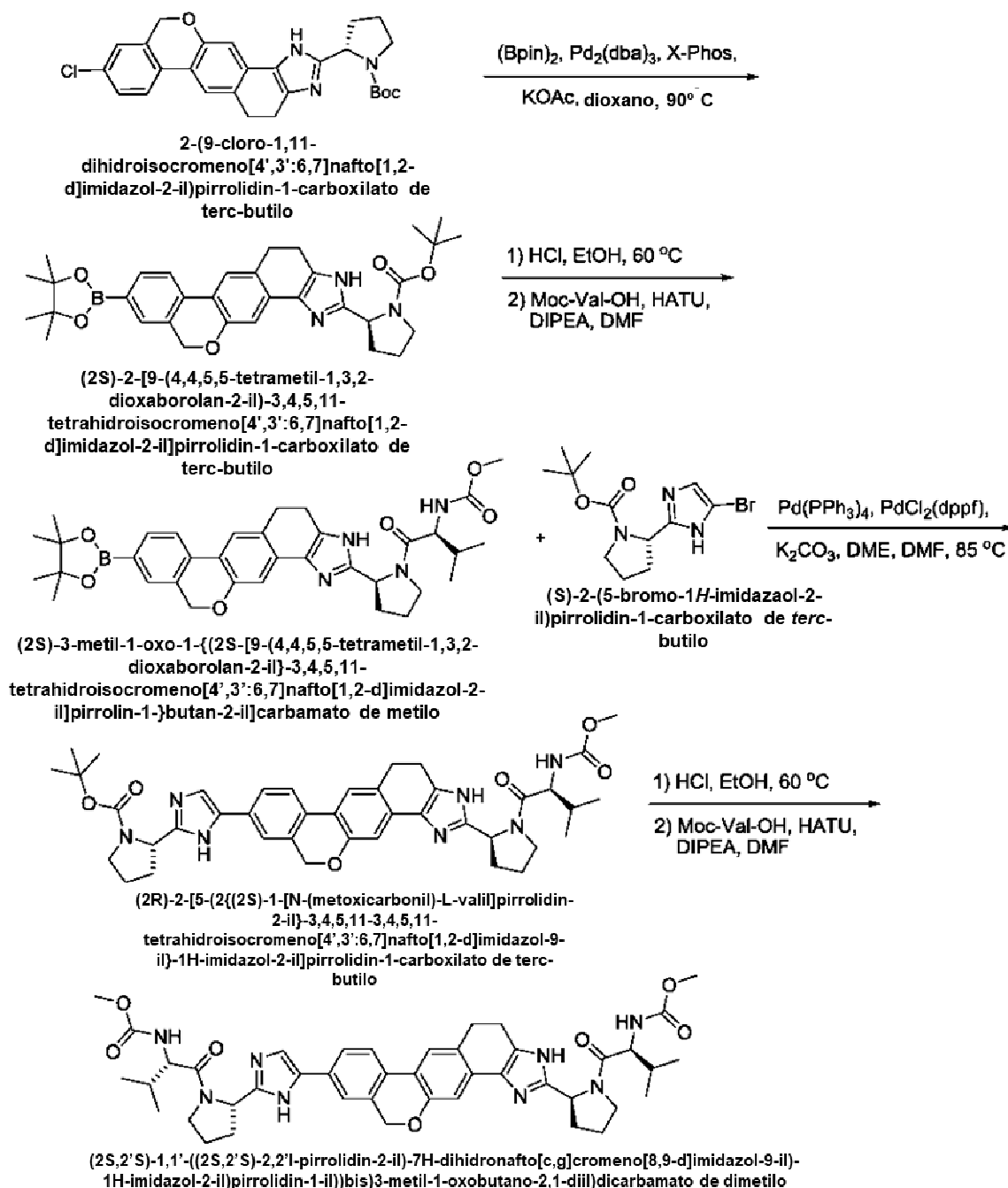
Ejemplo MD (Referencia)

[1-(2-{5-[2-(1-[(metoxycarbonil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidrocromeno[4',3'6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)fenil-1-oxoacet-2-il]carbamato de metilo

- 5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-l-pirrolidin-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil}dicarbamato de dimetilo, sustituyendo el ácido (*R*)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético por el ácido (5')-2-(metoxycarbonilamino)-3-metil butanoico y sustituyendo COMU por HATU en la etapa final del acoplamiento de amida. CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; observado [M+1]⁺: 825,67.

10

Ejemplo ME (Referencia)



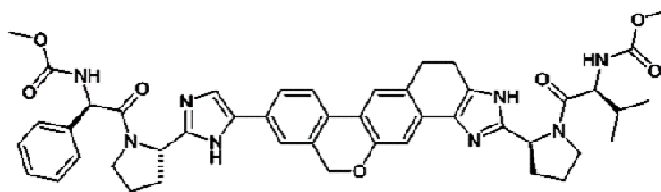
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'l-Pirrolidin-2-il)-7H-dihidro-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

5

Este compuesto se preparó de una manera análoga al (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'l-pirrolidin-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo, omitiendo la oxidación con MnO₂ del 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₃H₅₂N₈O₇: 792,40; observado [M+1]⁺: 793,69.

10

Ejemplo MF (Referencia)

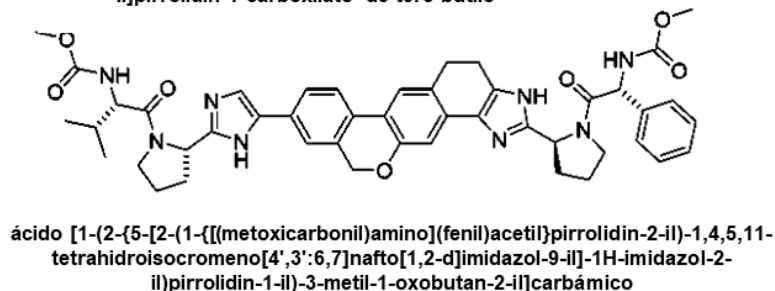
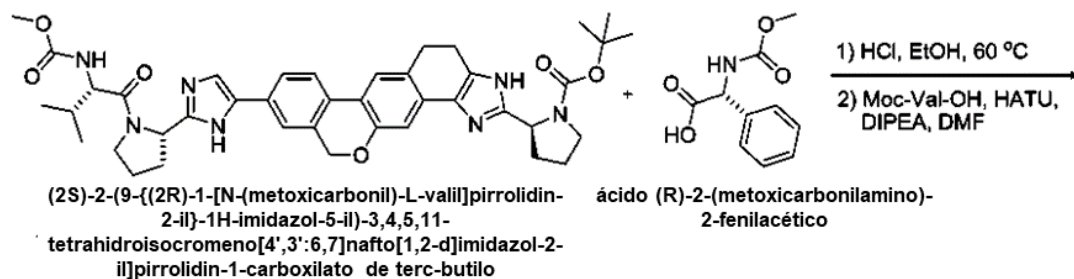
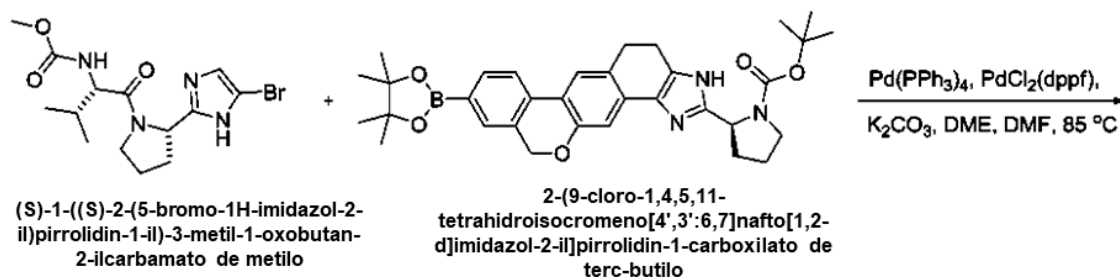


1-(2-{5-[2-(1-((Metoxicarbonil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirrolidin-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-fenil-1-oxoacet-2-il]carbamato de metilo

- 5 [1-(2-{5-[2-(1-((Metoxicarbonil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirrolidin-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-fenil-1-oxoacet-2-il]carbamato de metilo

10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-l-pirrolidin-2-il)-7H-dihidro-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo, sustituyendo el ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético por ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico y sustituyendo COMU por HATU en la etapa final del acoplamiento de amida. CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₆H₅₀N₈O₇: 826,94; observado [M+1]⁺: 827,71.

15 Ejemplo MG (Referencia)



20 Este compuesto se preparó de una manera análoga al ((2S)-1-[(2R)-2-(5-[2-((2S)-1-((2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il)-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo, sustituyendo (2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo por (2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,7-dihidroisocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. CLEM-IEN⁺: calculado

(2S,4S)-{4-(metoximetil)-2-[(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

5 Una solución de (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (424 mg, 0,69 mmol), etanol (6 ml) y HCl concentrado (2 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (10 ml). Esta solución se concentró y a este material se añadió una solución de ácido 2-metoxycarbonilamino-3-metilbutírico (152 mg, 0,86 mmol) y HATU (303 mg, 0,79 mmol) en DMF (6 ml). A la solución
10 resultante se añadió diisopropiletilamina (360 µl, 2,08 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5 %, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se secó al vacío para dar (2S,4S)-{4-(metoximetil)-2-[(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo.

(2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

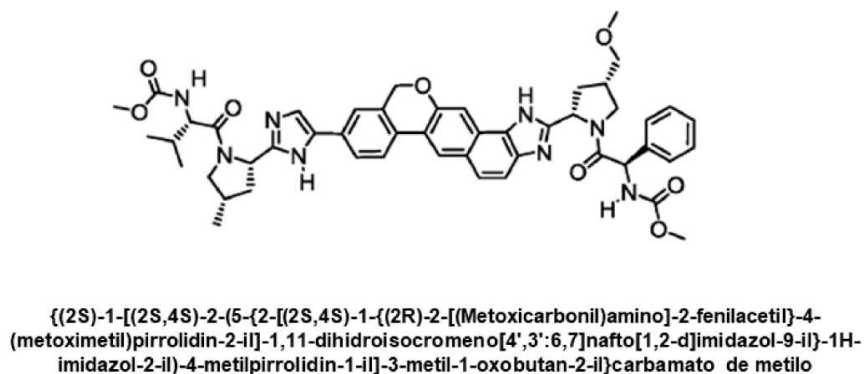
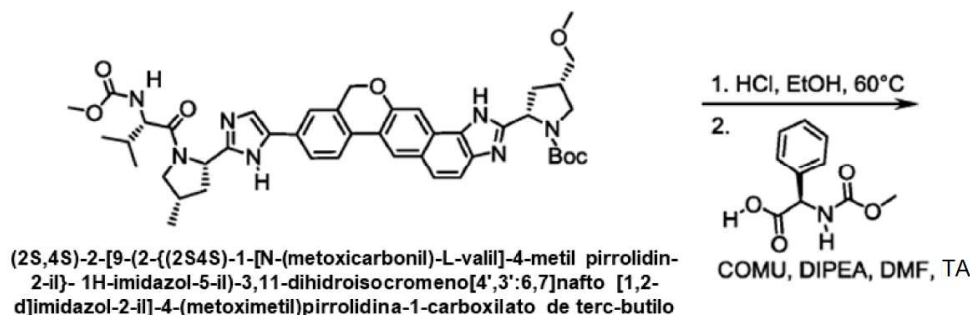
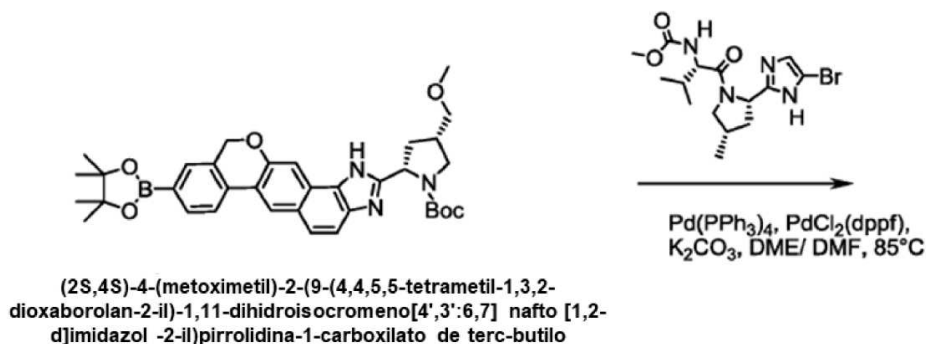
A una solución de (2S, 4S)-{4-(metoximetil)-2-[(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (0,69 mmol), (S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 0,69 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (24 mg, 0,02 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (31 mg, 0,04 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (6,0 ml) y dimetilformamida (1,0 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 1,04 ml, 2,0 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a
25 85 °C en argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir ((2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (145 mg, 27 %).

{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

35 Una solución de (2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (145 mg, 0,18 mmol), etanol (3 ml) y HCl concentrado (1 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (6 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxi-carbonilamino)-2-fenilacético (51 mg, 0,24 mmol) y COMU (92 mg, 0,21 mmol) en DMF (3 ml).
40 A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (100 µl, 0,56 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 43 %+ TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (68 mg, 39 %). EM (IEN) *m/z* 870 [M + H]⁺. RMN 1H (400 MHz, dmsO) δ 8,71 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,09 (m, 1H), 7,88 - 7,63 (m, 6H), 7,36 - 7,29 (m, 6H), 5,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,30 - 5,24 (m, 2H), 5,14 - 5,10 (m, 1H), 4,13 - 3,09 (m, 15H), 2,47 - 1,80 (m, 8H), 0,80 (dd, 6H, J = 6,4 Hz, J = 23 Hz).

50

Ejemplo MN



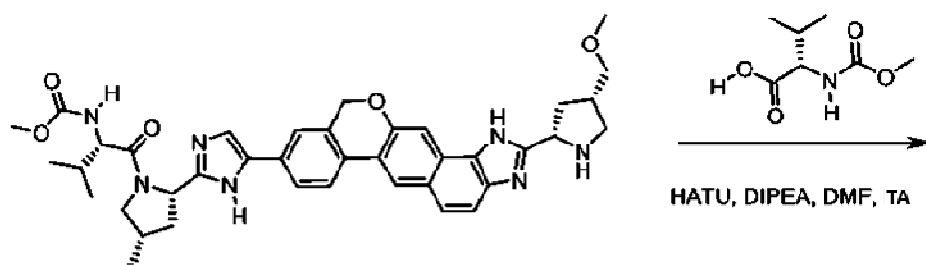
5 **(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metil pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto [1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7] nafto [1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (438 mg, 0,72 mmol), (S)-1-((2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (276 mg, 0,72 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (41 mg, 0,04 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno]paladio (II) (52 mg, 0,07 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (8,6 ml) y dimetilformamida (1,5 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 1,07 ml, 2,15 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 85 °C en argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (182 mg, 32 %).

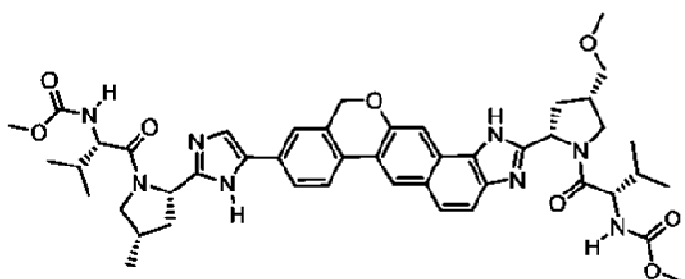
20 **{(2S)-1-((2S,4S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-((Metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo**

Una solución de (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (182 mg, 0,18 mmol), etanol (3 ml) y HCl concentrado (1 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (6 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxi-carbonilamino)-2-fenilacético (47 mg, 0,23 mmol) y COMU (85 mg, 0,2 mmol) en DMF (3 ml). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (90 µl, 0,52 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 49 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (32 mg, 39 %). EM (IEN) *m/z* 884 [M + H]⁺. RMN 1H (400 MHz, dmso) δ 8,70 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,90 - 7,64 (m, 6H), 7,34 - 7,31 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,47 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 5,28 - 5,25 (m, 3H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 3H), 3,67 - 3,15 (m, 15H), 2,51-2,46 (m, 4H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,10 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0,75 (dd, 6H, *J* = 6,8 Hz, *J* = 14 Hz).

Ejemplo MO



{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7] nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-4-metoximetilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-4-metoximetilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

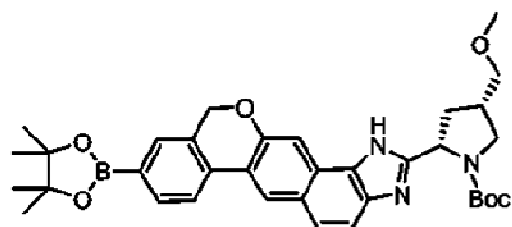
A una solución de {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (57 mg, 0,08 mmol), ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (19 mg, 0,1 mmol), HATU (303 mg, 0,79 mmol) en DMF (1 ml) se añadió diisopropiletilamina (43 µl, 0,24 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5 %, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 43 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil butanoil)-4-metoximetilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto [1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo. (13 mg, 19 %). EM (IEN) *m/z* 850 [M + H]⁺.

RMN 1H (400 MHz, dmso) δ 8,66 (s, 1H), 8,28 - 8,13 (m, 1H), 8,12 - 7,99 (m, 1H), 7,90 - 7,75 (m, 3H), 7,73 - 7,65

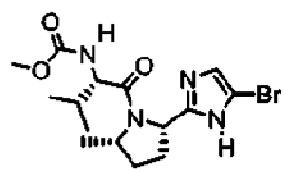
(m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 5,30 - 5,24 (m, 2H), 5,21-4,95 (m, 2H), 4,33 - 3,93 (m, 6H), 3,23 - 3,58 (m, 12H), 2,76 - 2,59 (m, 2H), 2,02 - 1,73 (m, 6H), 1,12 - 1,07 (m, 3H), 0,86 - 0,68 (m, 12H).

Ejemplo MP

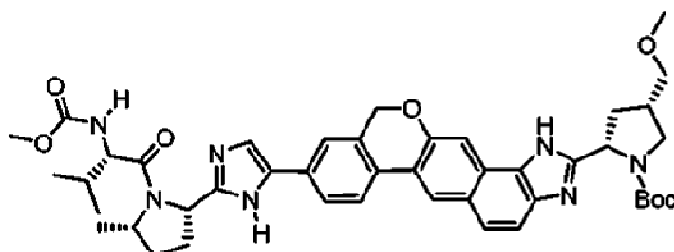
5



(2S,4S)-5-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto [1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

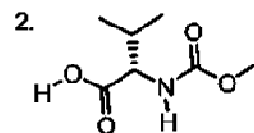


$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_2CO_3 , DME/ DMF, 85°C

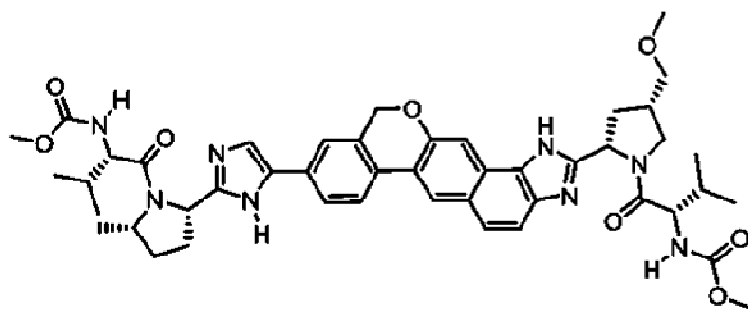


(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto [1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

1. HCl, EtOH, 60°C



2. HATU, DIPEA, DMF, TA



((2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((Metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metoximetilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo

(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto [1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

10

15

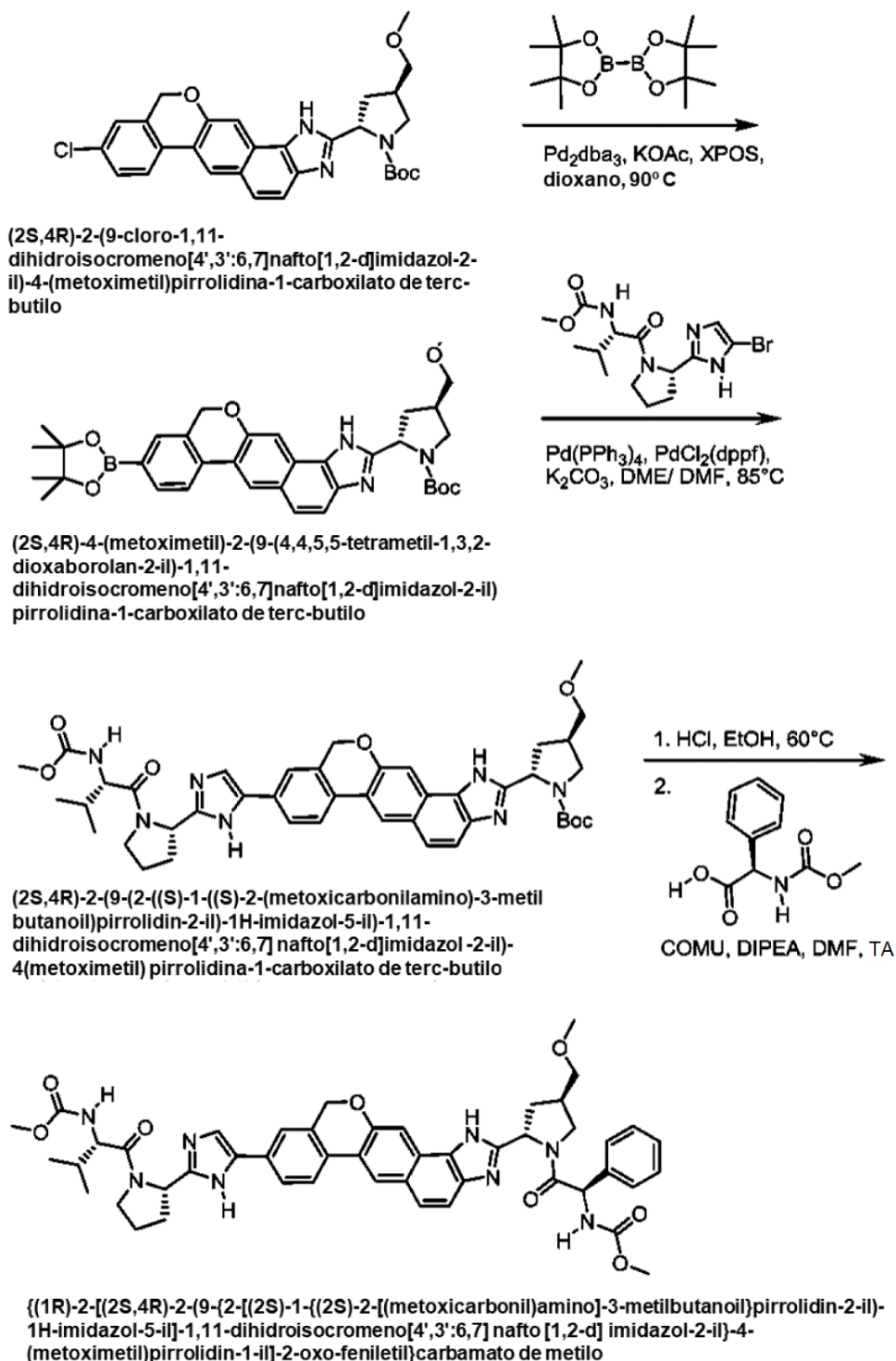
20

A una solución de (2S,4S)-5-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto [1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (217 mg, 0,35 mmol), (S)-1-((2S,5S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (170 mg, 0,39 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (21 mg, 0,02 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (26 mg, 0,04 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (4,3 ml) y dimetilformamida (0,75 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 0,53 ml, 1,06 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 85 °C en argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 39 %).

{{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(Metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metoximetilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

- 5 Una solución de (2S,4S)-2-[9-(2-{{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoxi metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (108 mg, 0,14 mmol), etanol (2 ml) y HCl concentrado (0,7 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (10 ml). Esta solución se concentró y a este material se añadió una solución de ácido 2-metoxycarbonilamino-3-metilbutírico (31 mg, 0,18 mmol) y HATU (60 mg, 0,16 mmol) en DMF (2 ml). A la
- 10 solución resultante se añadió diisopropiletilamina (70 µl, 0,41 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5 %, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5 %, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 43 %+ TFA al 0,1 %). Las fracciones de
- 15 producto se liofilizaron para dar {{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metoximetilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (52 mg, 45 %). EM (IEN) *m/z* 850 [M + H]⁺. RMN 1H (400 MHz, dmso) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,99 - 7,86 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,23 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,29 (s, 2H), 5,22 - 5,18 (m, 1H), 5,01 - 4,70 (m, 1H), 4,64-
- 20 4,61 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,59-3,08 (m, 14H), 2,67 - 1,83 (m, 7H), 1,43 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 0,91-0,71 (m, 12H).

Ejemplo MQ (Referencia)



5 (2S,4R)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla desgasificada de -(2S,4R)-2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (335 mg, 0,64 mmol), bis(pinacolato)diboro (246 mg, 0,96 mmol), acetato potásico (190 mg, 1,9 mmol), tris(dibencilidenoacetona) paladio (24 mg, 0,02 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (31 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (3,3 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir

(2S,4R)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (379 mg, 96 %).

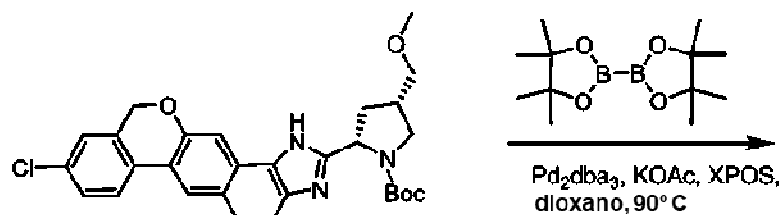
(2S,4R)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7] nafto[1,2-d]imidazol -2-il)- 4(metoximetil) pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

A una solución de (2S,4R)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il) pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (299 mg, 0,49 mmol), (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (217 mg, 0,58 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (28 mg, 0,02 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (35 mg, 0,04 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (4,3 ml) y dimetilformamida (0,75 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 0,73 ml, 1,46 mmol). La mezcla resultante se desgaseificó y después se calentó a 85 °C en argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2S,4R)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 45 %).

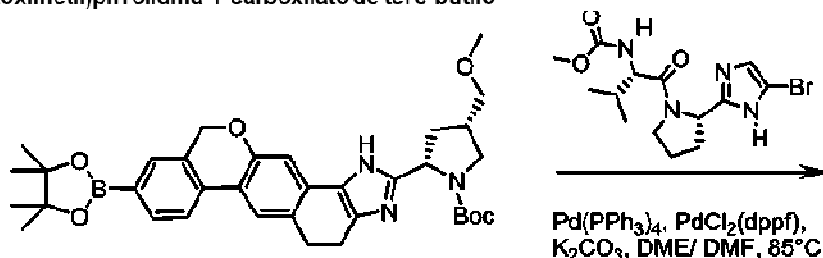
{{(1R)-2-[(2S,4R)-2-(9-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7] nafto [1,2-d] imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-feniletil}carbamato de metilo

Una solución de (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7]nafto [1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,22 mmol), etanol (3 ml) y HCl concentrado (1 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (6 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxi-carbonilamino)-2-fenilacético (59 mg, 0,28 mmol) y COMU (108 mg, 0,25 mmol) en DMF (3 ml). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (110 µl, 0,66 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 44 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {{(1R)-2-[(2S,4R)-2-(9-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5 -il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-(metoximetil) pirrolidin-1-il]-2-oxo-feniletil}carbamato de metilo (67 mg, 35 %). EM (IEN) *m/z* 870 [M + H]⁺. RMN 1H (400 MHz, dmso) δ 8,71 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 8,01 (m, 1H), 7,91-7,64 (m, 6H), 7,38 - 7,28 (m, 6H), 6,85 (s, 1H), 5,51 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 5,39 - 5,29 (m, 3H), 5,13 - 5,09 (m, 1H), 4,11 -3,04 (m, 15H), 2,77-1,98 (m, 8H), 0,79 (dd, 6H, *J* = 6,8 Hz, *J* = 12,8 Hz).

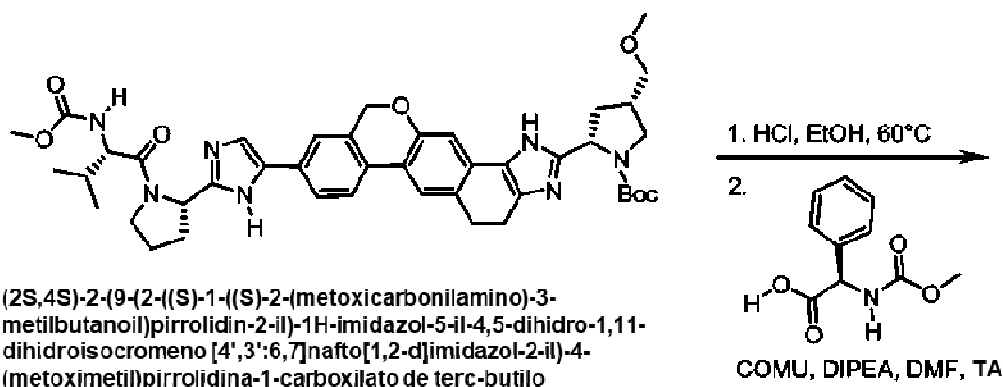
Ejemplo MR (Referencia)



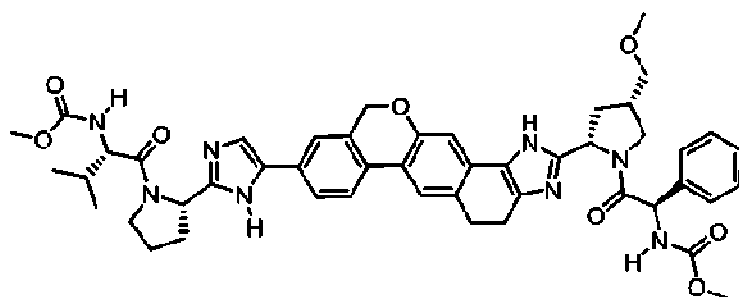
(2S,4S)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



(2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



(2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-4,5-dihidro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



((1R)-2-((2S,4S)-2-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]-4,5-dihidro-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo

(2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla desgasificada de (2S,4S)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (322 mg, 0,61 mmol), bis(pinacolato) diboro (235 mg, 0,92 mmol), acetato potásico (182 mg, 1,9 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio (23 mg, 0,02 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (29 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (3,3 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (267 mg, 70 %).

(2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il-4,5-dihidro-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (267 mg, 0,52 mmol), (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (195 mg, 0,52 mmol), tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (25 mg, 0,02 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) (32 mg, 0,04 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (4,3 ml) y dimetilformamida (0,75 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 0,65 ml, 1,3 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 85 °C en argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il-4,5-dihidro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 22 %).

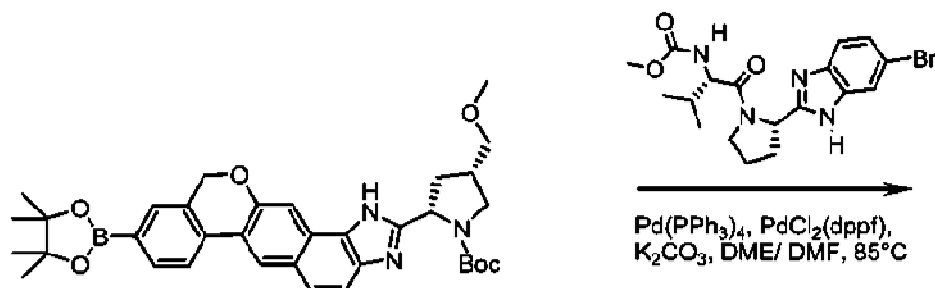
{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7]-4,5-dihidro-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

Una solución de (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxi carbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il-4,5-dihidro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil) pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,09 mmol), etanol (2 ml) y HCl concentrado (0,6 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (6 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxi-carbonilamino)-2-fenilacético (26 mg, 0,13 mmol) y COMU (47 mg, 0,11 mmol) en DMF (2 ml). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (50 µl, 0,29 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 44 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]-4,5-dihidro-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (15 mg, 18 %).

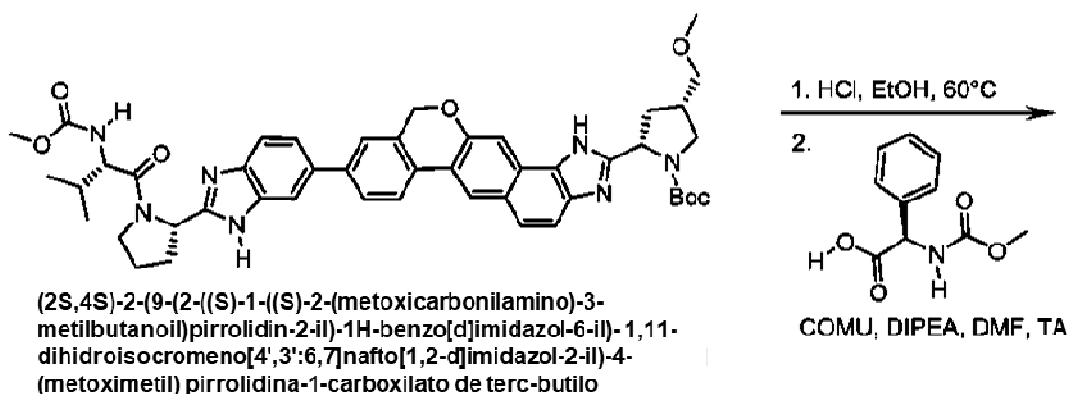
EM (IEN) *m/z* 872 [M + H]⁺.

RMN 1H (400 MHz, dmsO) δ 7,95 - 7,63 (m, 6H), 7,35 - 7,25 (m, 7H), 6,97 (s, 1H), 5,42 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 5,18 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,28 - 2,63 (m, 19H), 2,47 - 1,80 (m, 8H), 0,77 (dd, 6H, *J* = 4,8 Hz, *J* = 12,4 Hz).

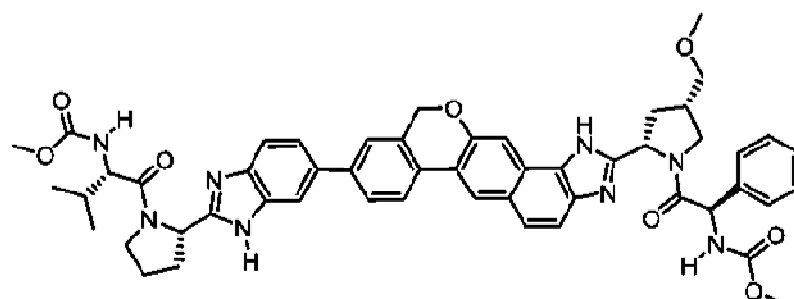
Ejemplo MS (Referencia)



(2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



(2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



((2S)-2-(((2S,4S)-2-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo

- 5 (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

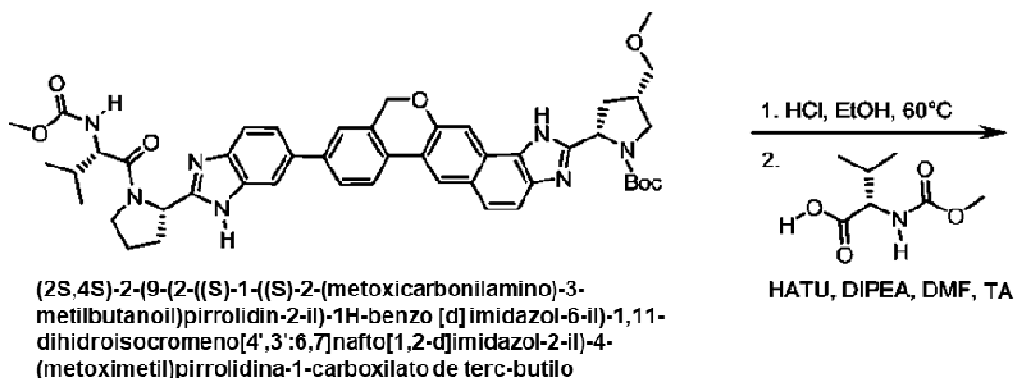
- 10 A una solución de (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,85 mmol), (S)-1-((S)-2-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (360 mg, 0,85 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (38 mg, 0,03 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (48 mg, 0,07 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (8,0 ml) y dimetilformamida (1,4 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 0,98 ml, 1,96 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 85 °C en argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (156 mg, 29 %).

20

{{(2S)-2-[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

- 5 Una solución de (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo [d]imidazol-6-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (156 mg, 0,18 mmol), etanol (3 ml) y HCl concentrado (1 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (6 ml). Esta solución se concentró y a (90 mg, 0,12 mmol) de este material se añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (34 mg, 0,16 mmol) y COMU (61 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (60 µl, 0,37 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 49 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {{(2S)-2-[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (62 mg, 56 %). EM (IEN) *m/z* 920 [M + H]⁺. RMN 1H (400 MHz, dmso) δ 8,73 (s, 1H), 8,17 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,94 (d, 3H, *J* = 8,8 Hz), 7,84 - 7,67 (m, 6H), 7,37 - 7,29 (m, 6H), 5,48 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 5,35 - 5,20 (m, 5H), 4,14 - 3,12 (m, 15H), 2,52 - 1,92 (m, 8H), 0,80 (dd, 6H, *J* = 6,8 Hz, *J* = 6,4 Hz).

Ejemplo MT (Referencia)



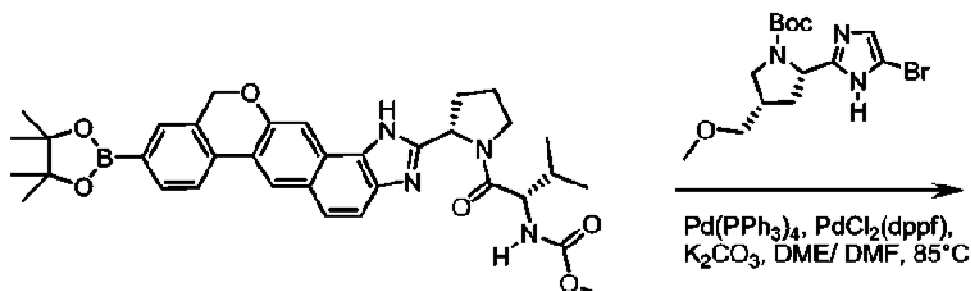
- 25 **{{(2S)-2-[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-y]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo**

- 30 Una solución de (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo [d]imidazol-6-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (156 mg, 0,18 mmol), etanol (3 ml) y HCl concentrado (1 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (6 ml). Esta solución se concentró y a (68 mg, 0,09 mmol) de este material se añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (21 mg, 0,12 mmol) y COMU (41 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (50 µl, 0,28 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 44 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {{(2S)-2-[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-y]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo.

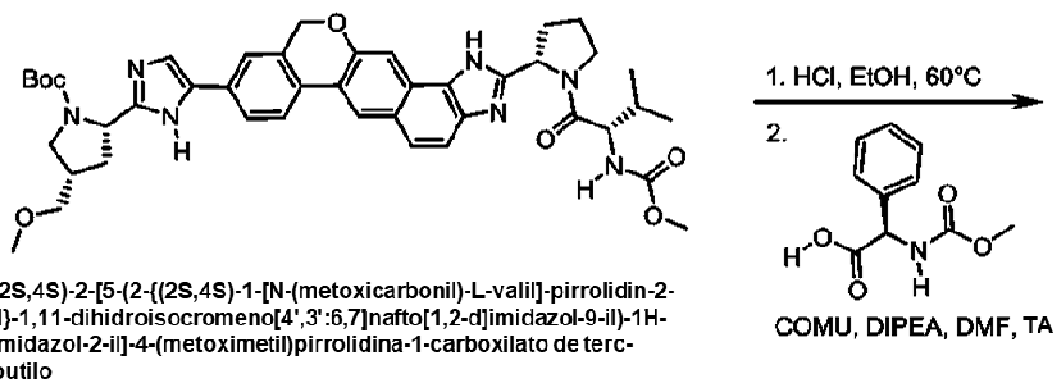
((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-y)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo (32 mg, 40 %). EM (IEN) m/z 886 $[M + H]^+$.

RMN 1H (400 MHz, dmso) δ 8,71 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,95 - 7,64 (m, 8H), 7,28 (dd, 2H, $J = 8,8$ Hz, $J = 14,4$ Hz), 5,31 (s, 2H), 5,23 - 5,19 (m, 2H), 4,09 - 3,85 (m, 5H), 3,58 - 3,28 (m, 14H), 2,47 - 1,89 (m, 9H), 0,83 - 0,72 (m, 12H).

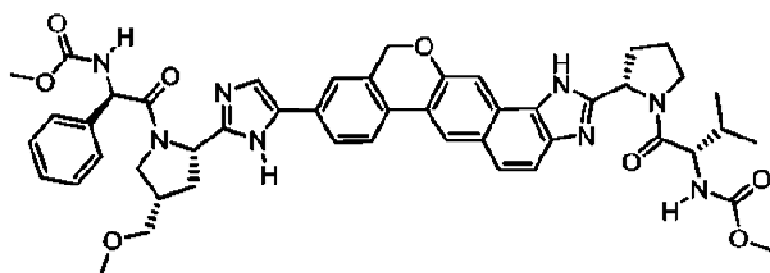
Ejemplo MU



(2S)-{-2-[(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il] carbamato de metilo



(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



{(1R)-2-((2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo

(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (2S)-{-2-[(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il] carbamato de metilo (460 mg, 0,74 mmol), (2S,4S)-2-(5-bromo-

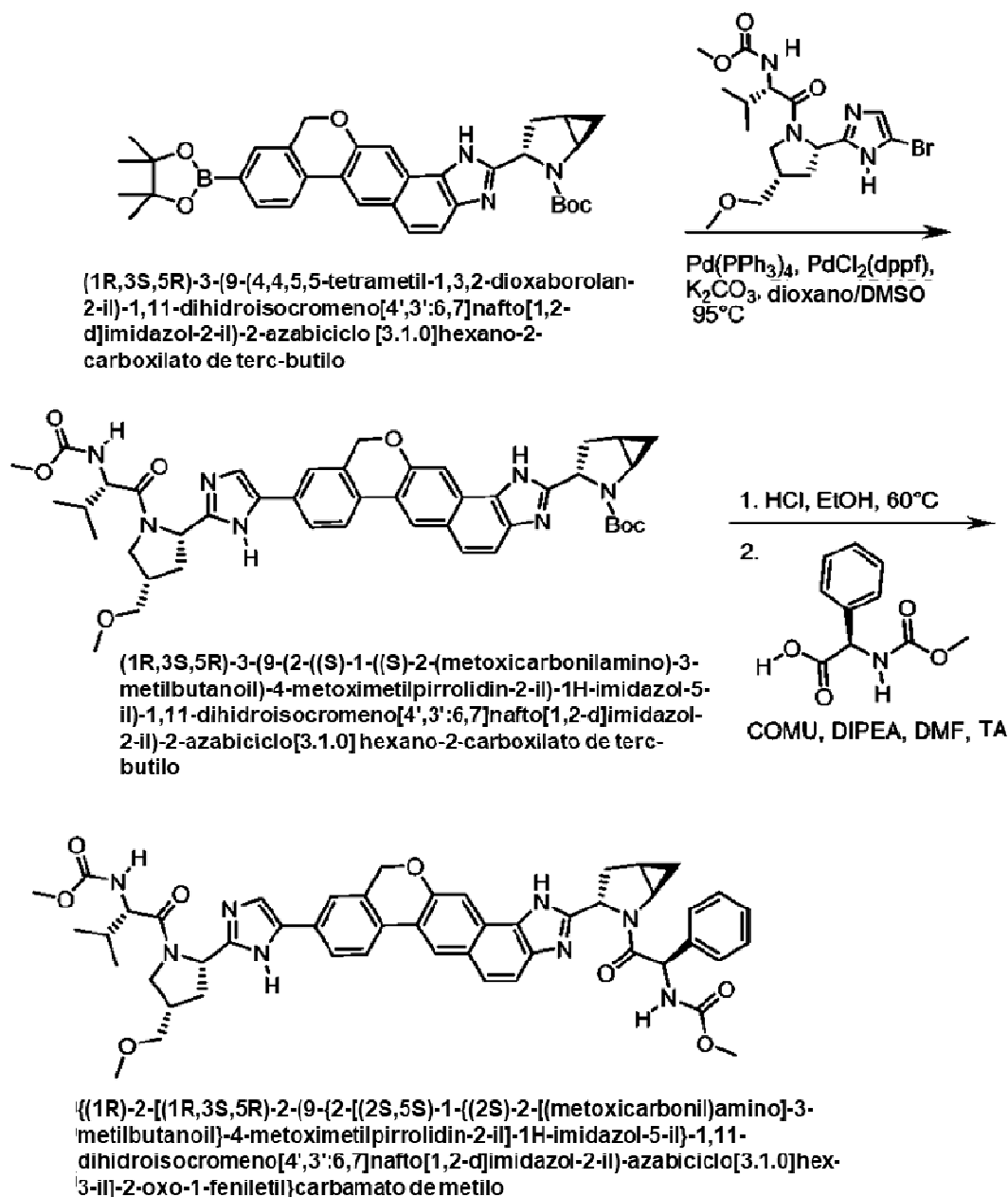
1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,61 mmol), tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg, 0,03 mmol) y dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]paladio (II) (45 mg, 0,06 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (9,0 ml) y dimetilformamida (1,5 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 0,92 ml, 1,84 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 85 °C en argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida a (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7] nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (123 mg)

{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

Una solución de (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-carboxilato de *terc*-butilo (122 mg, 0,16 mmol), etanol (3 ml) y HCl concentrado (1 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (3 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxi-carbonilamino)-2-fenilacético (43 mg, 0,2 mmol) y COMU (77 mg, 0,18 mmol) en DMF (3 ml). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (80 µl, 0,37 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 44 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (60 mg, 44 %). EM (IEN) *m/z* 870 [M + H]⁺.

RMN 1H (400 MHz, dmso) δ 8,71 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,09 (m, 1H), 7,88 - 7,63 (m, 6H), 7,36 - 7,29 (m, 6H), 5,41 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,30 - 5,24 (m, 2H), 5,14 - 5,10 (m, 1H), 4,13 - 3,09 (m, 15H), 2,47 - 1,80 (m, 8H), 0,80 (dd, 6H, *J* = 6,4 Hz, *J* = 23 Hz).

Ejemplo MV



- 5 (1R,3S,5R)-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-metoximetilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (1R,3S,5R)-3-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *terc*-butilo (213 mg, 0,37 mmol), (S)-1-((2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (142 mg, 0,31 mmol), tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg, 0,03 mmol) y dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]paladio (II) (22 mg, 0,03 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3,0 ml) y dimetilsulfóxido (3,0 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 0,46 ml, 0,9 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 95°C bajo atmósfera de argón durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (1R,3S,5R)-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-metoximetilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *terc*-butilo (101 mg, 42 %).

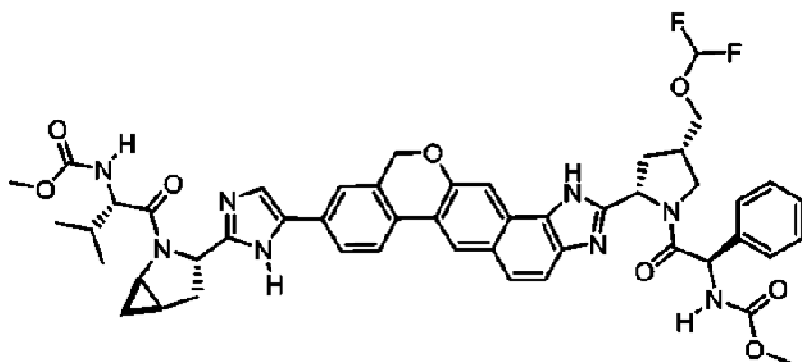
{{(1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metoximetilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

Una solución de (1R,3S,5R)-3-(9-{2-[(S)-1-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil]-4-metoximetilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (101 mg, 0,16 mmol), etanol (3 ml) y HCl concentrado (1 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (3 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxi-carbonilamino)-2-fenilacético (35 mg, 0,17 mmol) y COMU (63 mg, 0,15 mmol) en DMF (3 ml). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (70 µl, 0,38 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN/H₂O del 15 al 44 % + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar {{(1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metoximetilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (71 mg, 63).

EM (IEN) *m/z* 882 [M + H]⁺.

RMN 1H (400 MHz, dmso) δ 8,66 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,87 - 7,59 (m, 6H), 7,39 - 7,22 (m, 6H), 5,72 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 5,68 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,13-5,01 (m, 2H), 4,12 -4,00 (m, 2H), 3,81-3,00 (m, 13H), 2,60 (m, 1H), 2,43 -2,37 (m, 3H), 1,92-1,82 (m, 3H), 0,83 - 0,58 (m, 7H), 0,59 (s, 1H), 0,00 (s, 1H).

Ejemplo MW (Referencia)

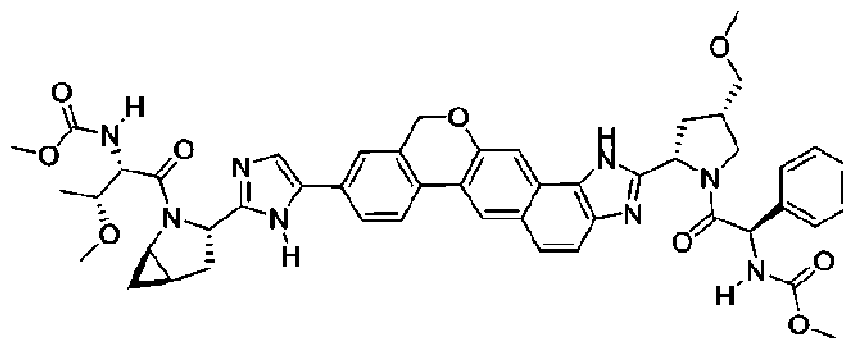


{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{(1R,3S,5R)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]5-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(difluorometoxi)metilpirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

Este compuesto se sintetizó usando las mismas condiciones que en el ejemplo 00 sustituyendo con el correspondiente ácido (1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico y ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-2-carboxílico según sea adecuado.

EM (IEN) *m/z* 918 [M + H]⁺.

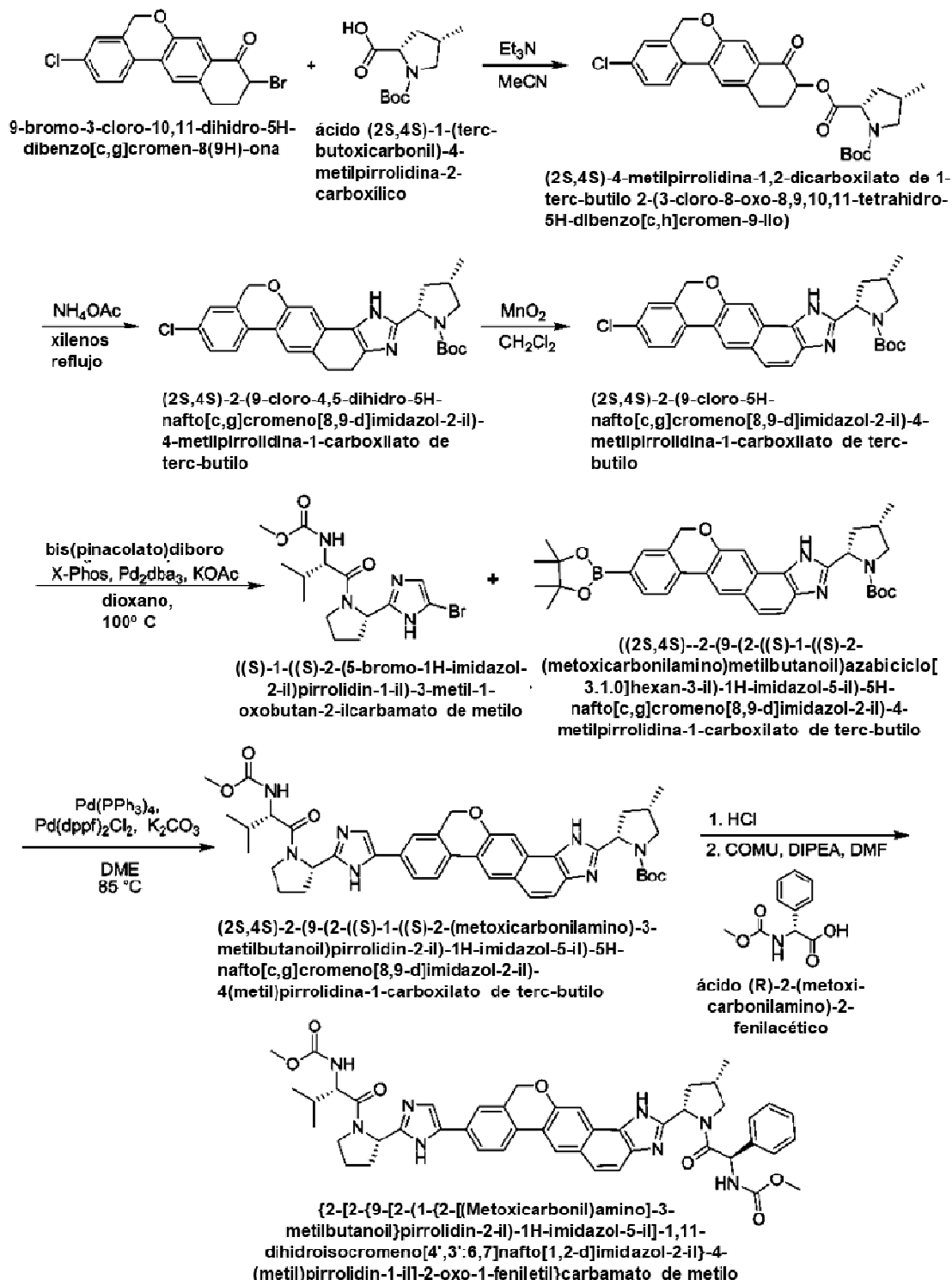
Ejemplo MX (Referencia)



{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-[(1R,3S,5R)-1-[(2S,3S)-3-metoxycarbonil-2-[(metoxycarbonil)amino]butanoil]-5-azabicyclo[3,1,0]hex-3,6-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(difluorometoxi)metilpirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

- 5 Este compuesto se sintetizó usando las mismas condiciones que en el ejemplo 00 sustituyendo con el correspondiente ácido (1R,3S,5R)-2-[(2S,3S)-3-metoxi-2 (metoxycarbonilamino) butanoil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico y ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoico según sea adecuado.
EM (IEN) m/z 898 $[M + H]^+$.

Ejemplo MY (Referencia)



10 A una solución de 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (1,32 g, 3,63 mmol) en MeCN (40 ml) se añadió (2S,4S)-1-(terc-butoxycarbonyl)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico ácido (1,0 g, 4,36 mmol) y DIPEA (0,7 ml, 3,99 mmol). Después de agitar durante 18 h, la solución se diluyó con EtOAc se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (10 % a 40 %

de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2S,4S)-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromeno-9-ilo) (1,31 g, 70 %).

(2S,4S)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

(2S,4S)- 4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromeno-9-ilo) (1,31 g, 2,56 mmol) se añadió xilenos (25 ml) y acetato amónico (3,95 g, 51,2 mmol) y la solución se calentó a 136 °C y se agitó durante una noche. La mañana siguiente, la solución se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (60 % a 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2S,4S)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (711 mg, 56 %).

(2S,4S)-2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (2S,4S)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (935 mg, 1,9 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió MnO₂ (8,25 g, 95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, y después se filtró sobre Celite. La torta de filtro se lavó con gran cantidad de CH₂Cl₂ y MeOH, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (0 % a 10 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S,4S)-2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (692 mg, 74 %).

(2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

(2S,4S)-2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (692 mg, 1,41 mmol) en dioxano (15 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (1,07 g, 4,23 mmol), KOAc (415 mg, 4,23 mmol), X-Phos (52 mg, 0,11 mmol) y Pd₂dba₃ (26 mg, 0,03 mmol). La solución se desgasificó con N₂ durante 10 min, después se calentó a 100 °C durante 16 h. La solución se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con MgSO₄, y se concentró. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0 % a 30 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (821 mg, cuant).

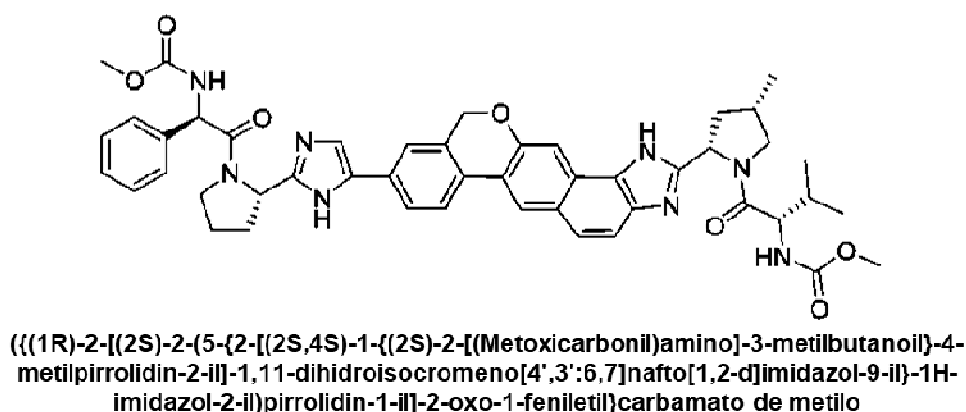
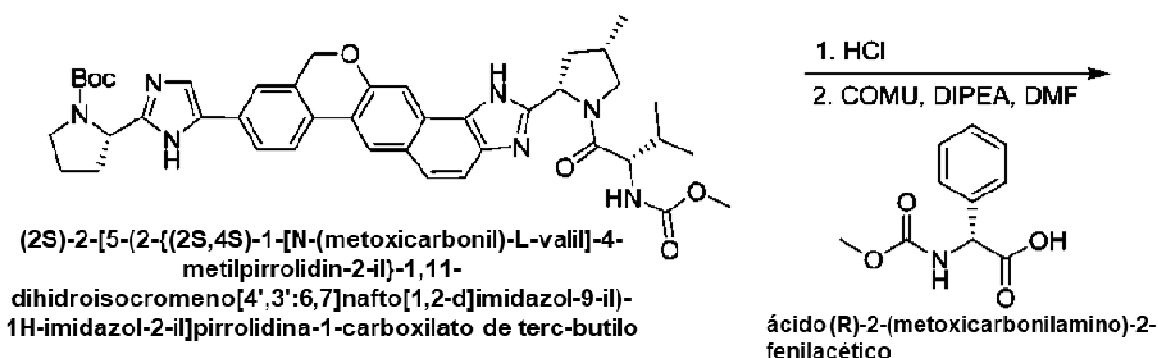
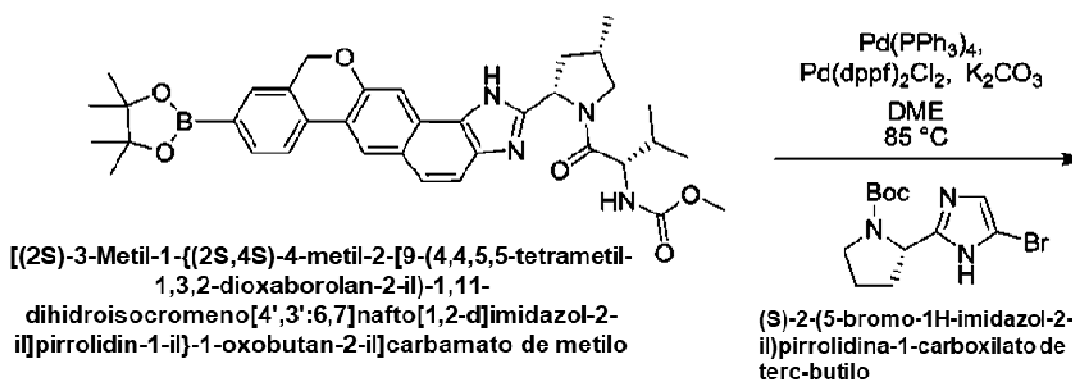
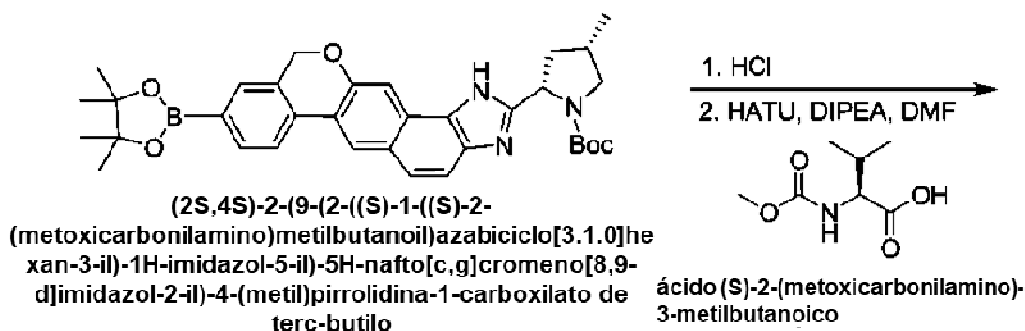
(2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4(metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (821 mg, 1,41 mmol), (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (1,05 g, 2,82 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) 162 mg, 0,14 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (102 mg, 0,14 mmol) en DME (15 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 2,32 ml, 4,65 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 85 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)- 4metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (386 mg, 37 %).

{2-[2-(9-[2-(1-{2-[(Metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamato de *terc*-butilo

Una solución de (2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)- 4metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (386 mg, 0,52 mmol), CH₂Cl₂ (8 ml), MeOH (2 ml) y HCl (4M en dioxano, 2 ml) y se agitó durante una noche. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DMF (8 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxi-carbonilamino)-2-fenilacético (108 mg, 0,52 mmol) y COMU (248 mg, 0,52 mmol). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,6 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con MeOH al 10 % de MeOH en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC para dar {2-[2-(9-[2-(1-{2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo (27 mg, 6 %). CLEM- IEN⁺: calculado para C₄₇H₅₀N₈O₇: 838,38; observado [M+1]⁺: 840,12

Ejemplo NB (Referencia)



- 5 [(2*S*)-3-Metil-1-((2*S*,4*S*)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

(2*S*,4*S*)-2-(9-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)-5*H*-nafto[*c,g*]cromeno[8,9-*d*]imidazol-2-il)-4-(metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (950 mg, 1,63 mmol) se disolvió en DCM (12 ml), MeOH (3 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y

10

después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (285 mg, 1,63 mmol), HATU (620 mg, 1,63 mmol) y DMF (15 ml), después se añadió gota a gota DIPEA (1,42 ml, 8,15 mmol). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (0 % a 30 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar [(2S)-3-metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo (596 mg, 57 %).

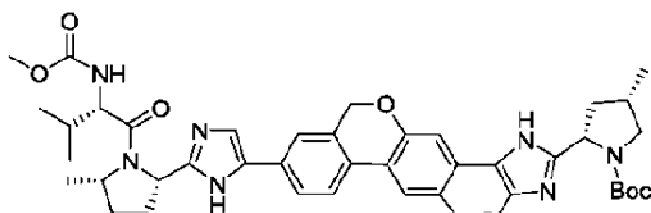
10 **(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**

[(2S)-3-Metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo (298 mg, 0,47 mmol), (S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (443 mg, 1,4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0,05 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (36 mg, 0,05 mmol) y K₂CO₃ (2M en H₂O, 0,78 ml, 1,55 mmol) se combinaron en DME (5 ml). La mezcla se desgasificó con burbujeo de N₂ durante 10 min se calentó a 85 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (0 % a 30 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (84 mg, 24 %).

25 **{{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(Metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo**

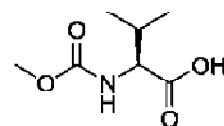
(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(Metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (84 mg, 0,11 mmol) se disolvió en DCM (2,5 ml), MeOH (0,5 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético (23 mg, 0,11 mmol), COMU (53 mg, 0,11 mmol) y DMF (3 ml), después se añadió gota a gota DIPEA (0,10 ml, 0,56 mmol). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar {{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (41 mg, 45 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₇H₅₀N₈O₇: 838,38; observado [M+1]⁺: 839,39

Ejemplo NC

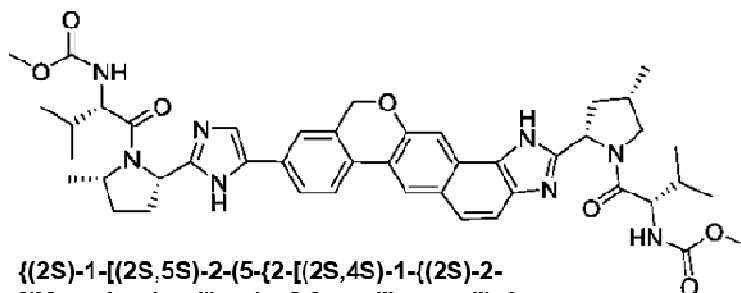


(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(Metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

1. HCl
2. HATU, DIPEA, DMF



ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico

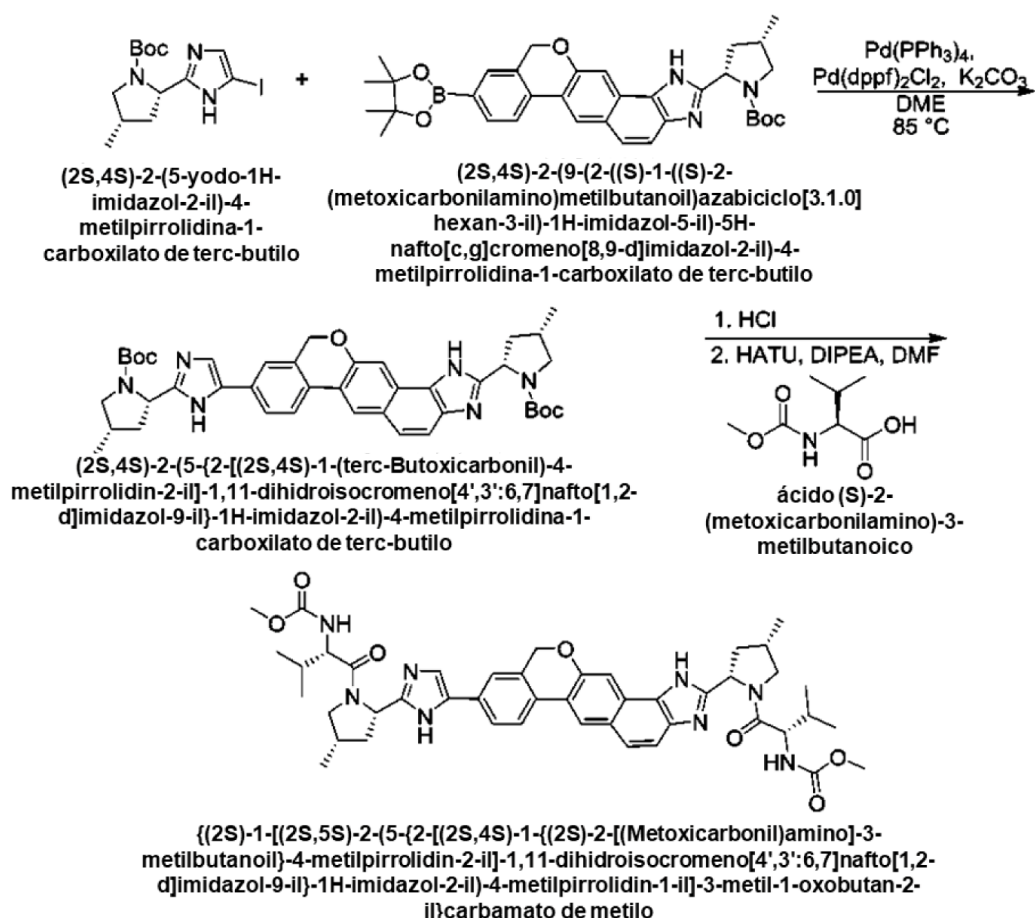


{{(2S)-1-((2S,5S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((Metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo

- 5 **{{(2S)-1-((2S,5S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((Metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo**

- 10 (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(Metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (164 mg, 0,23 mmol) se disolvió en DCM (2,57 ml), MeOH (0,7 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (30 mg, 0,17 mmol), HATU (65 mg, 0,17 mmol) y DMF (3 ml), después se añadió gota a gota DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol). Después de 45 min, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar
- 15 **{{(2S)-1-((2S,5S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo** (23 mg, 16 %).
- 20 CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; observado [M+1]⁺: 820,70.

Ejemplo ND



- 5 (2S,4S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

(2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (293 mg, 0,078 mmol), (2S,4S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,52 mmol), Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,052 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (38 mg, 0,052 mmol) y K₂CO₃ (2M en H₂O, 0,86 ml, 1,72 mmol) se combinaron en DME (6 ml). La mezcla se desgasificó con burbujeo de N₂ durante 10 min se calentó a 85 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (100 % EtOAc) para proporcionar

15 (2S,4S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (183 mg, 50 %).

20 ((2S)-1-((2S,5S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((Metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo

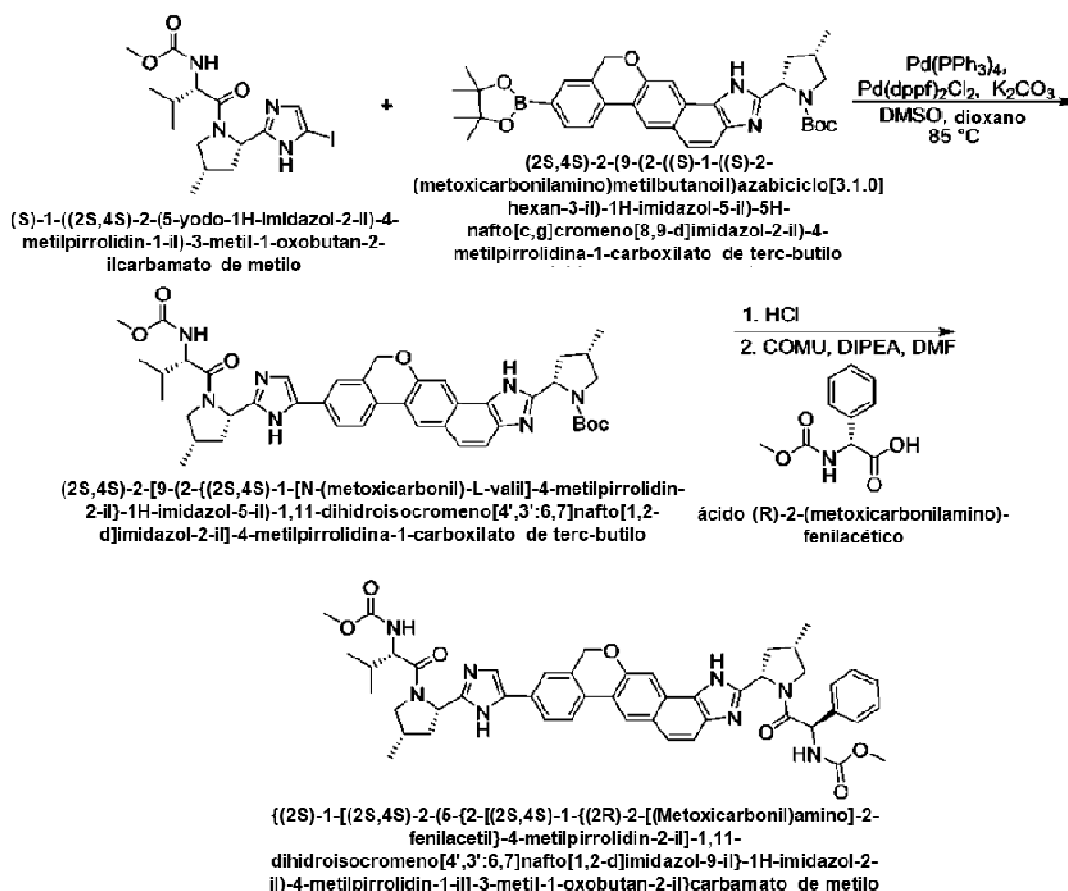
25 (2S,4S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (183 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), MeOH (1 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (91 mg, 0,52 mmol), HATU (198 mg, 0,52 mmol) y DMF (5 ml), después se añadió gota a gota DIPEA (0,45 ml, 2,6 mmol). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron

30

a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (6 mg, 3 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; observado [M+1]⁺: 819,41.

5

Ejemplo NF



10 **(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

(2S,4S)-2-[9-(2-[(S)-1-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)metilbutanoil]azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (558 mg, 0,96 mmol), (S)-1-((2S,4S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (501 mg, 1,15 mmol), Pd(PPh₃)₄ (111 mg, 0,096 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (70 mg, 0,096 mmol) y K₂CO₃ (2M en H₂O, 1,6 ml, 3,17 mmol) se combinaron en DMSO (6 ml) y dioxano (6 ml). La mezcla se desgasificó con burbujeo de N₂ durante 10 min se calentó a 95 °C durante 14 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (0 %-30 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (257 mg, 35 %).

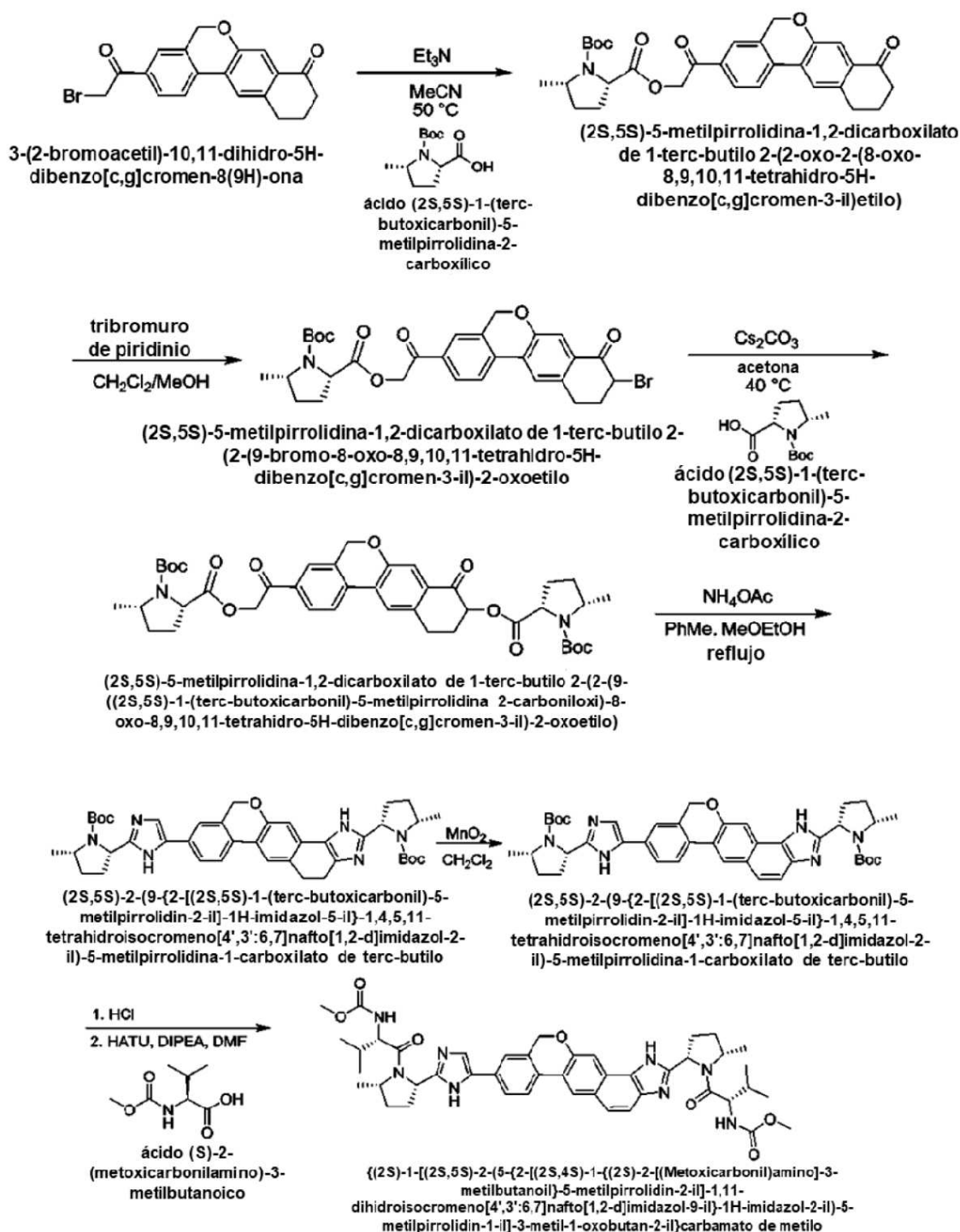
25 **{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo**

(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (257 mg, 0,34 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), MeOH (1 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (71 mg, 0,34 mmol), COMU (161 mg, 0,34 mmol) y DMF (6 ml), después se

30

añadió gota a gota DIPEA (0,3 ml, 1,67 mmol). Después de 15 h, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (152 mg, 53 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,40; observado [M+1]⁺: 854,26. RMN ¹H (CD₃OD): 8,677 (s, 1H), 8,232-7,837 (m, 5H), 7,695-7,673 (m, 2H), 7,496-7,426 (m, 5H), 5,499 (s, 1H), 5,445-5,401 (m, 1H), 5,337 (s, 1H), 5,253-5,208 (c, 1H, J = 7,2 Hz), 4,870 (m, 1H), 4,230 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,781 (m, 1H), 3,671 (s, 3H), 3,607 (s, 3H), 3,425 (m, 3H), 2,750-2,689 (m, 2H), 2,683 (m, 2H), 2,384 (m, 1H), 1,894 (quint, 2H, J=12 Hz), 1,249-1,151 (m, 6H), 0,974-0,890 (m, 6H).

Ejemplo NG



(2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo)

A una solución de ácido 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona en MeCN (30 ml) se añadió (2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (1,2 g, 3,23 mmol) y trietilamina (0,48 ml, 3,55 mmol) y la solución se calentó a 50 °C. Después de agitar durante 15 h, la solución se enfrió a ta, y se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (20 % a 50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo) (1,09 g, 65 %).

(2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo)

(2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo) (1,29 g, 2,48 mmol) se disolvió en una solución de DCM (17,5 ml) y MeOH (7 ml), después se trató con tribromuro de piridinio (873 mg, 2,73 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y HCl al 10 %, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y el material en bruto se llevó a cabo sin purificación adicional.

(2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo)

(2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo) (700 mg, 1,17 mmol) se trató con una solución de ácido (2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (375 mg, 1,64 mmol) en acetona (6 ml) y Cs₂CO₃ (267 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción en agitación, se calentó a 40 °C durante 16 h, después se enfrió a TA y se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo 3X. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (40 % a 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo) (464 mg, 53 %).

(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

(2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo) (464 mg, 0,62 mmol) y NH₄OAc (8,48 g, 110,0 mmol) se suspendieron en una solución de PhMe/2-metoxietanol 10:1 (22 ml). La mezcla de reacción en agitación, se calentó a 110 °C durante 20 h, después se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (0 % a 30 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (393 mg, 90 %).

(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

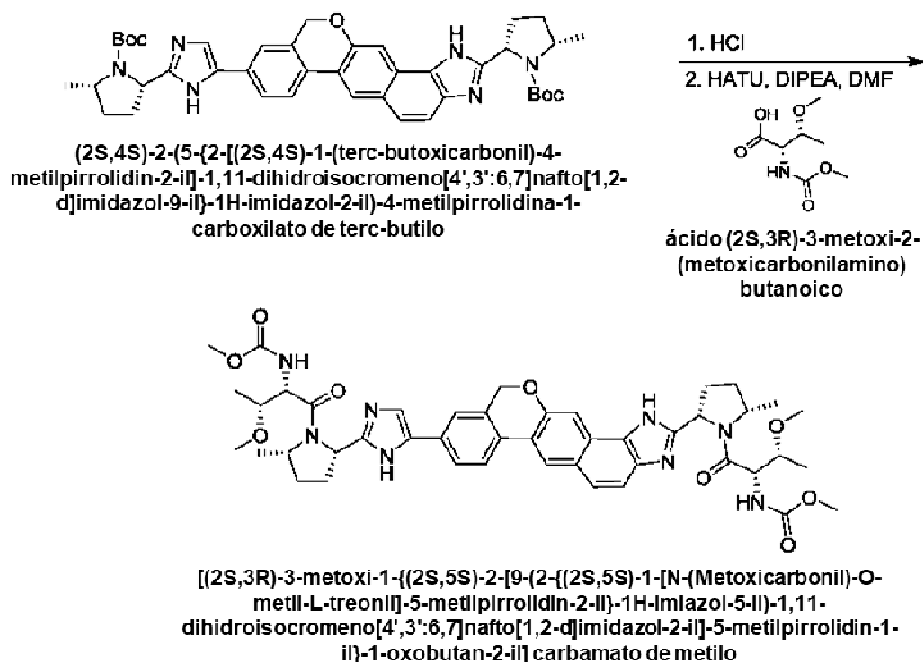
(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*terc*-Butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (393 mg, 0,55 mmol) se suspendió en DCM (7 ml) y MnO₂ (1,45 g, 16,7 mmol) activado se añadió en una sola porción. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de agitar durante 2,5 h, la mezcla se enfrió a ta y la suspensión se filtró sobre celite. La torta de filtro se lavó con gran cantidad de CH₂Cl₂ y MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se capturó para la siguiente etapa sin purificación adicional para proporcionar (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (328 g, 85 %).

{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (164 mg, 0,23 mmol) se disolvió en

DCM (7 ml), MeOH (1,5 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (81 mg, 0,46 mmol), HATU (175 mg, 0,46 mmol) y DMF (5 ml), después se añadió gota a gota DIPEA (0,4 ml, 2,34 mmol). Después de 35 min, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (132 mg, 69 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; observado [M+1]⁺: 820,19. RMN ¹H (CD₃OD): 8,492 (m, 1H), 8,179-7,538 (m, 7H), 5,267-5,201 (m, 3H), 5,125-5,082 (m, 1H), 4,070 (m, 1H), 3,383-3,592 (m, 4 H), 3,225 (s, 3H), 2,466-2,249 (m, 5H), 1,992-1,892 (m, 3H), 1,568 (d, 3H, J=6,4 Hz), 1,490 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,266 (m, 2H), 1,020-0,806 (m, 14H).

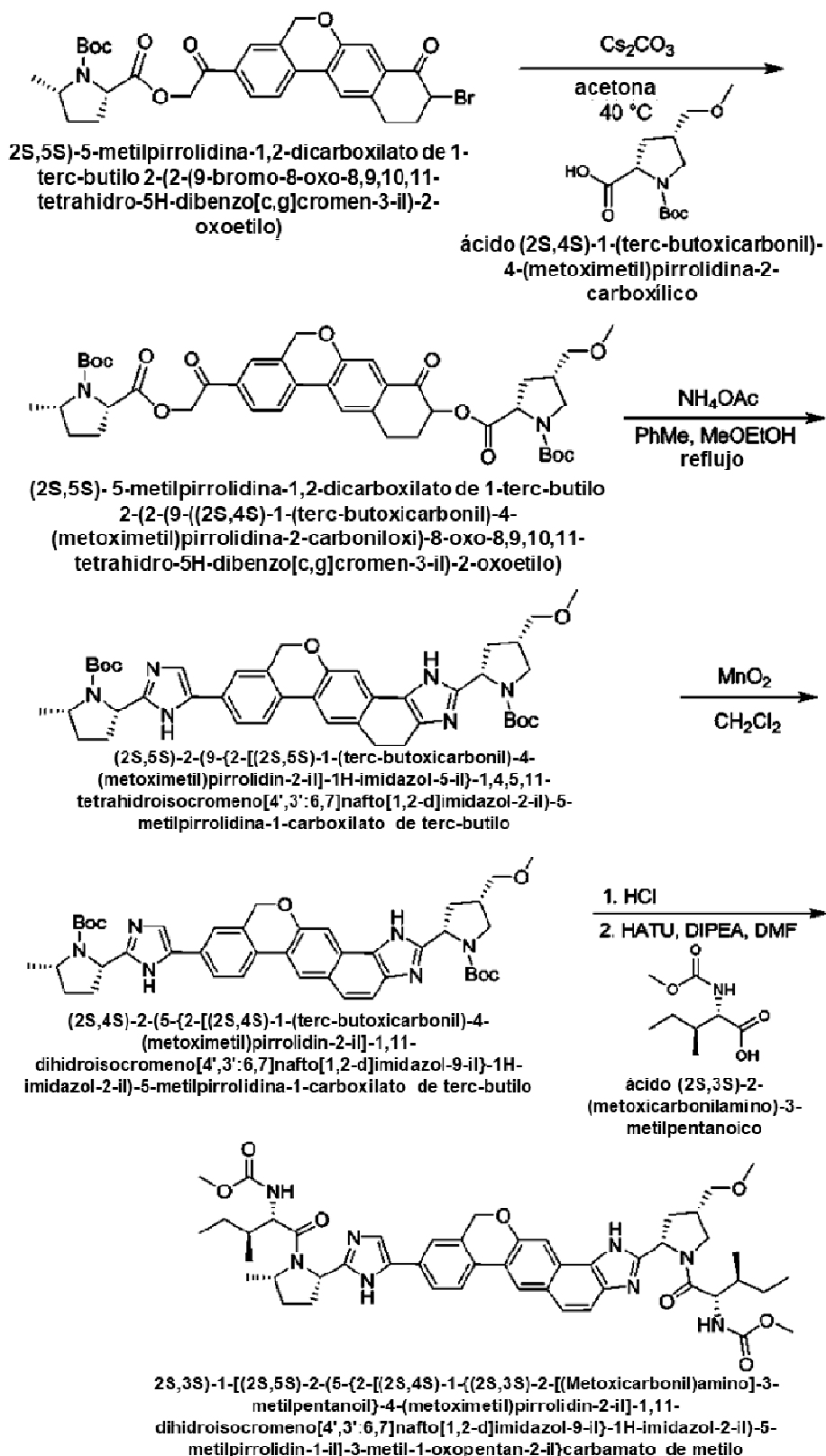
Ejemplo NI



[(2S,3R)-3-metoxi-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(Metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-5-metilpirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (164 mg, 0,23 mmol) se disolvió en DCM (7 ml), MeOH (1,5 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoico (90 mg, 0,46 mmol), HATU (175 mg, 0,46 mmol) y DMF (6 ml), después se añadió gota a gota DIPEA (0,4 ml, 2,34 mmol). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar [(2S,3R)-3-metoxi-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-5-metilpirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo (97 mg, 50 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₉: 850,40; observado [M+1]⁺: 851,58. RMN ¹H (CD₃OD): 8,631 (s, 1H), 8,191-7,938 (m, 7 H), 6,100 (m, 1 H), 5,925 (m, 1H), 5,303 (m, 3H), 5,179 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 4,406-4,358 (m, 2H), 3,754-3,598 (m, 8H), 3,376 (s, 3H), 3,263 (s, 3H), 2,625-2,256 (m, 6H), 2,038-1,955 (m, 2H), 1,598 (d, 3H, J=6,4 Hz), 1,530 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,302-1,099 (m, 6H).

Ejemplo NJ



5 (2*S*,5*S*)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-((2*S*,4*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5*H*-dibenzo[*c,g*]cromen-3-il)-2-oxoetilo)

(2*S*,5*S*)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5*H*-

dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo) (800 mg, 1,34 mmol) se trató con una solución de ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico (485 mg, 1,87 mmol) en acetona (6 ml) y Cs₂CO₃ (306 mg, 0,94 mmol). La mezcla de reacción en agitación, se calentó a 40 °C durante 16 h, después se enfrió a TA y se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo 3X. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (40 % a 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carbonilo)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo) (680 mg, 65 %).

(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

(2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carbonilo)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo) (680 mg, 0,87 mmol) y NH₄OAc (10,0 g, 130,0 mmol) se suspendieron en una solución de PhMe/2-metoxietanol 10:1 (22 ml). La mezcla de reacción en agitación, se calentó a 110 °C durante 24 h, después se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (0 % a 30 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (461 mg, 72 %).

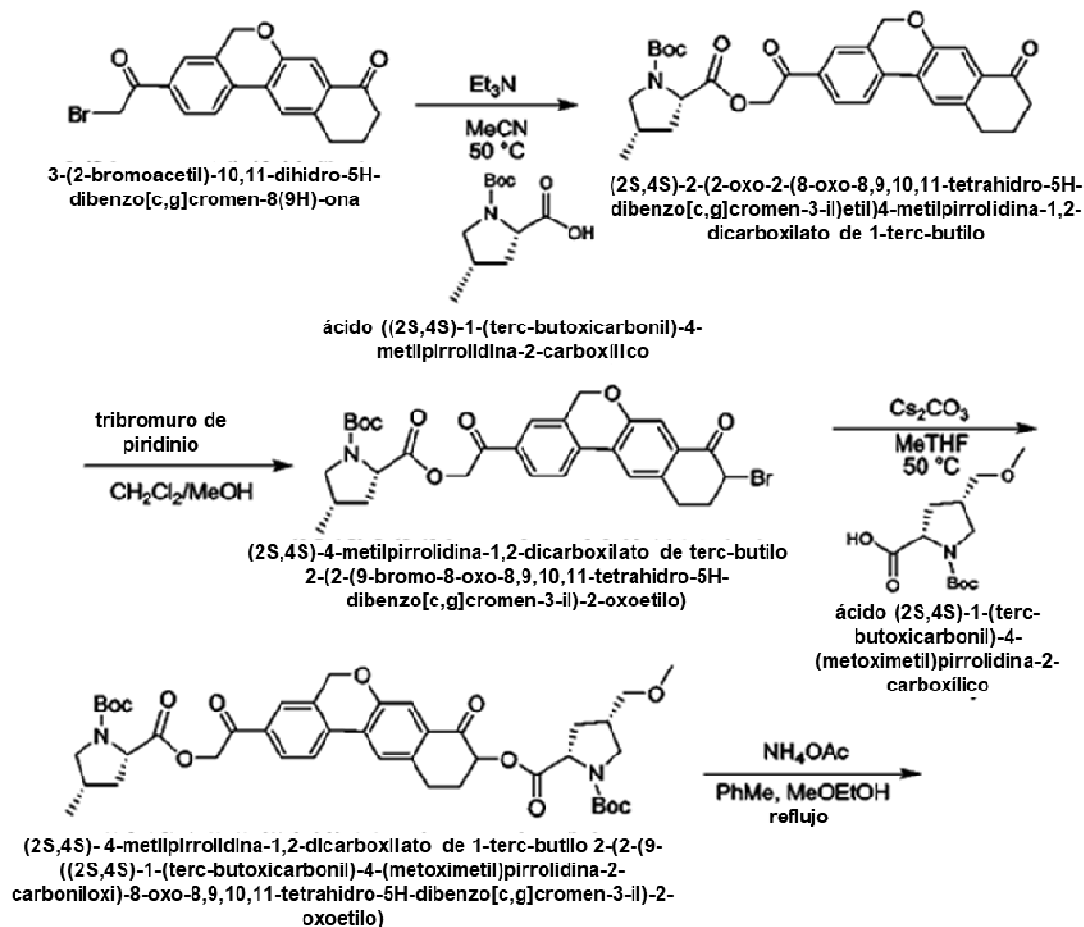
(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

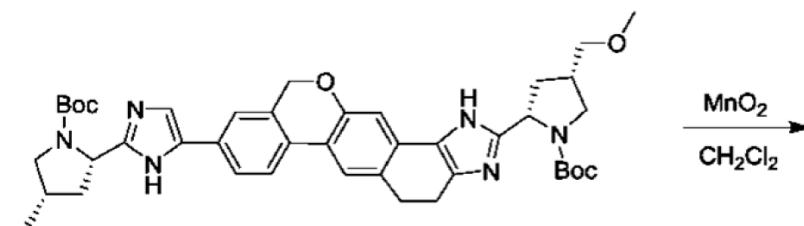
(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*terc*-Butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (461 mg, 0,62 mmol) se suspendió en DCM (7 ml) y MnO₂ activado (1,6 g, 18,8 mmol) se añadió en una sola porción. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de agitar durante 5,5 h, la mezcla se enfrió a ta y la suspensión se filtró sobre celite. La torta de filtro se lavó con gran cantidad de CH₂Cl₂ y MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se capturó sobre la siguiente etapa sin purificación adicional para proporcionar (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (414 g, 90 %).

{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de metilo

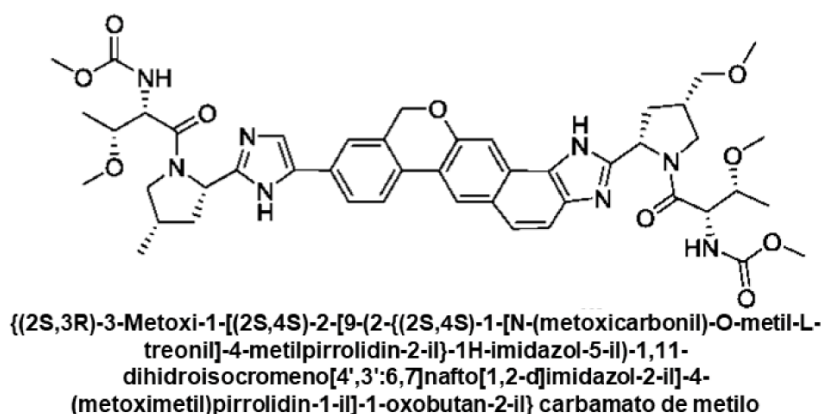
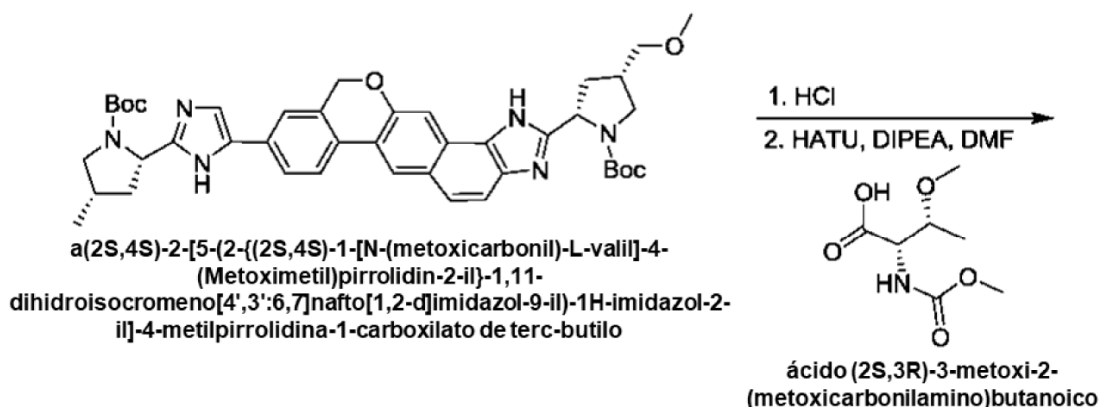
(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*terc*-Butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (207 mg, 0,28 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), MeOH (1 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto resultante se trató con ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (106 mg, 0,56 mmol), HATU (214 mg, 0,56 mmol) y DMF (5 ml), después se añadió gota a gota DIPEA (0,49 ml, 2,8 mmol). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar {(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de metilo (132 mg, 69 %). CLEM-IEN*: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₇: 876,45; observado [M+1]⁺: 879,02

Ejemplo NK





(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



(2S,4S)-2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil)-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo

5 A una solución de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (647 mg, 1,74 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió ácido ((2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico (559 mg, 2,44 mmol) y DIPEA (0,36 ml, 2,09 mmol) y la solución se calentó a 60 °C. Después de agitar durante 3 h, la solución se enfrió a ta, y se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (20 % a 50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2S,4S)-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo) (621 mg, 69 %).

15 (2S,4S)-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de terc-butilo 2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo)

(2S,4S)-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo) (621 mg, 1,19 mmol) se disolvió en una solución de DCM (10 ml) y MeOH (4 ml), después se trató con tribromuro de piridinio (421 mg, 1,3 mmol). Después de agitar a TA durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y HCl al 10 %, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y el material en bruto se llevó a cabo sin purificación adicional.

(2S,4S)- 4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(2-(9-((2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo)

5 (2S,4S)-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo) (709 mg, 1,18 mmol) se trató con una solución de ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico (614 mg, 2,36 mmol) en Me-THF (12 ml) y Cs₂CO₃ (384 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción en agitación, se calentó a 50 °C durante 16 h, después se enfrió a TA y se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo 3X. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se
10 concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (40 % to 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2S,4S)- 4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(2-(9-((2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo) (651 mg, 71 %).

15 (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

(2S,4S)-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(2-(9-((2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo) (651 mg, 0,84 mmol) y NH₄OAc (10,0 g, 129,7 mmol) se suspendieron en una solución de 10:1 PhMe/2-metoxietanol (22 ml). La mezcla de reacción en agitación, se calentó a 110 °C durante 20 h, después se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (0 % a 30 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]
25 imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (382 mg, 62 %).

30 (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(Metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

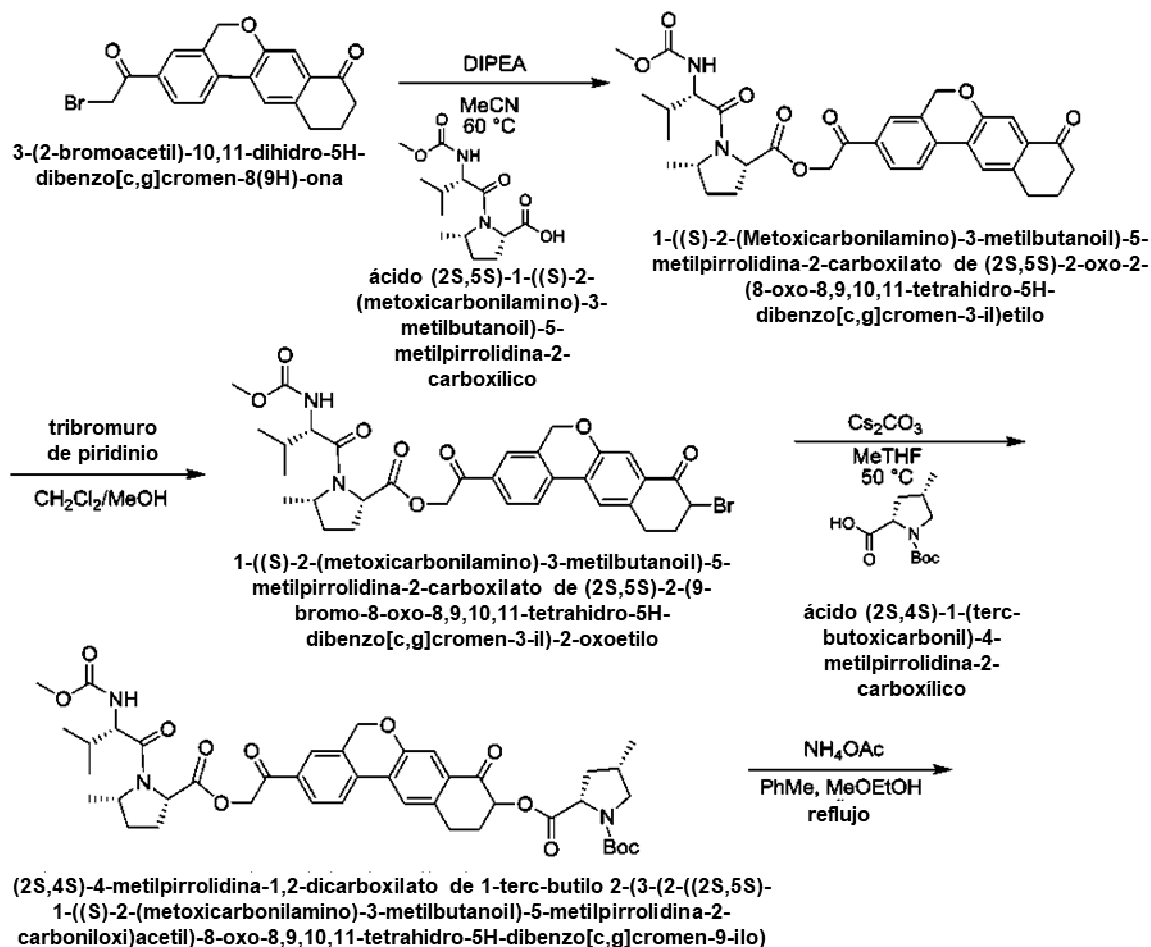
(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(terc-Butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (382 mg, 0,52 mmol) se suspendió en DCM (8 ml) y MnO₂ activado (1,35 g, 15,5 mmol) se añadió en una sola porción. La mezcla de reacción se calentó a 35 °C. Después de agitar durante 15 h, la mezcla se enfrió a ta y la suspensión se filtró sobre celite. La torta de filtro se lavó con gran cantidad de CH₂Cl₂ y MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se capturó sobre la siguiente etapa sin purificación adicional para proporcionar (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo
40 (347 g, 91 %).

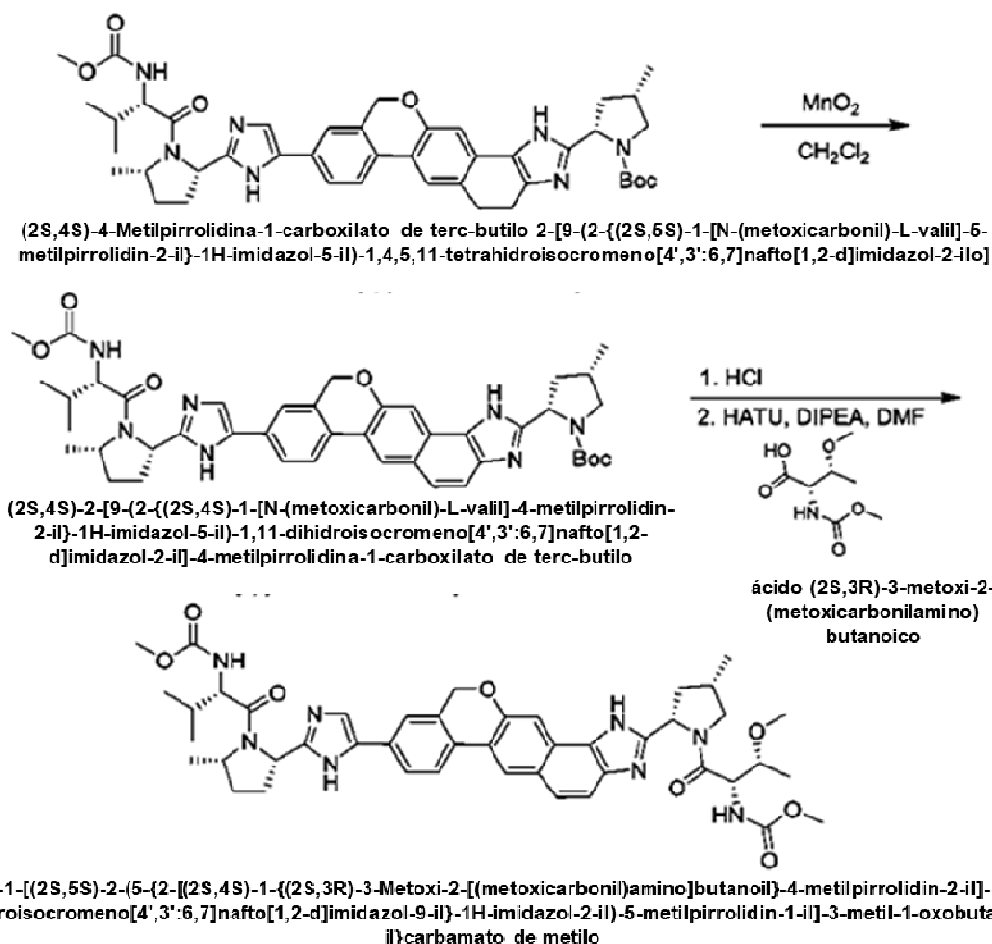
45 {(2S,3R)-3-Metoxi-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo

(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (174 mg, 0,24 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), MeOH (1 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (92 mg, 0,48 mmol), HATU (182 mg, 0,48 mmol) y DMF (5 ml), después se añadió gota a gota DIPEA (0,31 ml, 2,4 mmol). Después de 35 min, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar {(2S,3R)-3-metoxi-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7]nafto [1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (72 mg, 34 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₆H₅₆N₈O₁₀: 880,41; observado [M+1]⁺: 882,39. RMN ¹H (CD₃OD): 8,558 (s, 1H), 8,123-7,572 (m, 7H), 5,436-5,391 (dd, 1H, J=7,2, 3,6 Hz), 5,252 (s, 2H), 5,220 (m, 1H), 4,493-4,444 (m, 2H), 4,287-4,206 (m, 2H), 3,756-3,256 (m, 21H), 2,834 (m, 1H), 2,717-2,621 (m, 2H), 2,500 (m, 1H), 2,150 (m, 1H), 1,882 (m, 1H), 1,208 (d, 3H, J=6,4 Hz), 1,159-1,099 (m, 6H).

60

Ejemplo NL





1-((S)-2-(Metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de (2S,5S)-2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo

A una solución de ácido 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (750 mg, 2,02 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (600 mg, 2,09 mmol) y DIPEA (0,35 ml, 2,02 mmol) y la solución se calentó a 60 °C. Después de agitar durante 4 h, la solución se enfrió a ta, y se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (40 % to 80 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de (2S,5S)-2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo (1,16 g, cuant.).

1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de (2S,5S)-2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo

1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de (2S,5S)-2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo (400 mg, 0,61 mmol) se disolvió en una solución de DCM (15 ml) y MeOH (6 ml), después se trató con tribromuro de piridinio (409 mg, 1,28 mmol). A 2 h, se añadió una porción adicional de tribromuro de piridinio (40 mg). Después de agitar a TA durante otros 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y HCl al 10 %, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y el material en bruto se llevó a cabo sin purificación adicional.

(2S,4S)-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il)

1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de (2S,5S)-2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo se trató con una solución de ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico (280 mg, 1,22 mmol) en Me-THF (6 ml) y Cs₂CO₃ (199 mg, 0,61 mmol). La mezcla de reacción en agitación, se calentó a 50 °C durante 2,5 h, después se enfrió a TA y se diluyó con

CH₂Cl₂ y se extrajo 3X. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (50 % to 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2S,4S)-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de -1-*terc*-butilo 2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carbonilo)acetil)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-ilo) (441 mg, 90 %).

(2S,4S)-4-Metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo 2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-ilo]

(2S,4S)-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de -1-*terc*-butilo 2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carbonilo)acetil)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-ilo) (441 mg, 0,55 mmol) y NH₄OAc (5 g, 65,0 mmol) se suspendieron en una solución de 10:1 PhMe/2-metoxietanol (11 ml). La mezcla de reacción en agitación, se calentó a 110 °C durante 7 h, después se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (0 % a 30 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (266 mg, 63 %).

(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

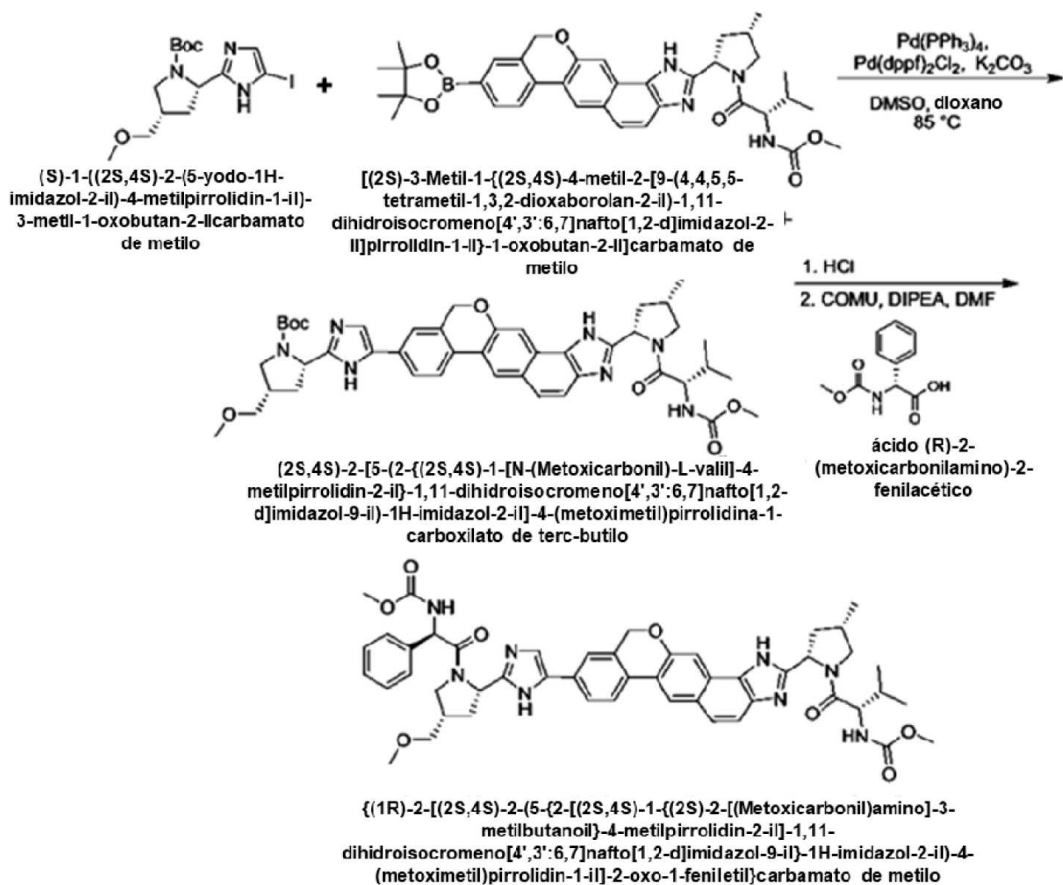
(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(Metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (266 mg, 0,35 mmol) se suspendió en DCM (7 ml) y MnO₂ activado (908 mg, 10,45 mmol) se añadió en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después de agitar durante 15 h, se añadió más cantidad de MnO₂ activado (500 mg, 5,75 mmol) se añadió en una sola porción.

Después de agitar 2 h a 35 °C, la mezcla se enfrió a ta y la suspensión se filtró sobre celite. La torta de filtro se lavó con gran cantidad de CH₂Cl₂ y MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se capturó sobre la siguiente etapa sin purificación adicional para proporcionar (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (266 mg, cuant).

{{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-3-Metoxi-2-[(metoxycarbonil)amino]butanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(Metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (266 mg, 0,23 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), MeOH (1 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoico (44 mg, 0,23 mmol), HATU (87 mg, 0,23 mmol) y DMF (5 ml), después se añadió gota a gota DIPEA (0,3 ml, 1,75 mmol). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar {{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (59 mg, 31 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,41; observado [M+1]⁺: 836,89. RMN ¹H (CD₃OD): 8,186 (s, 1H), 7,800-7,291 (m, 7H), 5,258-5,213 (dd, 1H, J = 7,2, 3,6 Hz), 5,027-4,918 (m, 4H), 4,620 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 4,246 (m, 1H), 4,116 (m, 1H), 3,972 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,701-3,675 (m, 1H), 3,503 (s, 3H), 3,479 (s, 3H), 3,177 (s, 3H), 2,554-2,191 (m, 3H), 1,906-1,821 (m, 6H), 1,392 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 1,113-0,728 (m, 12H).

Ejemplo NM



- 5 **(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

10 [(2S)-3-Metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo (312 mg, 0,49 mmol), (S)-1-((2S,4S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (219 mg, 0,54 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (36 mg, 0,05 mmol) y K₂CO₃ (2M en H₂O, 0,8 ml, 1,6 mmol) se combinaron en DMSO (5 ml) y dioxano (5 ml). La mezcla se desgasificó con burbujeo de N₂ durante 10 min se calentó a 95 °C durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (0 %- 30 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (166 mg, 43 %).

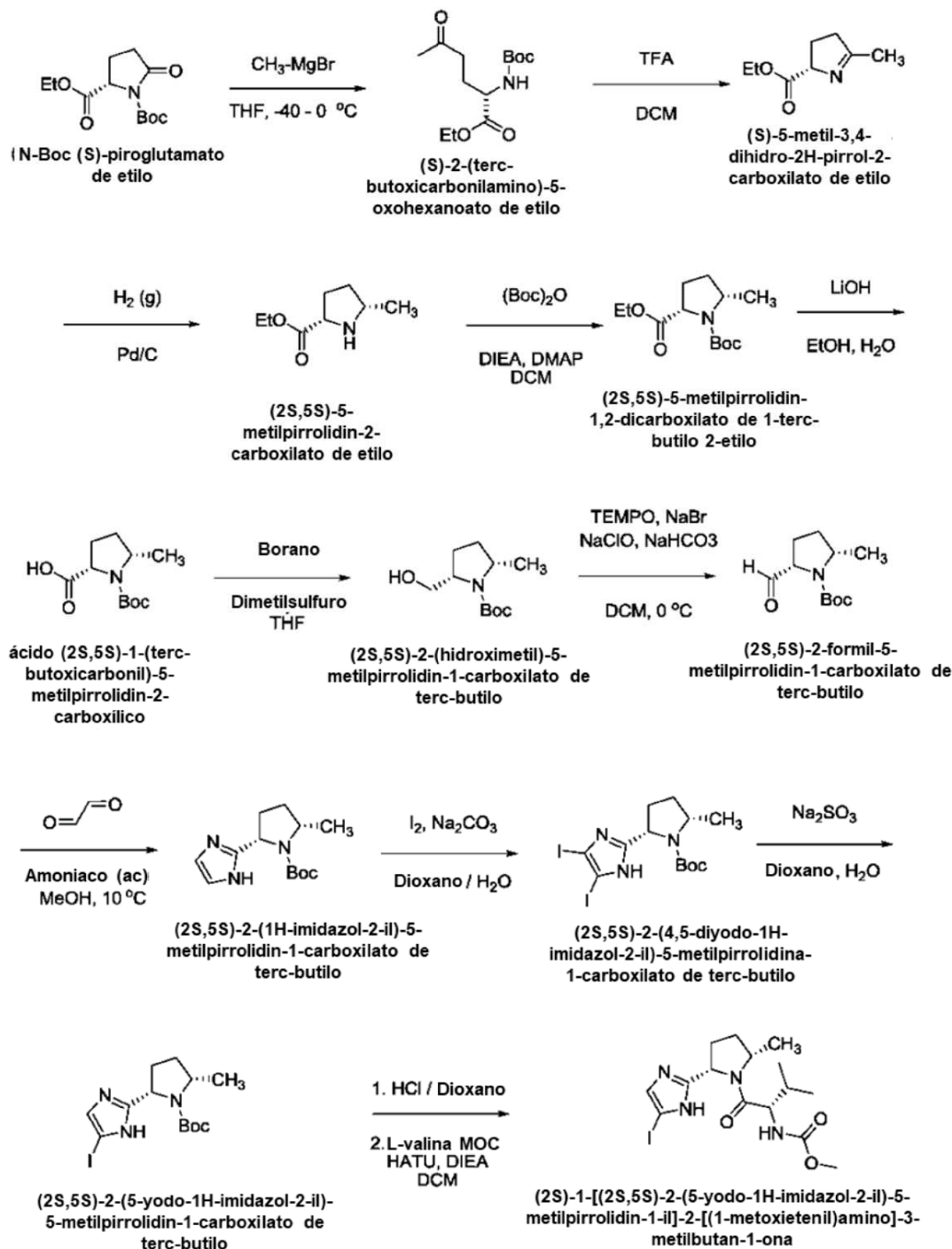
20 **{(1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo**

25 (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (166 mg, 0,21 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), MeOH (1 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (44 mg, 0,21 mmol), COMU (100 mg, 0,21 mmol) y DMF (5 ml), después se añadió gota a gota DIPEA (0,18 ml, 1,05 mmol). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar {(1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-

30 -metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-

dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (71 mg, 38 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₉H₅₄N₈O₈: 882,41; observado [M+1]⁺: 884,34. RMN ¹H (CD₃OD): 8,462 (s, 1H), 8,029-7,471 (m, 7H), 7,394-7,343 (m, 5H), 5,410 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 5,300 (m, 1H), 5,233 (m, 2H), 4,341 (m, 1H), 4,236 (d, 1H, J=7,2 Hz), 3,603 (s, 3H), 3,551 (s, 3H), 3,522-3,241 (m, 8H), 2,650 (m, 1H), 2,550 (m, 2H), 1,977-1,926 (m, 4H), 1,221 (d, 3H, J = 3,2 Hz), 0,897-0,779 (dd, 6H, J=19,2, 6,8 Hz).

Ejemplo NO (Referencia)



(S)-2-(terc-butoxycarbonylamino)-5-oxohexanoato de etilo

Una solución de N-Boc (S)-piroglutamato de etilo (20,0 g, 77,7 mmol) en THF anhidro (150 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas bajo atmósfera de argón se enfrió a -40 °C. Una solución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter, 28,5 ml, 85,5 mmol) se añadió a la mezcla de reacción gota a gota durante 30 minutos. La reacción

se agitó durante 4 h a -40 °C, después durante 1 h a 0 °C. La reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio y se acidificó con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20 % - 40 %/hexanos) para producir 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-oxohexanoato de (S)-etilo en forma de un aceite viscoso y se usó directamente en la siguiente etapa.

(S)-5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se trató 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-oxohexanoato de (S)-etilo en un matraz de 1 l con una solución de ácido trifluoro acético / diclorometano (mezcla 1:1, 100 ml). Se observó efervescencia y la mezcla se dejó en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Tiempo después del cual, los volátiles se *retiraron al vacío* para producir 5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de (S)-etilo en forma de un aceite, y se usó directamente en la siguiente etapa.

(2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-carboxilato de etilo

La imina 3 en bruto en un matraz de 1 l se disolvió con etanol (400 ml), se evacuó y se cargó con argón tres veces (3 x). Se añadió paladio sobre carbono (aprox. 750 mg, 10 % p/p, seco) y la reacción se evacuó de gas y se cargó con gas hidrógeno (3 x). La reacción se dejó en agitación en hidrógeno atmosférico durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró *al vacío*. Se añadió éter dietílico al aceite y se formó un precipitado. La mezcla se filtró para producir (2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-carboxilato de etilo, en forma de un sólido de color blanco (10,6 g, 67,4 mmol, 86,7 % durante tres etapas). RMN ¹H (400 MHz, cdcl₃) δ 4,48 (dd, 1H), 4,27 (c, 2H), 3,92-3,80 (m, 1H), 2,52-2,36 (m, 1H), 2,32 - 2,13 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,30 (t, 3H).

(2S,5S)-5-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-etilo.

A una solución de (2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-carboxilato de etilo (7,0 g, 44,5 mmol) en diclorometano (250 ml), se le añadieron gota a gota sucesivamente diterc-butilanhídrido (10,7 g, 49,0 mmol), diisopropiletilamina (17,1 ml, 98,0 mmol) gota a gota durante 10 minutos y dimetil amino piridina (0,27 g, 2,23 mmol). Se observó efervescencia y la mezcla se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se lavó con HCl (250 ml, de 1 N). Después, la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 5 % - 25 %/hexanos) para producir (2S,5S)-5-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-etilo en forma de un aceite (6,46 g, 25,1 mmol, 56 %). CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₃H₂₃NO₄: 257,16 (M⁺); Observado: 258,70 (M+H⁺).

ácido (2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico

A una solución de (2S,5S)-5-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-etilo (6,46 g, 25,1 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron monohidrato de hidróxido de litio (2,11 g, 50,2 mmol) y agua desionizada (12 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 16 horas, después se repartió entre acetato de etilo y una mezcla 1:1 de salmuera saturada y HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo un tiempo adicional con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró *al vacío* para producir ácido (2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (cuant.) y se usó directamente en la siguiente etapa.

(2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de ácido (2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico (5,91 g, 25,8 mmol) en tetrahidrofurano a 0 °C, se añadió gota a gota borano en dimetilsulfuro (1,0 M, 3,4 ml, 34 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas a 0 °C, después 18 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota metanol (70 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se recogió en diclorometano (200 ml) y se extrajo con bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró *al vacío* para producir (2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite transparente (5,15 g, 23,9 mmol, 93 %) y se usó directamente en la siguiente etapa.

(2S,5S)-2-formil-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,15 g, 23,9 mmol) en diclorometano, se añadieron TEMPO (0,075 g, 0,48 mmol), bromuro sódico (0,246 g, 2,39 mmol) y bicarbonato sódico (0,442 g, 5,26 mmol). Se añadió hipoclorito sódico (2,67 g, 35,9 mmol) de una solución al 6 % y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con diclorometano (2x100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de tiosulfato sódico, se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío para producir (2S,5S)-2-formil-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,9 g, 18,29 mmol, 77 %) en forma de un aceite de color ligero y se usó directamente en la siguiente etapa.

(2S,5S)-2-(1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (2S,5S)-2-formil-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,9 g, 18,30 mmol) en MeOH (15 ml) e hidróxido de amonio (15 ml, 99,9 %), se añadió gota a gota glioxal (11,7 ml, 40 % p/v en agua, 102,40 mmol). La mezcla bifásica se volvió de color naranja y turbia. La reacción se agitó vigorosamente durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. La mezcla en bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se lavó un tiempo adicional con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna, acetato de etilo del 85 % al 100 % en hexanos para producir (2S,5S)-2-(1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino (3,47 g, 13,8 mmol, 75 %). CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₃H₂₁N₃O₂: 251,16 (M⁺); Observado: 252,20 (M+H⁺).

(2S,5S)-2-(4,5-diyodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con (2S,5S)-2-(1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,47 g, 13,8 mmol), yodo (7,7 g, 30,4 mmol) y carbonato sódico (4,54 g, 42,8 mmol). Se añadieron dioxano (70 ml) y agua (45 ml) a la mezcla y la reacción se agitó vigorosamente durante una noche en la oscuridad. Después, la reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico y se extrajo. La capa acuosa se extrajo un tiempo adicional con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se filtró a través de un lecho de sílice con acetato de etilo al 25 % en hexanos para producir (2S,5S)-2-(4,5-diyodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (4,28 g, 8,50 mmol, 62 %). CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₃H₁₉I₂N₃O₂: 502,96 (M⁺); Observado: 503,94 (M+H⁺).

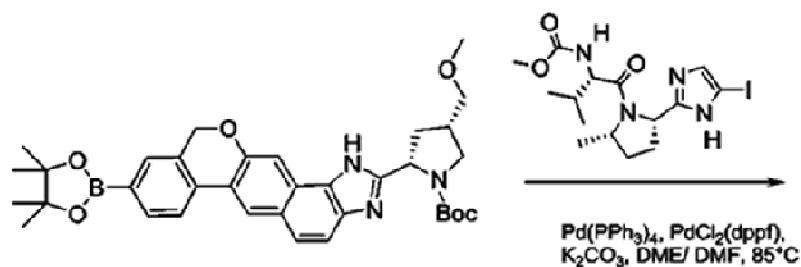
(2S,5S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (2S,5S)-2-(4,5-diyodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,28 g, 8,50 mmol) en etanol (75 ml) y agua (75 ml), se añadió tiosulfato sódico (10,72 g, 85,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1 hora a 100 °C, 16 horas a 90 °C y 5 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se lavó adicionalmente con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir (2S,5S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (2,34 g, 6,20 mmol, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, cdcl₃) δ 7,04 (s, 1H), 4,89 (dd, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,13 (d, 3H).

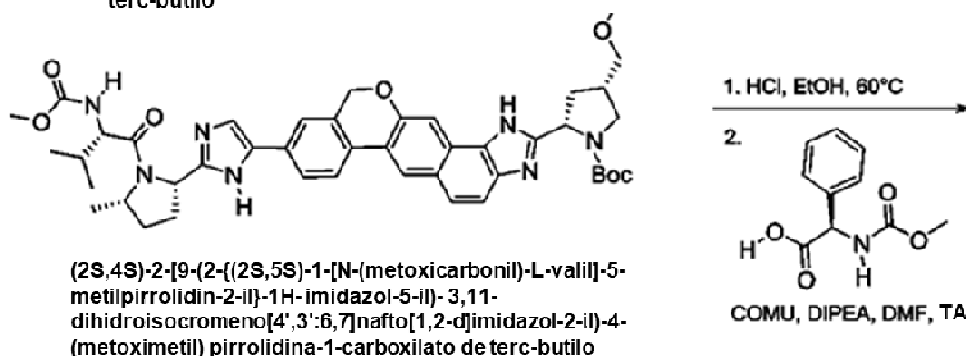
(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona

Un matraz de fondo redondo se cargó con (2S,5S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 3,98 mmol) y se trató con un exceso de ácido clorhídrico (100 ml de 4,0 M en dioxano). La mezcla se agitó vigorosamente durante 3 horas, momento en el cual se formó un precipitado y el disolvente se retiró al vacío. A una mezcla del intermedio en bruto, ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,836 g, 4,77 mmol), HATU (1,81 g, 4,77 mmol) en diclorometano (25 ml), se añadió gota a gota a continuación diisopropiletilamina (3,46 ml, 19,9 mmol) y se agitó durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se repartió acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona en forma de un sólido de color blanco (1,63 g, 3,75 mmol, 94 %). CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₅H₂₃IN₄O₃: 434,08 (M⁺); Observado: 435,51 (M+H⁺).

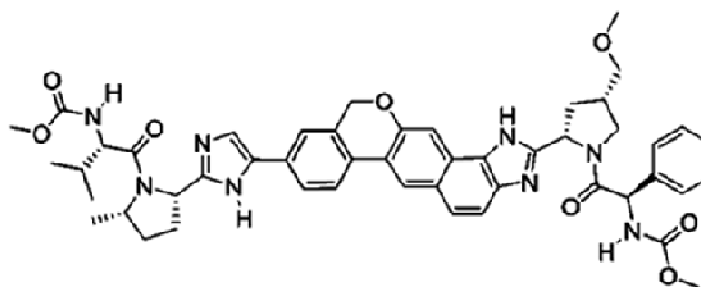
Ejemplo NP



(2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

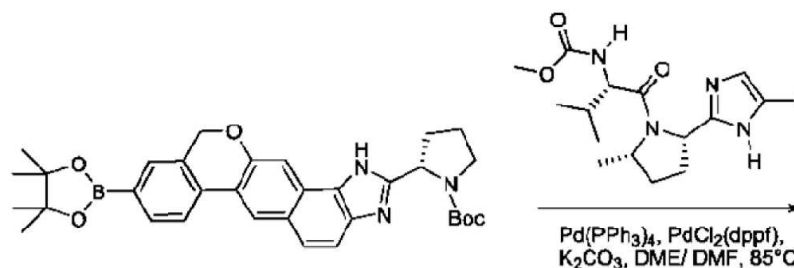


{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

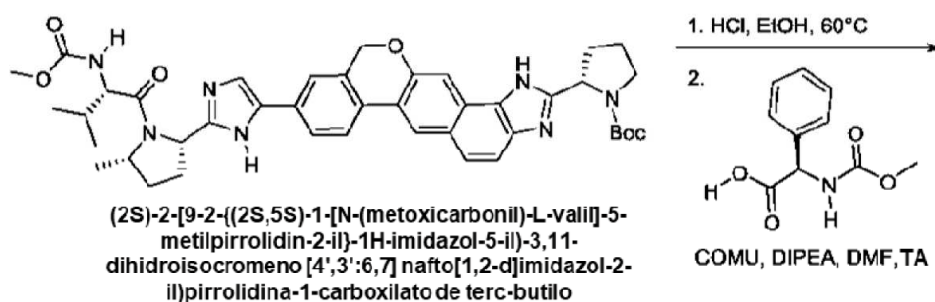
5 {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

La síntesis de este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo LR-1 con la siguiente modificación. Durante el acoplamiento de Suzuki, se usó (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona en lugar de (2S)-1-[(2S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 0,019 mmol, 17 %). RMN ^1H (400 MHz, cd_3od) δ 8,63 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 6H), 5,50 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,66 (s, 6H), 3,43 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,72-1,99 (m, 9H), 1,56 (d, 3H), 1,29 (m, 1H), 0,99 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

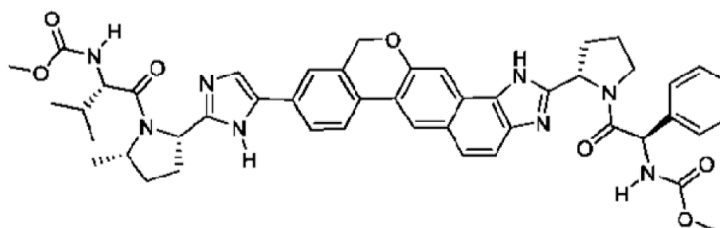
Ejemplo NQ



2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7] nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



(2S)-2-[9-2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]-3,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7] nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

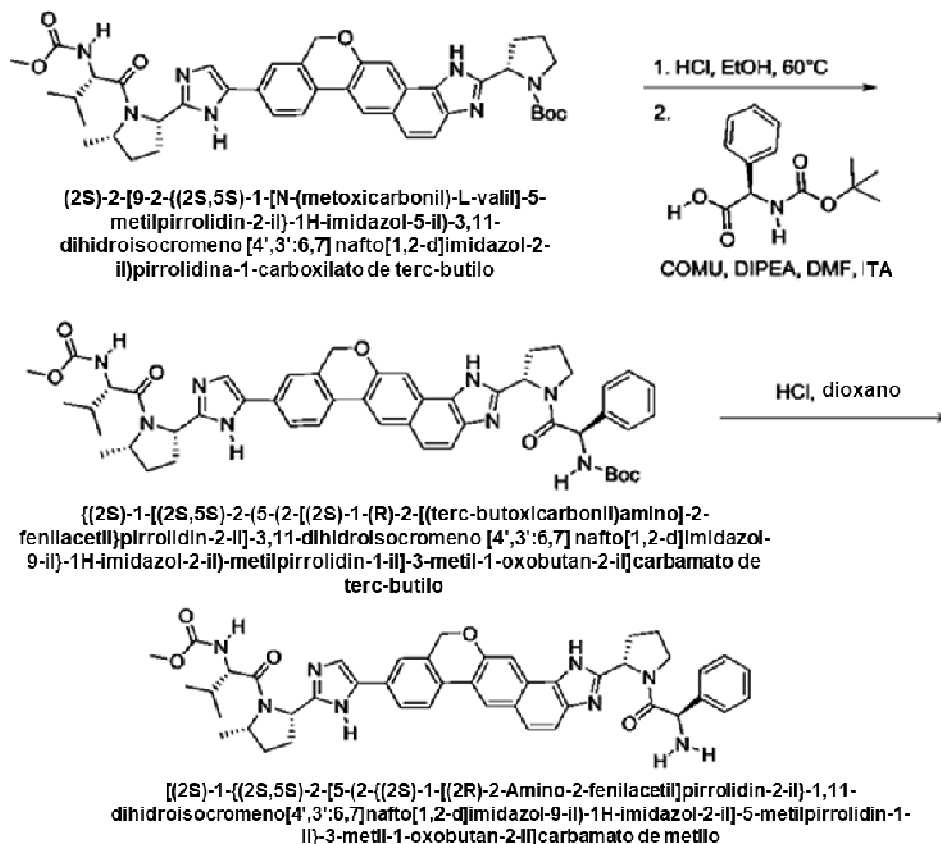


((2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2R)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo

- 5 **{{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2R)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo**

La síntesis de este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo LQ con la siguiente modificación. Durante el acoplamiento de Suzuki, se usó (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona en lugar de (2S)-1-[(2S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ((2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 0,131 mmol, 57 %). RMN 1H (400 MHz, cd₃od) δ 8,65 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,46 (m, 6H), 5,59 (s, 1H), 5,50 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,22 - 5,09 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,65 (m, 6H), 3,52 - 3,37 (m, 2H), 2,60 - 1,89 (m, 11H), 1,56 (d, 3H), 1,29 (d, 1H), 0,99 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

Ejemplo NR



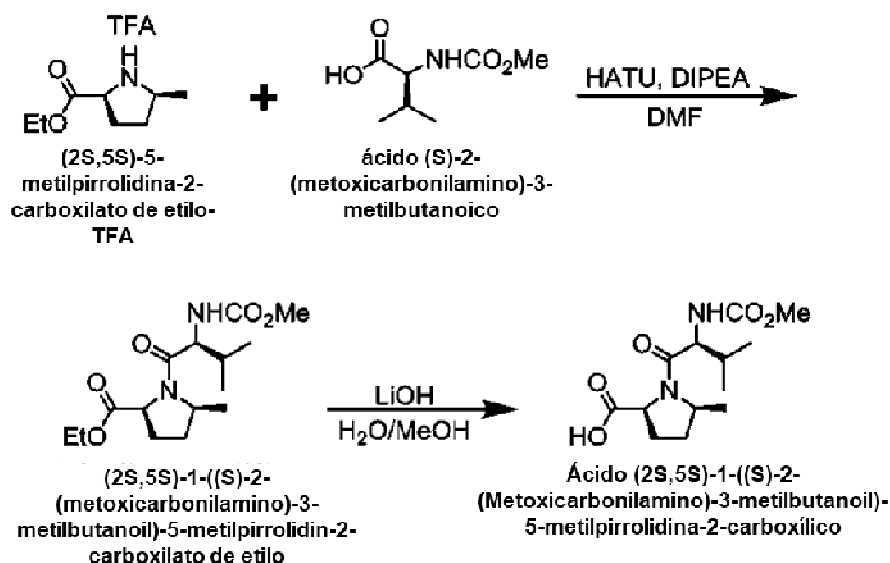
5

[(2S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S)-1-[(2R)-2-Amino-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-5-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

- 10 La síntesis de este compuesto se preparó de acuerdo con el Ejemplo NQ con las siguientes modificaciones. Durante el acoplamiento de la amida, se usó ácido (R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-fenilacético en lugar de ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético. Este se trató después con un exceso de ácido clorhídrico (15 ml, 4,0 M en dioxano) durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por HPLC para proporcionar [(2S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S)-1-[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-5-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo en forma de un sólido de color blanco (153 mg, 0,196 mmol, 74 %). RMN ¹H (400 MHz, cd₃od) δ 8,63 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 5H), 5,52 (dd, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,21-5,10 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (dd, 1H), 2,72 - 2,13 (m, 7H), 2,00 (m, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,30 (d, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

20

Ejemplo OE (Referencia)



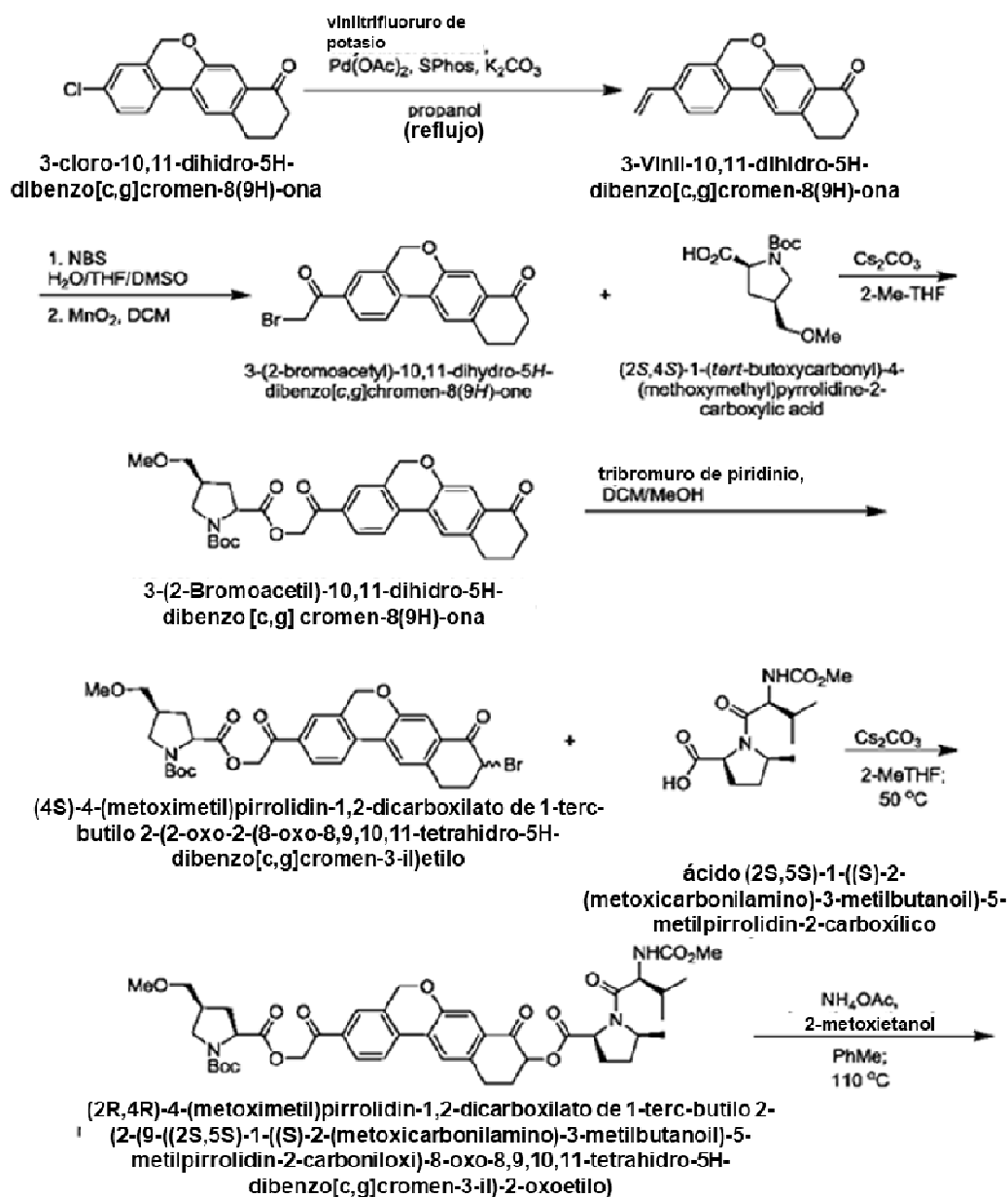
5 (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboxilato de etilo

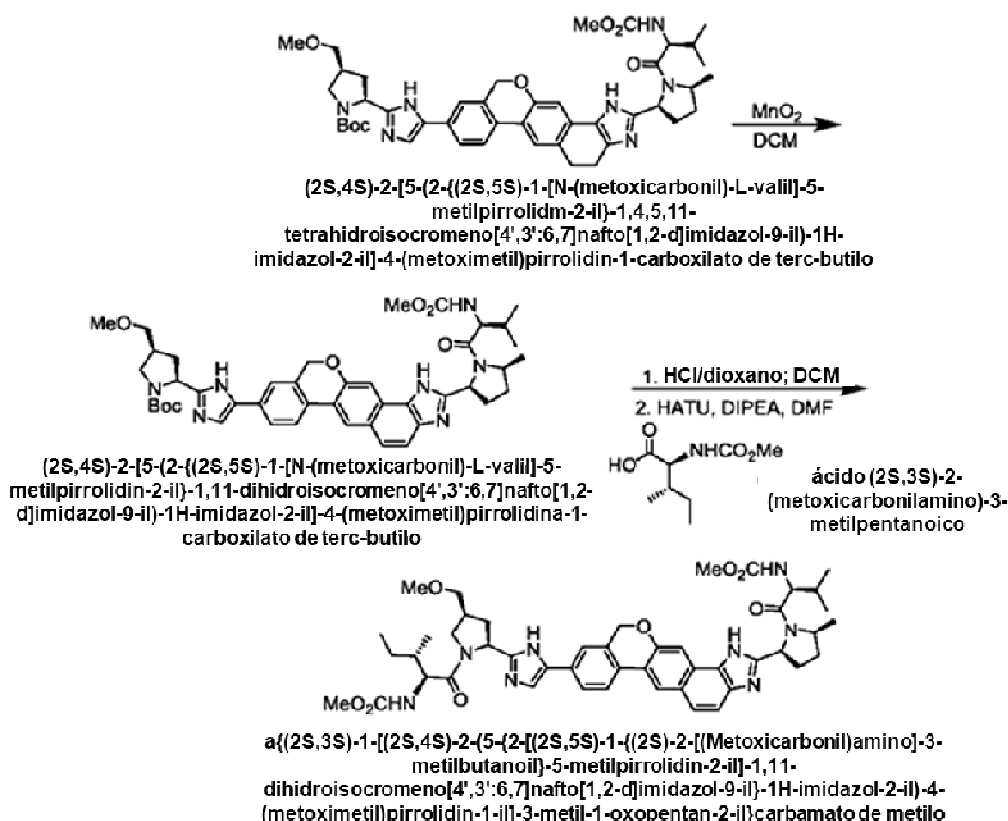
(2S,5S)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de etilo-TFA (10,0 g, 39,3 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (6,88 g, 39,3 mmol) y HATU (14,9 g, 39,3 mmol) se combinaron en DMF (100 ml) y se añadió DIPEA (15,0 ml, 86,5 mmol). Después de agitar durante 1 h a TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboxilato de etilo. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(Metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico

Se suspendió (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboxilato de etilo (39,3 mmol, suponiendo una conversión completa de la transformación previa) en MeOH (200 ml) y se añadió LiOH acuoso (1,0 M, 100 ml, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, después se concentró a presión reducida para retirar la mayoría del MeOH. La solución acuosa se lavó 2x con DCM antes de acidificarse a pH~1-2 con HCl al 10 %. Después, la fase acuosa ácida se extrajo 5x con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico (6,89 g, 56 % durante 2 etapas).

Ejemplo OF





3-Vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

- 5 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml secado al horno, se enfrió en Ar, después se cargó con 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (12,0 g, 42,1 mmol), viniltrifluoroborato potásico (8,47 g, 6,32 mmol), Pd(OAc)₂ (473 mg, 2,11 mmol), SPhos (1,74 g, 4,25 mmol), K₂CO₃ (17,5 g, 126 mmol) y propanol anhidro (120 ml). La mezcla de reacción se purgó con Ar durante 16 min, después se calentó a reflujo durante 5,5 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se suspendió en DCM, después se lavó con H₂O y salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó adicionalmente a través de un lecho de sílice, eluyendo con DCM para proporcionar 3-vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (10,2 g, 87 %).

3-(2-Bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo [c,g] cromen-8(9H)-ona

- 15 Se disolvió 3-vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (9,98 g, 36,1 mmol) en una solución en agitación de THF (70 ml), DMSO (70 ml) y H₂O (35 ml). Se añadió NBS (6,75 g, 37,9 mmol) en una porción individual y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 33 min. Tras la finalización, el medio de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con H₂O y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La bromohidrina en bruto resultante se suspendió en DCM (200 ml) y se trató con MnO₂ activado (62,7 g, 722 mmol). Después de agitar durante 15 h a TA, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y la torta de filtro se aclaró varias veces con DCM. El filtrado combinado (~400 ml) se trató con MeOH (~100 ml) y la mezcla se concentró gradualmente a presión reducida, produciendo un material sólido para precipitar a partir de la solución. Cuando el volumen líquido alcanzó ~200 ml, el sólido se retiró por filtración y se aclaró con MeOH. La secuencia de concentración/precipitación/filtración/aclarado se realizó 2x veces más, dando como resultado la recuperación de 3 lotes de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona en polvo (7,49 g, 56 % durante 2 etapas).

(4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo)

- 30 3-(2-Bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (7,47 g, 20,1 mmol) y ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico (5,22 g, 20,1 mmol) se suspendieron en 2-Me-THF (75 ml) y se trataron con Cs₂CO₃ (3,27 g, 10,1 mmol). Después de agitar 4 h a TA, la mezcla de reacción se diluyó DCM diluido. La capa orgánica se lavó con H₂O. Después, la capa acuosa se extrajo de nuevo 2 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 10 % al 50 %/DCM) para

proporcionar (4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo) (7,73 g, 70 %).

4-(Metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-*terc*-butilo

Se disolvió (4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo) (7,66 g, 13,9 mmol) en una solución de DCM (100 ml) y MeOH (40 ml), después se trató con tribromuro de piridinio (4,90 g, 15,3 mmol). Después de agitar a TA durante 1,75 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con HCl al 10 %, solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y el material en bruto se llevó a cabo sin purificación adicional.

(2R,4R)-4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)

Se trató (2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) (8,76 g, 13,94 mmol) con una solución de ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico (6,85 g, 23,92 mmol) en 2-Me-THF (70 ml) y Cs₂CO₃ (3,63 g, 11,15 mmol). La mezcla de reacción en agitación, se calentó a 50 °C durante 20 h, después se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (MeOH del 0 % al 30 %/EtOAc) para proporcionar (2R,4R)-4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) (10,47 g, 90 %).

(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se suspendieron (2R,4R)-4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) (10,47 g, 12,56 mmol) y NH₄OAc (50,9 g, 660 mmol) en una solución 10:1 de PhMe/2-metoxietanol (132 ml). La mezcla de reacción en agitación, se calentó a 110 °C durante 4,5 h, después se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó 3x con NaHCO₃ acuosa saturada, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (MeOH del 0 % al 30 %/EtOAc) para proporcionar (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,33 g, 84 %).

(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

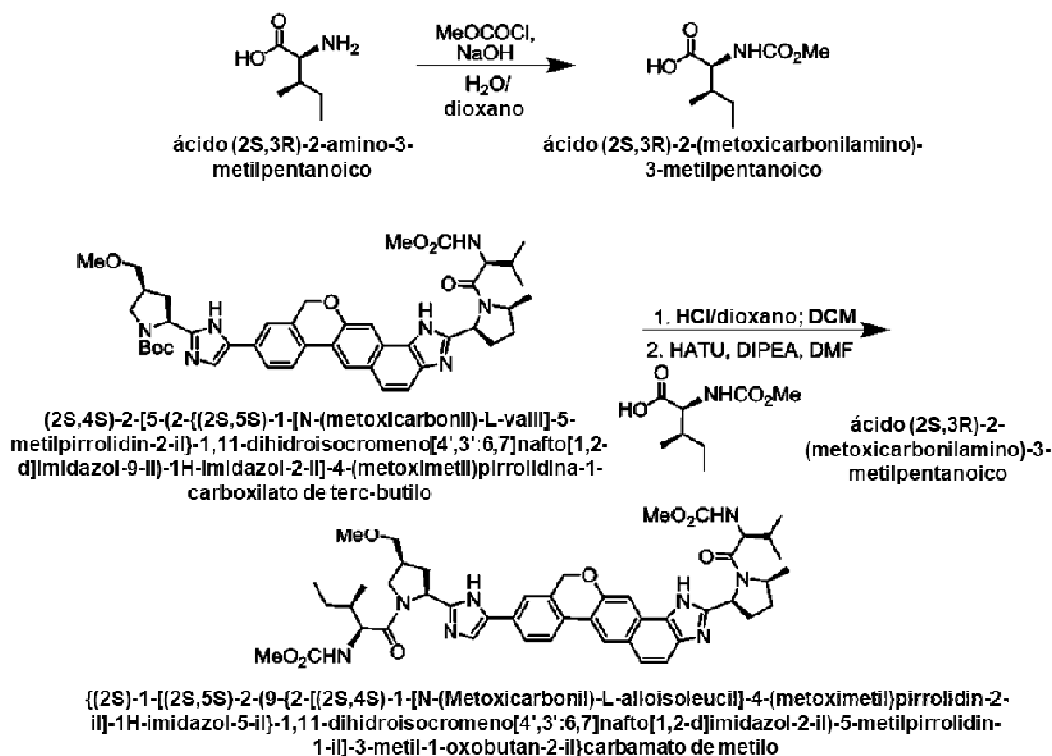
Se suspendió (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,33 g, 1,049 mmol) en DCM y se añadió MnO₂ activado (55,0 g, 630 mmol) en una porción individual. Después de 13 h, se añadió MeOH (200 ml) y la suspensión se filtró sobre celite. La torta de filtro se lavó con MeOH (600 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (0 % to 45 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,85 g, 58 %).

{(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentán-2-il}carbamato de metilo

Se disolvió (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (179 mg, 0,226 mmol) en DCM (4 ml) y se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trató con ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (51 mg, 0,27 mmol), HATU (95 mg, 0,25 mmol), DMF (2 ml) y DIPEA (0,39 ml, 2,3 mmol). Después de agitar durante 6 min, la reacción se interrumpió con H₂O, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-

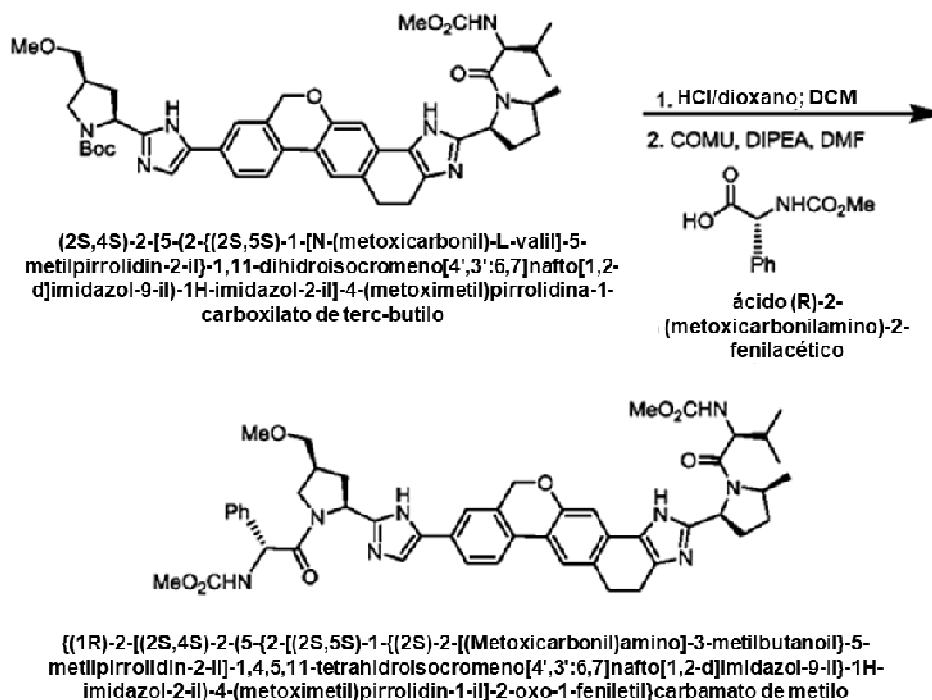
(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxo-pentan-2-il}carbamato de metilo (116 mg, 59 %). EM (IEN) m/z 864 $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cd_3od) δ 8,57 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 8,15 - 7,98 (m, 2H), 7,91 (dd, $J = 21,8, 14,1$ Hz, 2H), 7,85 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,48 (m, 2H), 5,42 - 5,12 (m, 5H), 4,34 (dd, $J = 22,3, 13,7$ Hz, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 2H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,63 (m, 7H), 3,62 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,95 - 2,70 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,55-2,20 (m, 2H), 2,20-1,91 (m, 3H), 1,77 (d, $J = 42,0$ Hz, 1H), 1,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 24,6$ Hz, 1H), 1,28 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,23-1,01 (m, 3H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,90 (dd, $J = 13,1, 5,9$ Hz, 10H).

Ejemplo OG



{{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-alloisoleucil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo se preparó a partir de (2S,4S)-2-[5-{2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butil o por el mismo método utilizado en la síntesis de {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato, sustituyendo el ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico por el ácido (2S,3R)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico. EM (IEN) m/z 864 $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cd_3od) δ 8,62 - 8,41 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (dt, $J = 20,1, 10,0$ Hz, 1H), 7,89 (dt, $J = 35,6, 15,6$ Hz, 2H), 7,77 (dd, $J = 20,3, 7,0$ Hz, 2H), 7,68 - 7,48 (m, 2H), 5,95 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,42 - 5,13 (m, 4H), 4,47 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,40 - 4,09 (m, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 6H), 3,57 (dt, $J = 16,1, 9,7$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 18,4, 12,5$ Hz, 1H), 2,63 (td, $J = 13,3, 6,8$ Hz, 2H), 2,55-2,18 (m, 2H), 2,16-1,77 (m, 4H), 1,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,50 - 1,31 (m, 1H), 1,26 (dd, $J = 15,6, 6,7$ Hz, 2H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 0,98 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 5H), 0,89 (dd, $J = 15,5, 7,8$ Hz, 3H), 0,86 - 0,74 (m, 3H).

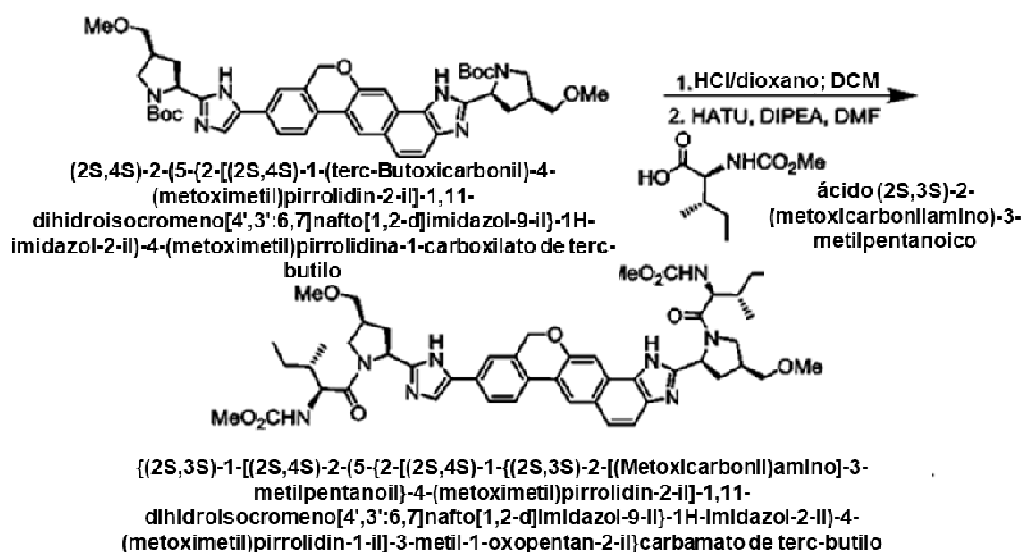
Ejemplo OH



- 5 **{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(Metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo**

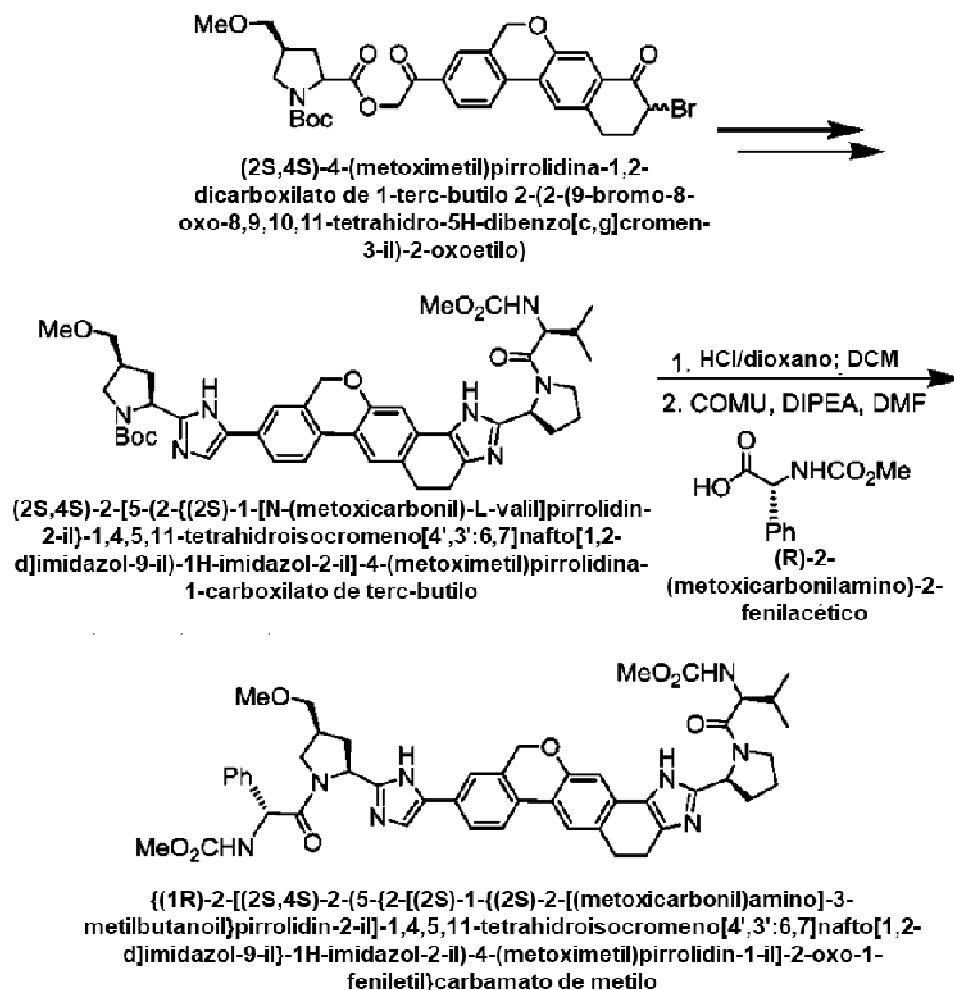
- (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(Metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (102 mg, 0,128 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 2,0 ml, 8,0 mmol). Después de agitar a TA durante 30 min, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se trató con ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético (29 mg, 0,141 mmol), COMU (60 mg, 0,141 mmol), DMF (3,0 ml) y DIPEA (0,223 ml, 1,28 mmol). Después de agitar a TA durante 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar {{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo como la sal de bis-TFA (82,4 mg, 60 %). EM (IEN) *m/z* 866 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cd₃od) δ 7,94 - 7,67 (m, 4H), 7,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 18,7 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,48 - 5,33 (m, 1H), 5,23 (dd, *J* = 24,1, 15,7 Hz, 1H), 5,17 - 5,03 (m, 3H), 4,22 (dd, *J* = 17,0, 9,6 Hz, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 24,1 Hz, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 3H), 3,59 - 3,49 (m, 3H), 3,38 (ddd, *J* = 15,9, 9,6, 5,7 Hz, 2H), 3,28 - 3,14 (m, 5H), 3,10 (dd, *J* = 14,0, 8,2 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 17,8, 9,6 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 14,5, 6,7 Hz, 1H), 2,73 - 2,41 (m, 2H), 2,40 - 2,11 (m, 2H), 2,11-1,83 (m, 2H), 1,54 (t, *J* = 9,7 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 0,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H).

Ejemplo OJ



- 5 {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[(Metoxycarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il} carbamato de *tert*-butilo se preparó a partir de (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo usando el mismo método utilizado en la síntesis de {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo, sustituyendo el ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico por el ácido (2S,3S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilpentanoico. EM (IEN) m/z 908 $[M + H]^+$.
- 10

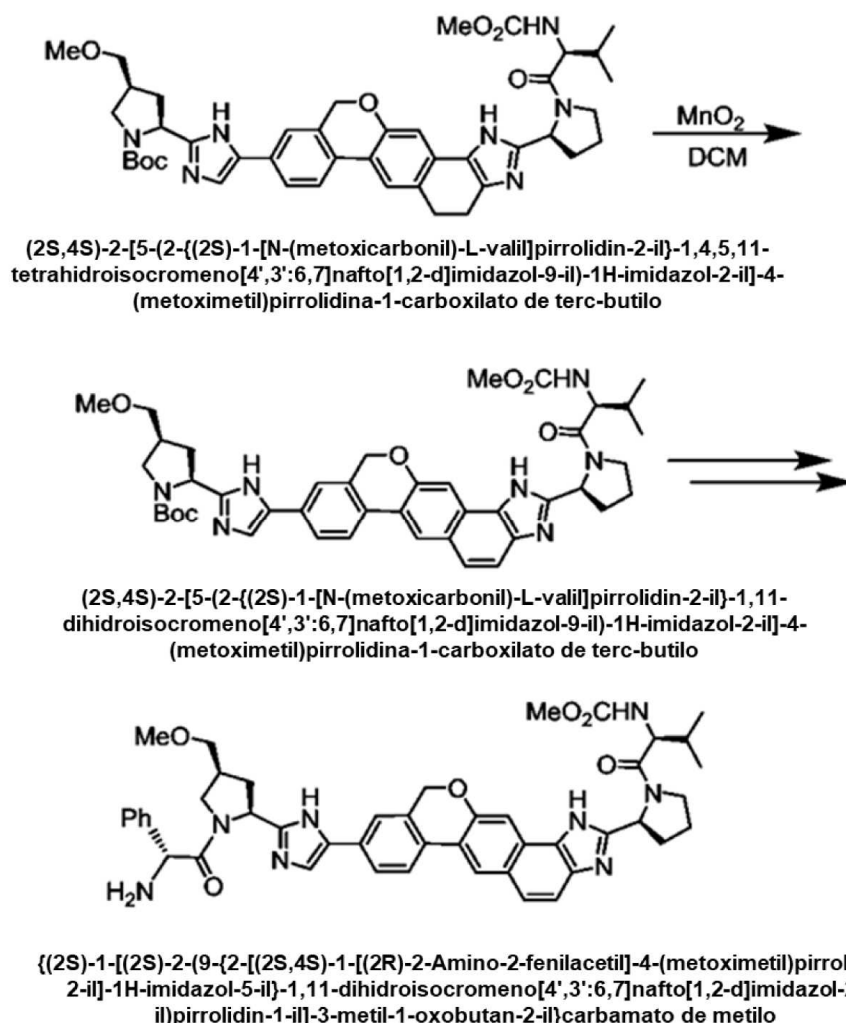
Ejemplo OK



- 5 (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se sintetizó a partir de (2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetilo) usando los mismos métodos descritos para la síntesis de (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, sustituyendo el ácido (S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico por el ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico.

- 15 ((1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo se sintetizó a partir de (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando el mismo método utilizado para la síntesis de ((1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo sustituyendo (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo por (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (IEN) m/z 871 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cd3od) δ 7.87 (ddd, J = 20.5, 15.3, 6.8 Hz, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 5.41 (d, J = 24.5 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 4.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 4H), 3.63 - 3.52 (m, 4H), 3.43 (cd, J = 9.5, 5.6 Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 11.6, 5.4 Hz, 2H), 2.59 (dt, J = 21.1, 7.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.11- 1.85 (m, 2H), 0.92 (dd, J = 15.8, 6.7 Hz, 6H).

Ejemplo OL

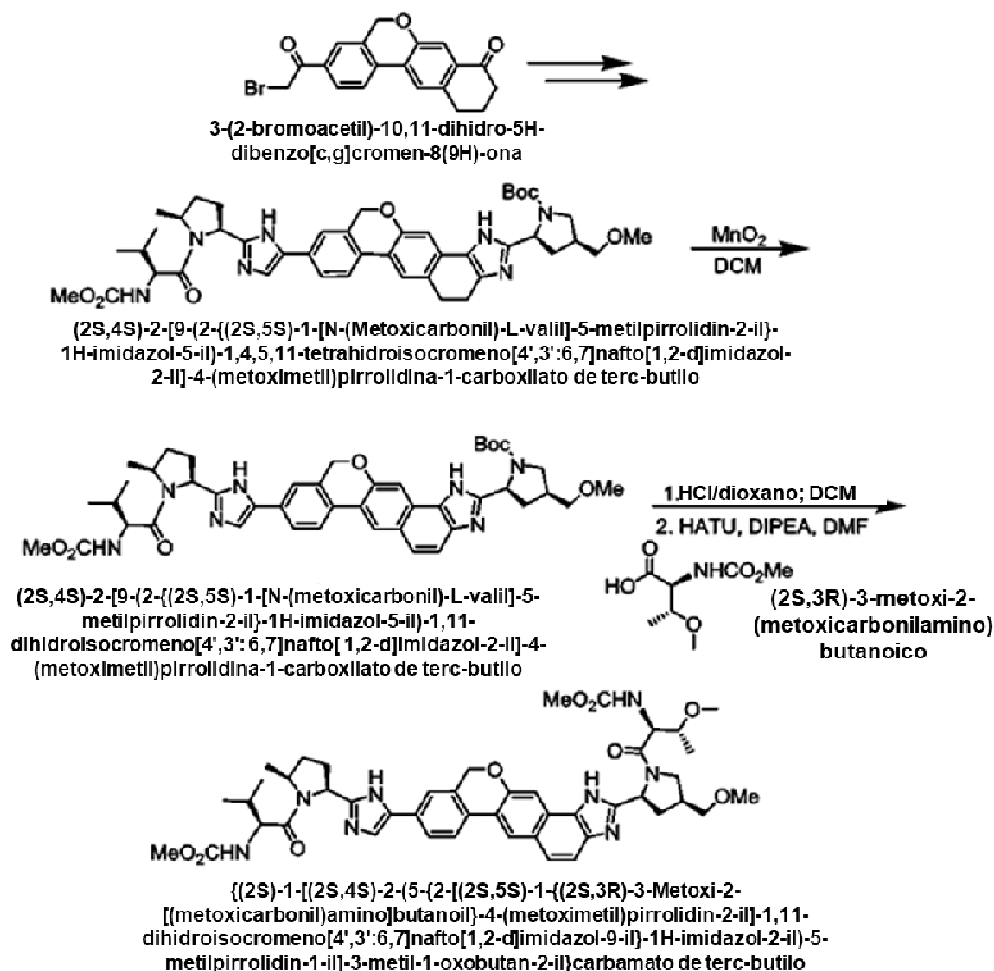


- 5 (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se preparó de acuerdo con el método descrito para la síntesis de (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, sustituyendo
- 10 (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo por (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.
- 15 ((2S)-1-((2S)-2-(9-{2-((2S,4S)-1-((2R)-2-Amino-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo se preparó de acuerdo con el método descrito para la síntesis de (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-amino-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)-1H,1'H-7,7'-binafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo, sustituyendo (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)-1H,1'H-7,7'-binafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo por
- 20

(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (IEN) m/z 811 $[M + H]^+$.

25

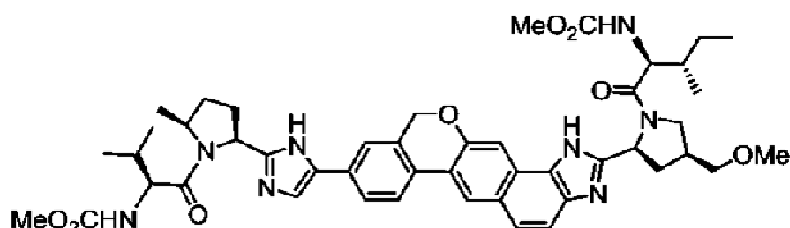
Ejemplo OM



- 5 (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se sintetizó a partir de 3-(2-bromoacetyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, según los mismos métodos usados en la síntesis de (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, sustituyendo el ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico por el ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico ácido y el ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico por el ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico.
- 10
- 15 (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se preparó de acuerdo con el método descrito para la síntesis de (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, sustituyendo (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidrosocromeno [4',3':6,7]nafto [1,2-d] imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo por (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.
- 20
- 25 ((2S)-1-((2S,4S)-2-(5-(2-((2S,5S)-1-((2S,3R)-3-Metoxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)-1,11-dihidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó a partir de (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo de acuerdo con el mismo método descrito para la síntesis la
- 30 síntesis de (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-metoxicarbonilamino-3-metoxibutanoil)-4-

(metoximetil)pirrolidin-2-il)-1H,1'-H-7,7'-binafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo, sustituyendo (2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H, 1'-H-7,7'-binafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato *deterc*-butilo con (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato *deterc*-butilo. EM (IEN) m/z 866 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cd₃od) δ 8,44 (d, J = 19,8 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,98 - 7,81 (m, 3H), 7,74 (dd, J = 22,2, 13,6 Hz, 2H), 7,63 - 7,41 (m, 2H), 5,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,42 (dt, J = 43,3, 21,5 Hz, 2H), 5,31-5,10 (m, 5H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 4,52 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 20,8, 8,8 Hz, 1H), 3,80 (dt, J = 19,0, 7,3 Hz, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 7H), 3,63 - 3,49 (m, 3H), 3,39 (d, J = 9,7 Hz, 4H), 3,35 (s, 5H), 3,28 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 12,5, 6,6 Hz, 1H), 2,59 - 2,45 (m, 1H), 2,45 - 2,11 (m, 4H), 2,11-1,82 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,35-1,21 (m, 1H), 1,22 - 1,12 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

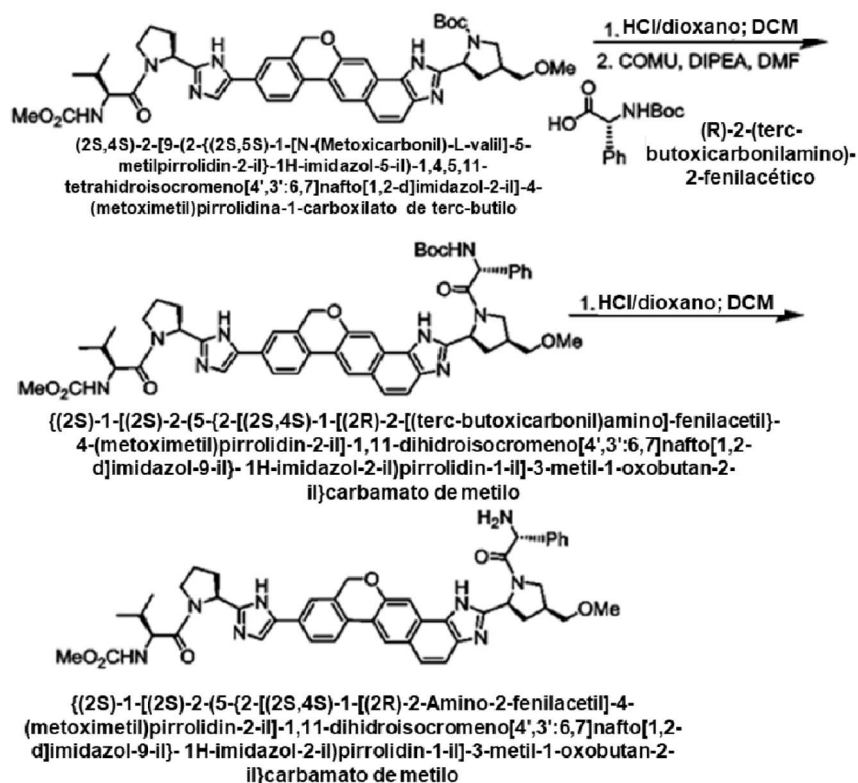
Ejemplo ON



{{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-(metoximetil)-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

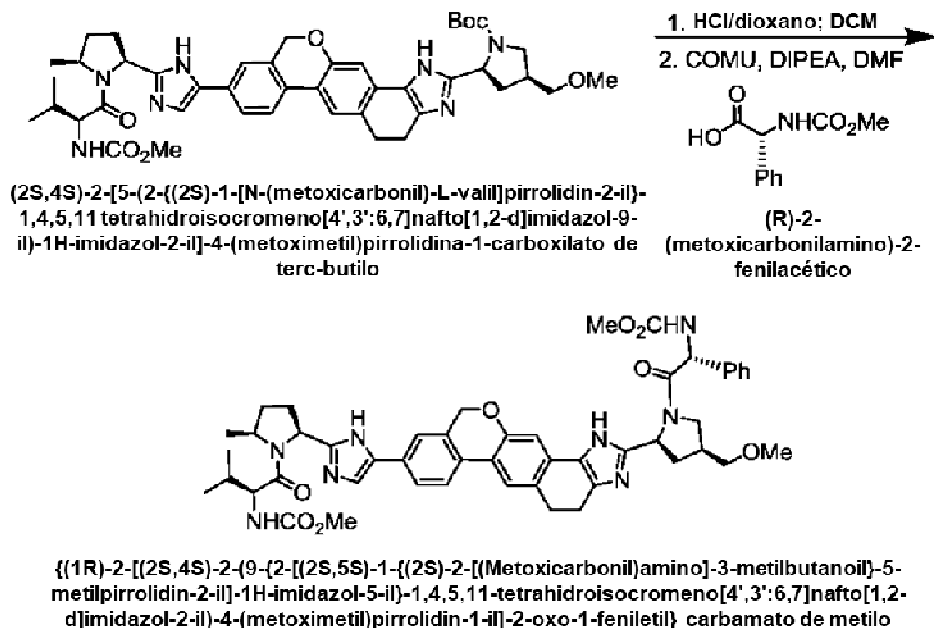
{{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-(metoximetil)-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo se preparó de acuerdo con el método descrito para la síntesis de {{(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato *deterc*-butilo por (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato *deterc*-butilo. EM (IEN) m/z 863 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cd₃od) δ 8,43 (d, J = 24,6 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 16,1, 8,0 Hz, 1H), 7,95 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,64 (m, 2H), 7,59-7,41 (m, 2H), 5,79 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,39 (dt, J = 46,2, 23,1 Hz, 1H), 5,27 - 5,07 (m, 3H), 4,85-4,72 (m, 1H), 4,42 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 19,7, 8,7 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 23,6, 13,3 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 10,0 Hz, 5H), 3,60 (dd, J = 14,7, 7,8 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,73 (dd, J = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,45 - 2,14 (m, 3H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 1,34-1,23 (m, 1H), 1,20-0,96 (m, 5H), 0,90 (dt, J = 14,8, 6,7 Hz, 9H).

Ejemplo OO (Referencia)



- 5 {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-Amino-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-
dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)- 1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato
de metilo se preparó de acuerdo con el método descrito para la síntesis de (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-
amino-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)-1H,1'H-7,7'-binafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-
oxobutan-2-ilcarbamato de metilo, sustituyendo (2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-
10 imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7]nafto[1,2-d] imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato
de *terc*-butilo por (2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanol)-4-metilpirrolidin-2-il)-1 H, 1
'H-7,7'-binafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (IEN) *m/z* 811 [M + H]⁺.

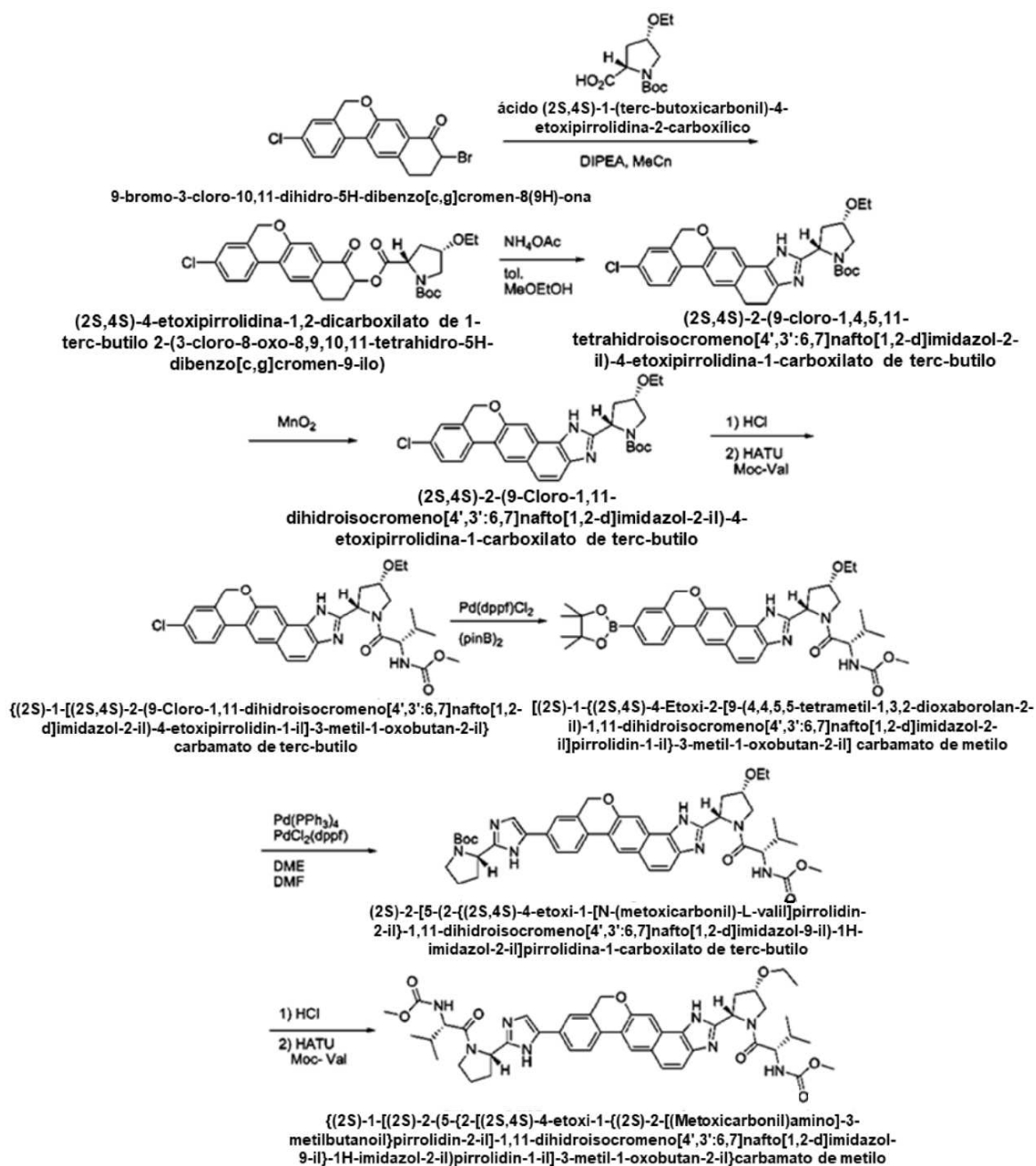
Ejemplo OP



- 5 {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil} carbamato de metilo se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito para la preparación de {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil} carbamato, sustituyendo (2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. EM (IEN) m/z 886 [M + H]⁺. RMN 1H (400 MHz, cd₃od) δ 8,02 - 7,85 (m, 2H), 7,85 - 7,68 (m, 2H), 7,58 (d, J = 21,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,35 (m, 4H), 7,31 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,25 - 5,10 (m, 3H), 4,13 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,93 - 3,54 (m, 7H), 3,42 (cd, J = 9,5, 5,5 Hz, 2H), 3,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,74 - 2,46 (m, 3H), 2,44 - 2,15 (m, 2H), 2,12 - 1,86 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,15-1,01 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

20

Ejemplo OQ (Referencia)



5 (2S,4S)-4-etoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-ilo)

A una suspensión de 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (2,50 g, 6,8 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-etoxipirrolidina-2-carboxílico (2,68 g, 10,3 mmol) y DIPEA (1,3 ml, 7,5 mmol). La reacción se calentó con agitación a 50 °C durante 18 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con HCl (1 N) y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc y las capas orgánicas resultantes se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (15 % a 50 % de EtOAc en Hexanos) para proporcionar (2S,4S)-4-etoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-ilo) (2,08 g, 56 %).

(2S,4S)-2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de (2S,4S)-4-etoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-ilo) (2,08 g, 3,8 mmol) en una mezcla de tolueno (30 ml) y metoxietanol (4 ml) se añadió acetato amónico (2,90 g, 37,7 mmol). La solución se calentó con agitación to 80 °C durante 18 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con salmuera, y la capa acuosa resultante se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas resultantes se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (10 % a 75 % EtOAc(con MeOH al 5 % en hexanos) para proporcionar (2S,4S)-2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,99 g, 50 %).

(2S,4S)-2-(9-Cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de (2S,4S)-2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirrolidina-1-carboxilato (0,99 g, 1,9 mmol) en CH₂Cl₂ (18 ml) se añadió MnO₂ (4,52 g, 52,0 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se filtró a través de celite, se lavó con CH₂Cl₂, y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (10 % a 75 % EtOAc (con MeOH al 5 % en hexanos) para proporcionar (2S,4S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,71 g, 72 %).

{{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-Cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de *tert*-butilo

A una solución de (2S,4S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirrolidina-1-carboxilato (0,46 g, 0,9 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (9,0 ml) y MeOH (1,5 ml) se añadió HCl (en dioxanos, 4M, 6,5 ml, 26,0 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró a sequedad a presión reducida. Al intermedio en bruto en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se añadió ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,17 g, 0,9 mmol), HATU (0,41 g, 1,1 mmol) y DIPEA (0,5 ml, 2,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se diluyó con CH₂Cl₂. La solución se lavó con HCl (1 N) acuoso y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con CH₂Cl₂ (2 x). Las capas orgánicas resultantes se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (20 % a 100 % EtOAc(con MeOH al 5 %) en hexanos al 80 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (0,46 g, 90 %).

[(2S)-1-[(2S,4S)-4-Etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il] carbamato de metilo

A una solución de {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (0,46 g, 0,84 mmol) en dioxano (8,5 ml) se añadió 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,32 g, 1,3 mmol), acetato potásico (0,25 g, 2,5 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,032 g, 0,035 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'- triisopropilbifenilo (Xphos, 0,032 g, 0,067 mmol). La solución resultante se desgasificó con argón durante 5 min y se calentó, con agitación, a 90 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de celite. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (20 % a 100 % EtOAc (con MeOH al 5 %) en hexanos al 90 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar [(2S)-1-[(2S,4S)-4-etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo (0,41 g, 73 %).

(2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

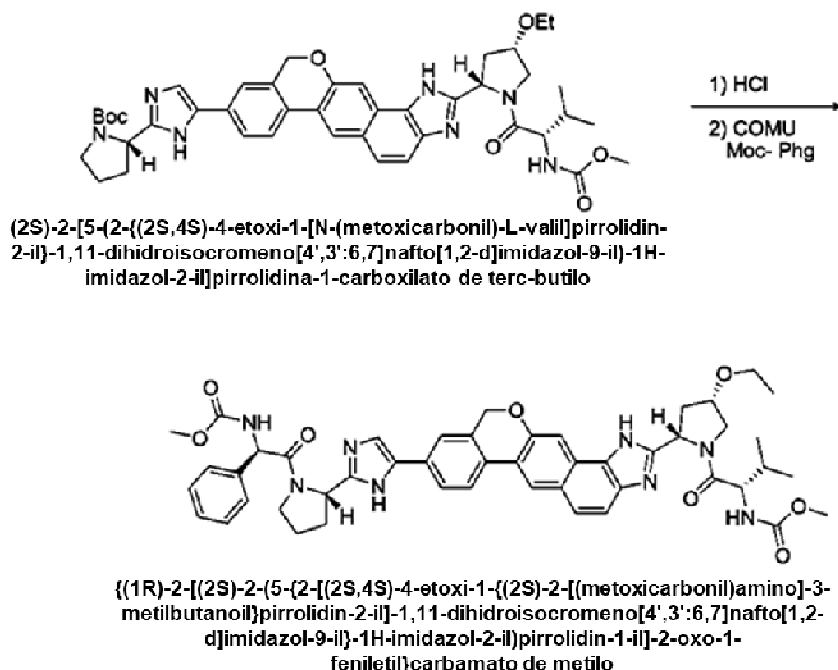
A una solución de [(2S)-1-[(2S,4S)-4-etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo (0,41 g, 0,61 mmol) en una mezcla de DME (6,1 ml) y DMF (1,0 ml) se añadió (S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,39 g, 1,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,021 g, 0,018 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (0,030 g, 0,041 mmol) y carbonato potásico acuoso (2 M, 1,0 ml, 2,0 mmol). La solución se desgasificó con argón durante 5 min y se calentó, con agitación, a 85 °C durante 6 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (20 % a 100 % EtOAc (con MeOH al 5 %) en hexanos al 80 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-

imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,16 g, 33 %).

{{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[(2S)-2-[(Metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una solución de (2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,048 g, 0,062 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (1,0 ml) y MeOH (0,25 ml) se añadió HCl (e dioxano, 4M, 0,47 ml, 1,9 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y después se concentró a sequedad a presión reducida. AL intermedio en bruto suspendido en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se añadió ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,012 g, 0,069 mmol), HATU (0,029 g, 0,076 mmol) y DIPEA (0,050 ml, 0,28 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se diluyó con DMF se añadió LiOH acuoso (2,5 M, 4 gotas). La solución se concentró para retirar el CH₂Cl₂ y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (10 % a 52 % de MeCN en agua con 0,1 % TFA). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para retirar los compuestos orgánicos volátiles. La adición de bicarbonato de sodio acuoso con agitación dio como resultado la precipitación de un sólido de color blanco. El precipitado se filtró a través de un filtro de membrana y se lavó con agua. El secado a presión reducida proporcionó {{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (0,008 g, 17 %). RMN ¹H: 400 MHz, (MeOD) δ: (Mezcla de rotámeros) 8,37 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,37-7,76 (m, 5H), 5,38-5,54 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,14-5,16 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 4H), 3,87-4,09 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 3H), 2,04-2,06 (m, 3H), 1,11 (m, 2H), 0,95 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). EM (IEN) *m/z* 836,02 [M + H]⁺.

Ejemplo OR (Referencia)

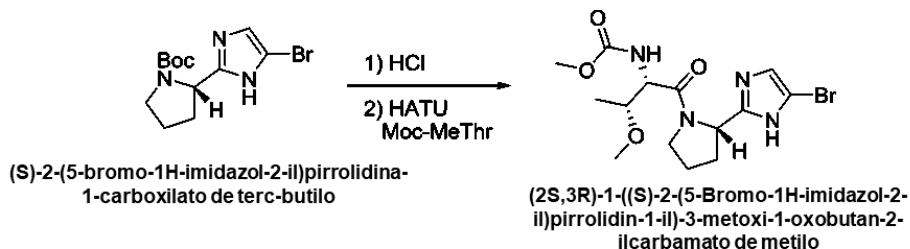


{{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-Etoxi-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

A una solución de (2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,11 g, 0,14 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (2,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió HCl (e dioxano, 4M, 1,0 ml, 4,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y después se concentró a sequedad a presión reducida. AL intermedio en bruto suspendido en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se añadió ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético (0,044 g, 0,21 mmol) y DIPEA (0,075 ml, 0,43 mmol). La solución resultante se enfrió a - 40 °C y COMU se añadió (0,096 g, 0,22 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a 0 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con DMF. La solución se concentró para retirar el CH₂Cl₂ y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (10 % a 55 % de MeCN en agua con 0,1 % TFA). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para retirar los compuestos orgánicos volátiles. La adición de bicarbonato de sodio acuoso con agitación dio como

resultado la precipitación de un sólido de color blanco. El precipitado se filtró a través de un filtro de membrana y se lavó con agua. El secado a presión reducida proporcionó {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (0,022 g, 18 %). RMN ¹H: 400 MHz, (MeOD) δ: (Mezcla de rotámeros) 8,28 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,52-7,70 (m, 3H), 7,28-7,38 (m, 5H), 6,90-6,96 (m, 2H), 5,44-5,47 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,16-4,48 (m, 3H), 3,81-3,19 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,42-2,57 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,81-2,41 (m, 5H), 1,04 (t, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,81 (d, 3H). EM (IEN) *m/z* 869,55 [M + H]⁺.

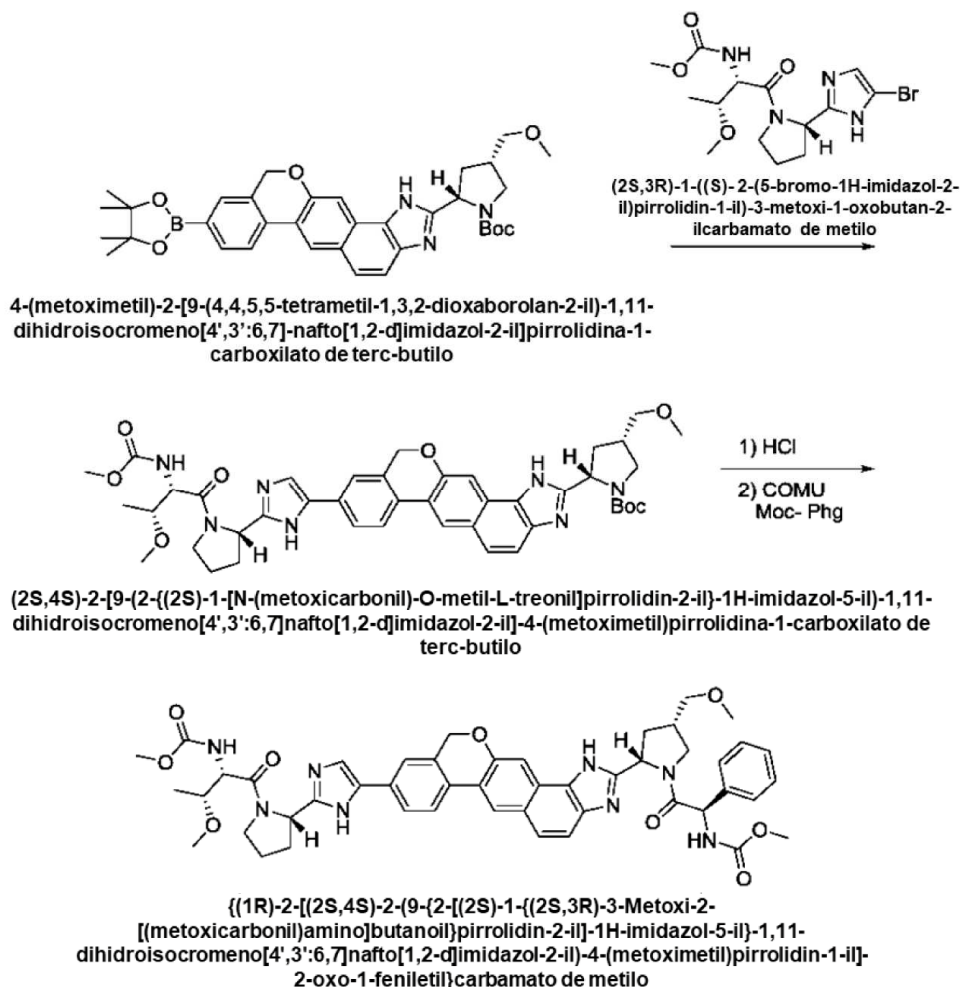
10 Ejemplo OS (Referencia)



15 (2S,3R)-1-((S)-2-(5-Bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

A una solución de (S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,2 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (30 ml) y MeOH (5 ml) se añadió HCl (en dioxano, 4 M, 11,5 ml, 46,0 mmol). La solución se agitó a 40 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a sequedad a presión reducida. Al intermedio en bruto suspendido en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (0,67 g, 3,5 mmol), HATU (1,47 g, 3,8 mmol) y DIPEA (1,00 ml, 6,0 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron DMF (2 ml) y LiOH acuoso (2,5 M, 1 ml) y la reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El material en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (20 % a 100 % EtOAc (con MeOH al 5 %) en CH₂Cl₂) para proporcionar (2S,3R)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (1,2 g, 100 %).

Ejemplo OT (Referencia)



5 **(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

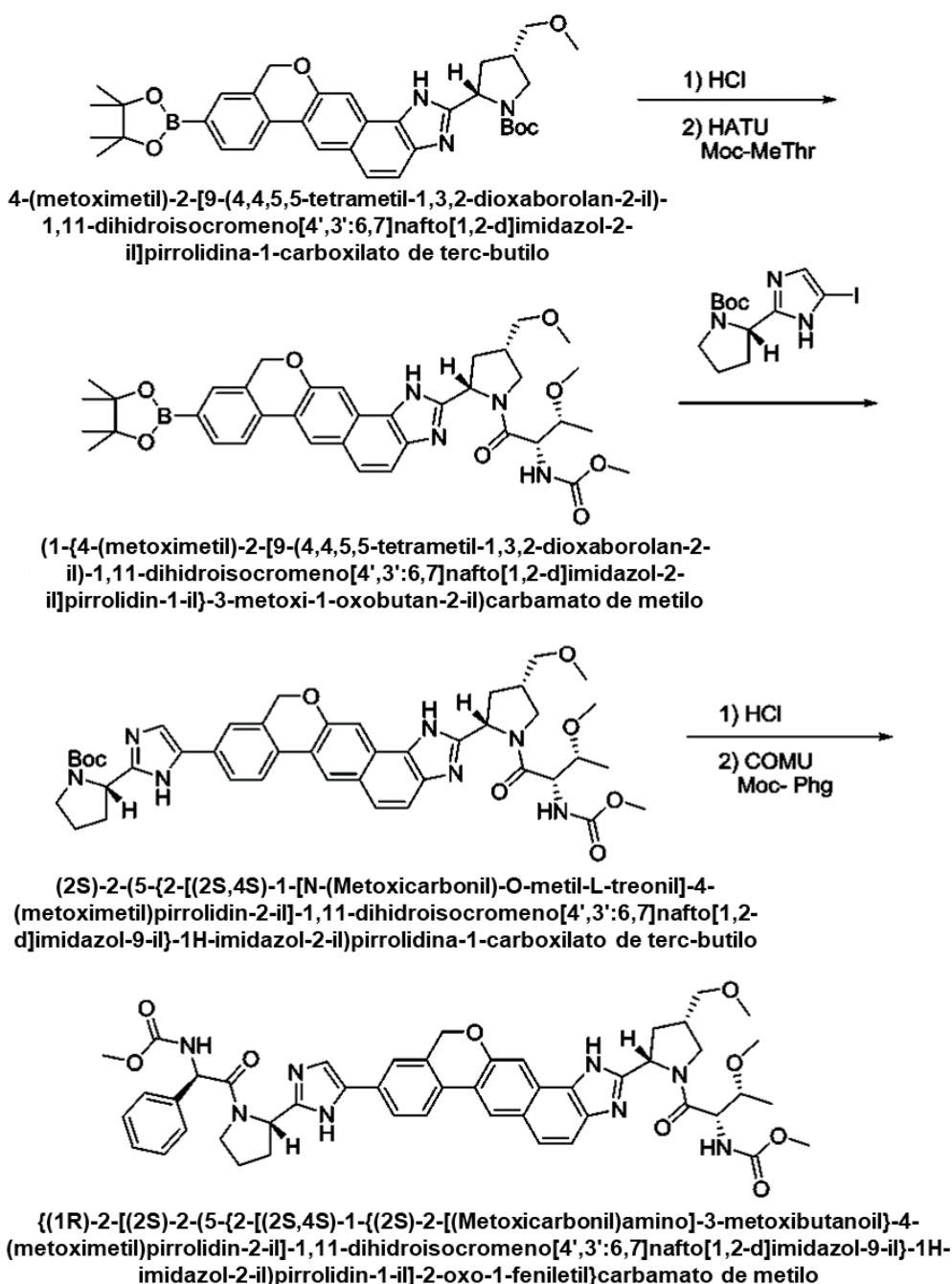
A una solución de 4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,2 mmol) en una mezcla de DMSO (2,0 ml) y dioxanos (2,0 ml) se añadió (2S,3R)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (0,24 g, 0,62 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,050 g, 0,043 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (0,030 g, 0,041 mmol) y carbonato potásico acuoso (2 M, 0,65 ml, 1,3 mmol). La solución se desgasificó con argón durante 5 min y se calentó, con agitación, a 85 °C durante 6 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (20 % a 100 % EtOAc (con MeOH al 5 %) en hexanos al 60 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 63 %).

((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-Metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo

A una solución de (2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,26 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (3,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió HCl (en dioxano, 4M, 2,0 ml, 8,0 mmol). La solución se agitó a 40 °C durante 1 h, y después se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a sequedad a presión reducida. Al intermedio en bruto suspendido en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se añadió ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (0,081 g, 0,39 mmol) y DIPEA (0,150 ml, 0,86 mmol). La solución resultante se enfrió a -40 °C y COMU

se añadió (0,180 g, 0,42 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 30 min y se mantuvo durante 1,5 h. La solución se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con bicarbonato acuoso. La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (10 % a 50 % MeCN en agua con 0,1 % TFA). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para retirar los compuestos orgánicos volátiles. La adición de bicarbonato de sodio acuoso con agitación dio como resultado la precipitación de un sólido de color blanco. El precipitado se filtró a través de un filtro de membrana y se lavó con agua. El secado a presión reducida proporcionó $\{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-[2-[(2S)-1-[(2S,3R)-3\text{-metoxi-2-}[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]butanoil)]\text{pirrolidin-2-il}]-1H\text{-imidazol-5-il})-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2-d]\text{imidazol-2-il})-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-1-il})-2\text{-oxo-1-feniletil}\}\text{carbamato de metilo}$ (0,10 g, 46 %). RMN ^1H : 400 MHz, (MeOD) δ : (Mezcla de rotámeros) 8,34 (s, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 7,33-7,69 (m, 10H), 5,53 (s, 1H), 5,36-5,39 (m, 1H), 5,15-5,21 (m, 3H), 4,44 (d, 1H), 3,86-3,93 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,47-2,60 (m, 3H), 2,22-2,36 (m, 4H), 1,99-2,08 (m, 3H), 1,15 (d, 3H). EM (IEN) m/z 886,19 $[M + H]^+$.

15 Ejemplo OU (Referencia)



(1-{4-(Metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo

5 A una solución de 4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,41 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (4,0 ml) y MeOH (1,0 ml) se añadió HCl (en dioxano, 4M, 3,0 ml, 12,0 mmol). La solución resultante se agitó a 40 °C durante 45 min. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. Al intermedio en bruto en CH₂Cl₂ (4,0 ml) se añadió ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-

10 (metoxicarbonilamino)butanoico (0,08 g, 0,42 mmol), HATU (0,17 g, 0,45 mmol) y DIPEA (0,4 ml, 2,3 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se diluyó con CH₂Cl₂. La solución se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (2 x). Las capas orgánicas resultantes se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (30 % a 100 % EtOAc (con MeOH al 5 %) en hexanos al 80 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar

15 (1-{4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (0,24 g, 92 %).

(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (1-{4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (0,15 g, 0,22 mmol) en una mezcla de DMSO (2,0 ml) y dioxano (2,0 ml) se añadió (S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,40 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,028 g, 0,024 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropalladio (0,018 g, 0,025 mmol) y carbonato potásico acuoso (2 M, 0,35 ml, 0,70 mmol). La solución se desgasificó con argón durante 5 min y se calentó, con agitación, a 90 °C durante 6 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (10 % a 55 % MeCN en agua con 0,1 % TFA). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para retirar los compuestos orgánicos volátiles. La solución resultante se basificó con bicarbonato acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 (0,013 g, 7 %).

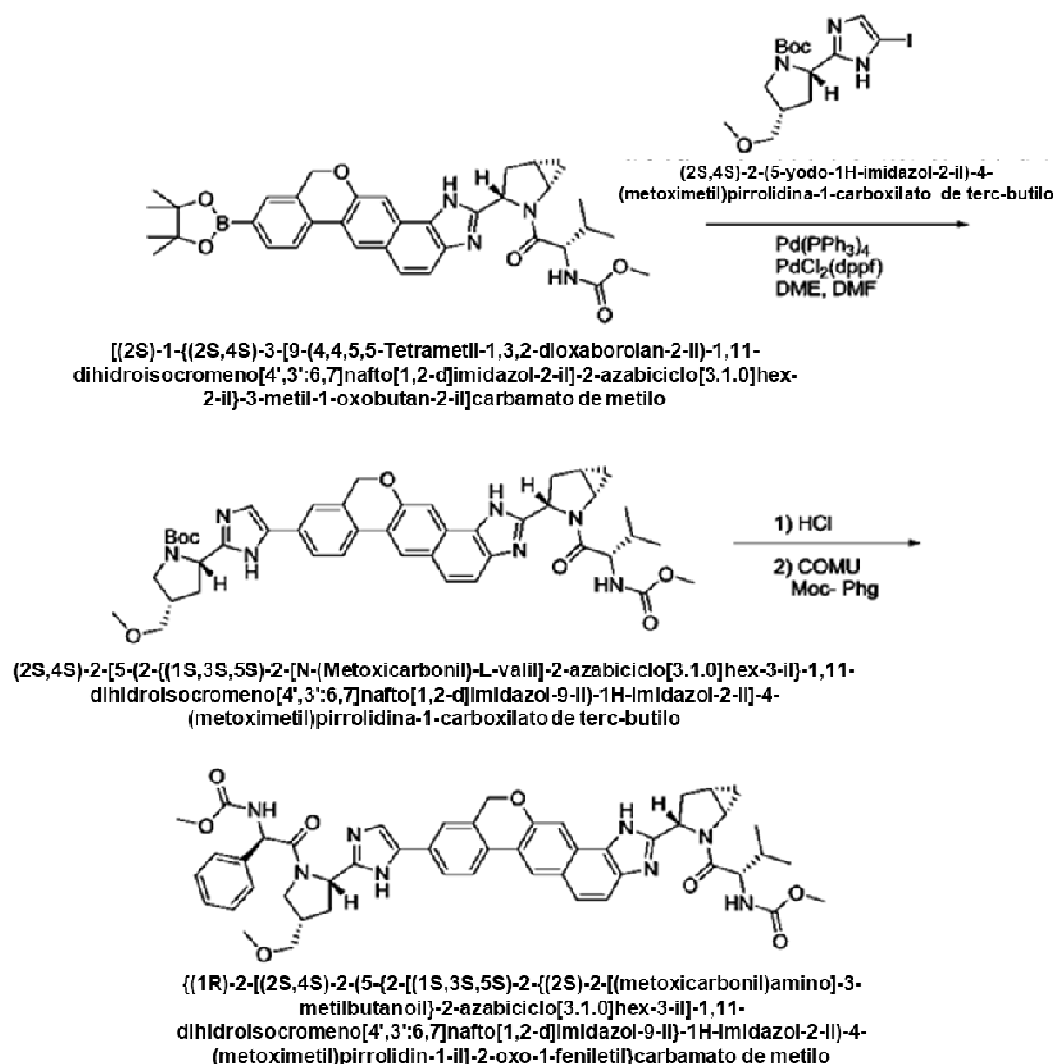
{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metoxibutanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo

A una solución de (2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,013 g, 0,016 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (0,5 ml) y MeOH (0,02 ml) se añadió HCl (en dioxano, 4M, 0,20 ml, 0,80 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se concentró a sequedad a presión reducida. Al intermedio en bruto suspendido en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (0,006 g, 0,029 mmol) y DIPEA (0,05 ml, 0,28 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C y COMU se añadió (0,012 g, 0,028 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La solución se diluyó con DMF y LiOH acuoso (2,5 M, 2 gotas) y se concentró a presión reducida para retirar el CH₂Cl₂. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (10 % a 55 % MeCN en agua con 0,1 % TFA). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para retirar los compuestos orgánicos volátiles. La adición de bicarbonato de sodio acuoso con agitación dio como resultado la precipitación de un sólido de color blanco. El precipitado se filtró a través de un filtro de membrana y se lavó con agua. El secado a presión reducida proporcionó {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metoxibutanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo (0,008 g, 61 %). RMN ¹H: 400 MHz, (MeOD) δ: (Mezcla de rotámeros) 8,37 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 2H), 7,60-7,79 (m, 3H), 7,35-7,52 (m, 6H), 6,98-7,03 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,26-5,39 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,64 (s, 6H), 3,50-3,57 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,29-3,44 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 2H), 1,89-2,15 (m, 6H), 1,18 (d, 3H). EM (IEN) *m/z* 885,73 [M + H]⁺.

55

60

Ejemplo OV



- 5 [(2S)-1-((2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

[(2S)-1-((2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo se preparó según el procedimiento para el [(2S)-1-((2S,4S)-4-etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo por sustitución del ácido (1S,3S,5S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico por el ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-etoxipirrolidina-2-carboxílico.

- 15 (2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(Metoxicarbonil)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

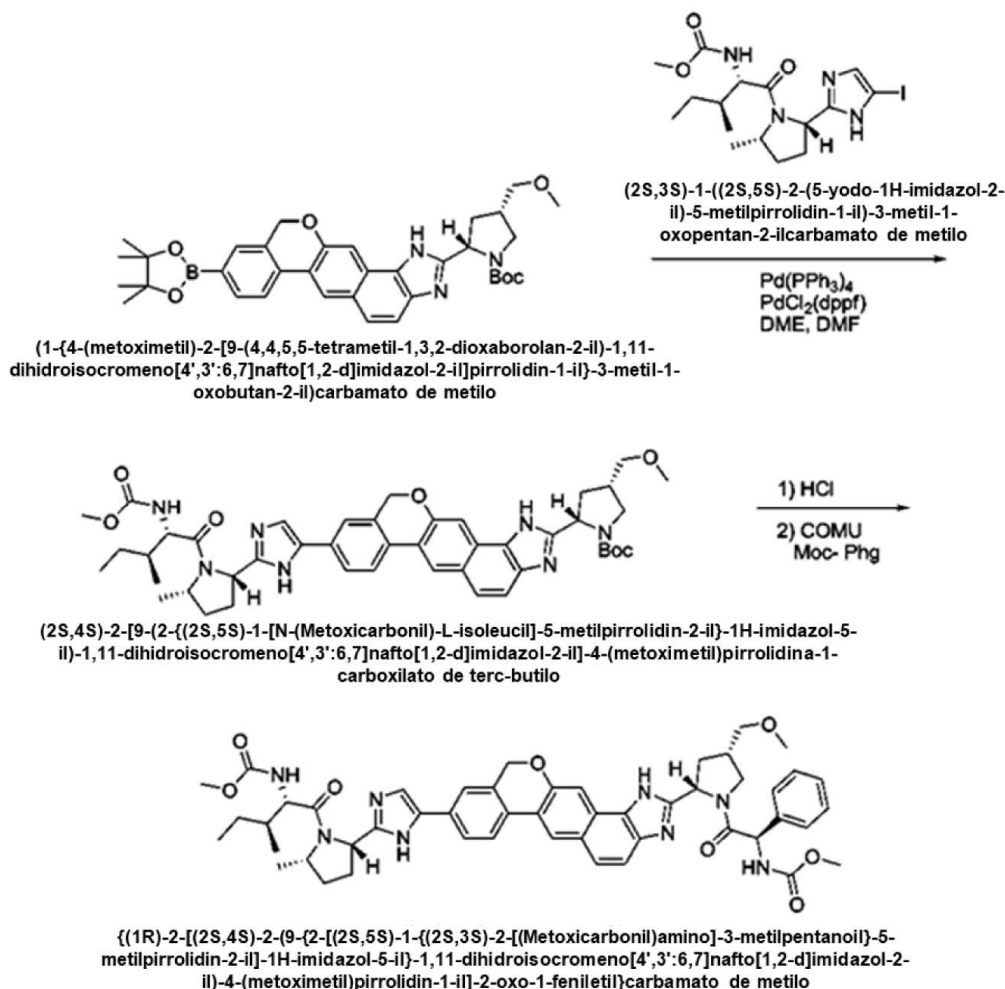
A una solución de [(2S)-1-((2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo (0,19 g, 0,30 mmol) en una mezcla de DMSO (2,0 ml) y dioxano (2,0 ml) se añadió (2S,4S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,55 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,035 g, 0,030 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropalladio (0,025 g, 0,034 mmol) y carbonato potásico acuoso (2 M, 0,5 ml, 1,0 mmol). La solución se desgasificó con argón durante 5 min y se calentó, con agitación, a 90 °C durante 6 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de sílice (2 % a 25 % CH₂Cl₂ en MeOH) y HPLC preparativa de fase inversa (10 % a 55 % MeCN en agua con 0,1 % TFA). Las fracciones deseadas

se combinaron y se concentraron a presión reducida para retirar los compuestos orgánicos volátiles. La capa acuosa se basificó con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,025 g, 11 %).

{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo

A una solución de (2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,025 g, 0,032 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (1,0 ml) y MeOH (0,25 ml) se añadió HCl (en dioxano, 4M, 0,50 ml, 2,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y después se concentró a sequedad a presión reducida. Al intermedio en bruto suspendido en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (0,012 g, 0,057 mmol) y DIPEA (0,05 ml, 0,28 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C y COMU se añadió (0,023 g, 0,054 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La solución se diluyó con DMF y LiOH acuoso (2,5 M, 2 gotas) y se concentró a presión reducida para retirar el CH₂Cl₂. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (10 % a 55 % MeCN en agua con 0,1 % TFA). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para retirar los compuestos orgánicos volátiles. La adición de bicarbonato de sodio acuoso con agitación dio como resultado la precipitación de un sólido de color blanco. El precipitado se filtró a través de un filtro de membrana y se lavó con agua. El secado a presión reducida proporcionó el {{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo (0,015 g, 55 %). RMN ¹H: 400 MHz, (MeOD) δ: (Mezcla de rotámeros) 8,35 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 2H), 7,54-7,78 (m, 6H), 6,93-7,00 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,14-5,16 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,42-3,49 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,41-2,62 (m, 3H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 3H), 0,99-1,03 (m, 2H), 0,90 (d, 3H). EM (IEN) *m/z* 882,23 [M + H]⁺.

Ejemplo OW



5 **(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-isoleucil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

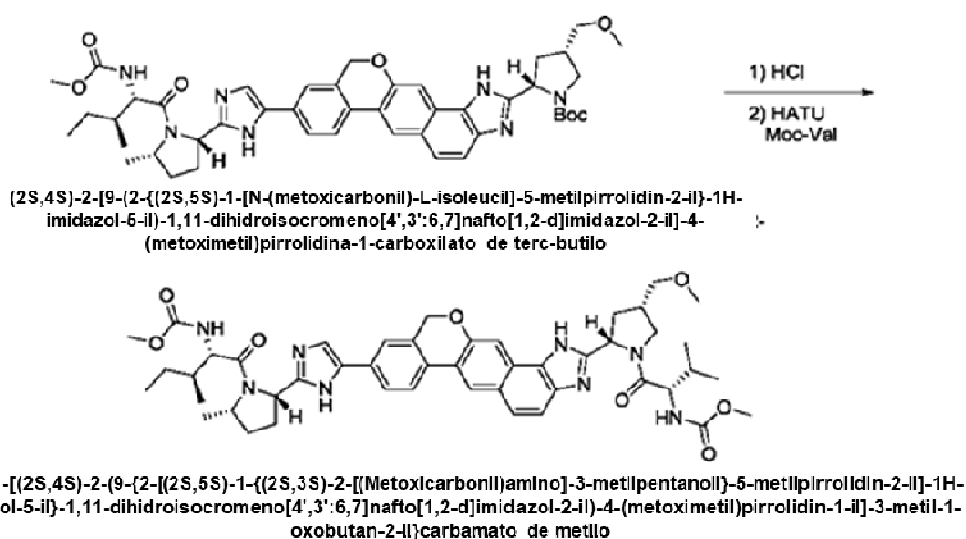
A una solución de (1-{4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato (0,47 g, 0,78 mmol) en una mezcla de DMSO (4,0 ml) y dioxano (4,0 ml) se añadió metil (2S,3S)-1-((2S,5S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de metilo (0,26 g, 0,72 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,090 g, 0,078 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfeno)ferroceno]dicloropaldio (0,061 g, 0,083 mmol) y carbonato potásico acuoso (2 M, 1,2 ml, 2,4 mmol). La solución se desgasificó por argón durante 5 min y se calentó, con agitación, a 90 °C durante 6 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó agua y salmuera y las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (10 % a 100 % EtOAc (5 % MeOH) en CH₂Cl₂) para proporcionar (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-isoleucil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 40 %).

{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-((2S,3S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

A una solución de (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-isoleucil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,175 g, 0,21 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (2,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió HCl (en dioxano, 4M, 1,6 ml, 6,4 mmol). La solución se agitó a 40 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró a sequedad a presión reducida. Al intermedio en bruto suspendido en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se añadió ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-

2-fenilacético (0,070 g, 0,34 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol). La solución resultante se enfrió a -40 °C y COMU se añadió (0,15 g, 0,35 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y se diluyó con CH₂Cl₂. La solución se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂, y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (10 % a 58 % MeCN en agua con 0,1 % TFA). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para retirar los compuestos orgánicos volátiles. La adición de bicarbonato de sodio acuoso con agitación dio como resultado la precipitación de un sólido de color blanco. El precipitado se filtró a través de un filtro de membrana y se lavó con agua. El secado a presión reducida proporcionó el {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (0,079 g, 41 %). RMN ¹H: 400 MHz, (MeOD) δ: (Mezcla de rotámeros) 8,36 (m, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 7,66-7,84 (m, 3H), 7,35-7,48 (m, 7H), 5,53 (s, 1H), 5,36-5,39 (m, 1H), 5,17 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,14-4,35 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,46-2,60 (m, 3H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,61-1,87 (m, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,13-1,21 (m, 3H), 0,80-0,97 (m, 3H). EM (IEN) m/z 898,24 [M + H]⁺.

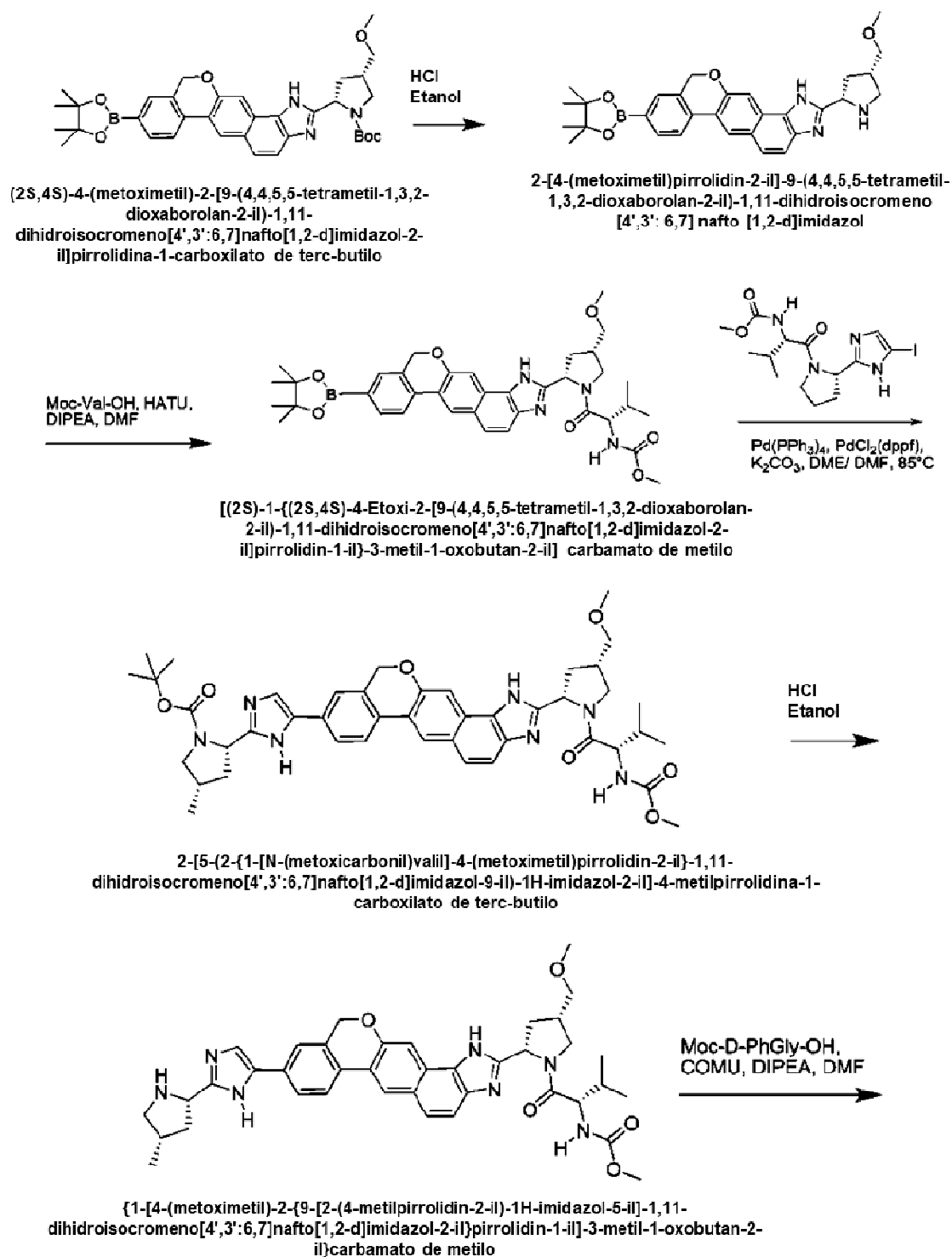
Ejemplo OX

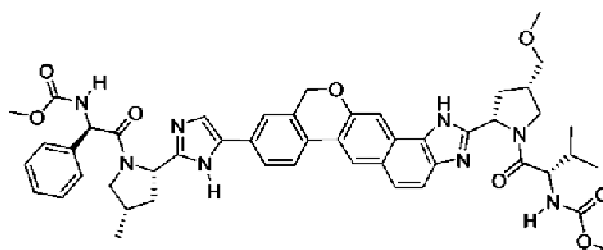


{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una solución de (2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-isoleucil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,075 g, 0,09 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (1,0 ml) y MeOH (0,25 ml) se añadió HCl (en dioxano, 4M, 0,7 ml, 2,8 mmol). La solución se agitó a 40 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró a sequedad a presión reducida. AL intermedio en bruto suspendido en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se añadió ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,020 g, 0,14 mmol), HATU (0,043 g, 0,11 mmol) y DIPEA (0,10 ml, 0,57 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DMF y LiOH acuoso LiOH (2,5 M, 3 gotas) y el CH₂Cl₂ se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (10 % a 58 % MeCN en agua con 0,1 % TFA). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para retirar los compuestos orgánicos volátiles. La adición de bicarbonato de sodio acuoso con agitación dio como resultado la precipitación de un sólido de color blanco. El precipitado se filtró a través de un filtro de membrana y se lavó con agua. El secado a presión reducida proporcionó el {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (0,031 g, 38 %). RMN ¹H: 400 MHz, (MeOD) δ: (Mezcla de rotámeros) 8,34 (m, 1H), 7,91-9,97 (m, 2H), 7,50-7,81 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 2H), 5,17-5,26 (m, 3H), 5,08 (m, 1H), 4,14-4,33 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,51-3,59 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,92-2,10 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,48 (d, 1H), 1,11-1,22 (m, 2H), 0,81-0,98 (m, 12H). EM (IEN) m/z 864,27 [M + H]⁺.

Ejemplo PF





{1-[2-[9-[2-[1-[(metoxicarbonil)amino](fenil)acetil)-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

(2S,4S)-4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se obtuvo como en el ejemplo LQ pero usando ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico en lugar de ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico.

2-[4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7] nafto [1,2-d]imidazol

(2S,4S)-4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (310 mg, 0,507 mmol) se trató con 2 ml de HCl 1,25 N en etanol y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo oscuro que se usó directamente en la siguiente etapa.

[(2S)-1-((2S,4S)-4-Etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il] carbamato de metilo

Una mezcla de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (107 mg, 0,608 mmol), HATU (231 mg, 0,608 mmol) y 6 ml 10 % DIPEA en DMF se preactivó durante 5 minutos, después se añadió a la sal de amina de la etapa anterior y se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. (103 mg)

2-[5-(2-[1-[N-(metoxicarbonil)valil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se obtuvo como en el ejemplo LQ pero usando [(2S)-1-((2S,4S)-4-etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo (103 mg, 0,154 mmol) en lugar de 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y (S)-1-((S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (58 mg, 0,154 mmol) en lugar de (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo. (50,0 mg)

{1-[4-(metoximetil)-2-[9-[2-[4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

2-[5-(2-[1-[N-(metoxicarbonil)valil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,063 mmol) se trató con 2 ml de HCl 1,25 N en etanol y se calentó a 60°C durante 2 h, después se concentró a presión reducida y se secó por bombeo a alto vacío y se usó directamente en la siguiente etapa.

{1-[2-[9-[2-[1-[(Metoxicarbonil)amino](fenil)acetil)-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

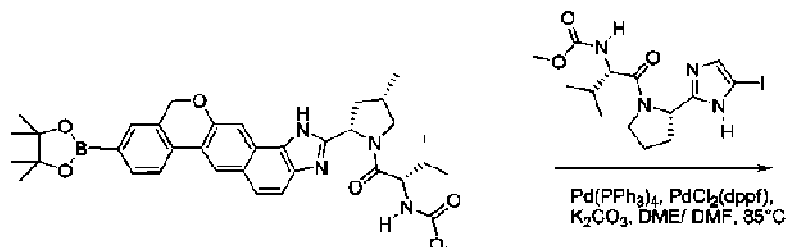
Una mezcla de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (13 mg, 0,063 mmol), COMU (30 mg, 0,069 mmol) en 0,500 ml de DMF y DIPEA (0,033 ml, 0,189 mmol) se dejó preactivar durante 15 minutos antes de añadirse a la sal de amina sólida en bruto procedente de la etapa anterior y se agitó durante una noche. El producto se purificó por HPLC de fase inversa. El producto se convirtió en la base libre por disolución en 2 ml de acetonitrilo:metanol 1:1 y paso a través de un cartucho preparado de un carbonato soportado sobre polímero. La concentración y el secado proporcionaron un polvo de color crema. (23,3 mg).

EM (IEN) m/z 883,8 [M + H]⁺

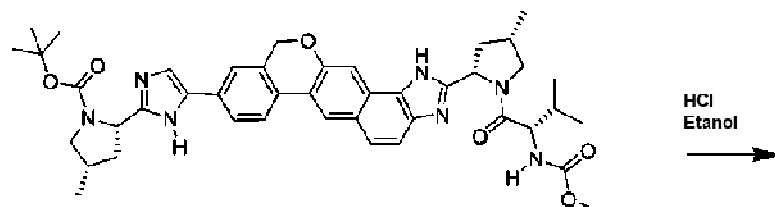
RMN ¹H (CD₃CN) 8,176 (s, 1H), 7,778 (m, 1H), 7,596-7,521 (m, 4H), 7,455-7,347 (m, 6H), 7,218 (s, 1H), 5,482 (s, 1H), 5,310 (m, 1H), 5,192 (m, 1H), 4,999 (c, 2H, *J* = 14 Hz), 4,372 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,279 (m, 1H), 3,800-3,697 (m, 2H), 3,632 (s, 3H), 3,597-3,445 (m, 7H), 3,355 (s, 3H), 2,876 (m, 2H), 2,761 (m, 1H), 2,583 (m, 2H), 2,220 (m, 2H), 1,764 (m, 1H), 1,070 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,020 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 0,898 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz).

5

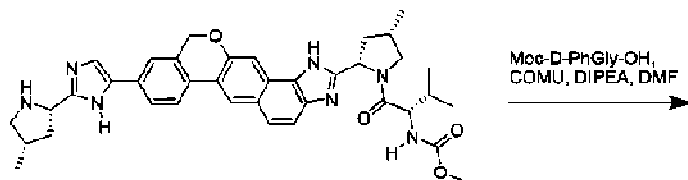
Ejemplo PG



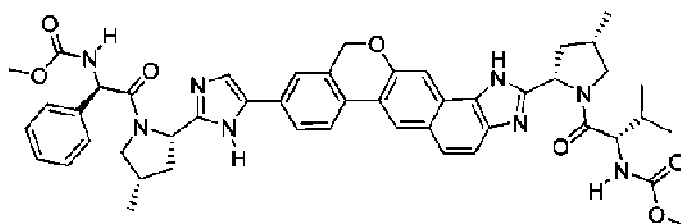
[(2S)-3-metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo



(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



((2S)-3-metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-(9-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo



((1R)-2-((2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo

- 10 **(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

- 15 El compuesto del título se obtuvo como en el ejemplo LQ pero usando [(2S)-3-metil-1-((2S,4S)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-1-oxobutan-

2-il}carbamato de metilo (307 mg, 0,481 mmol) en lugar de 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y (S)-1-((S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (181 mg, 0,481 mmol) en lugar del (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo. (200,8mg)

5

{{(2S)-3-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo

10

(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,262 mmol) se trató con 2 ml de HCl 1,25 N en etanol y se calentó a 60°C durante 2 h, después se concentró a presión reducida y se secó por bombeo a alto vacío y se usó directamente en la siguiente etapa.

15

{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

20

Una mezcla de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (13 mg, 0,063 mmol), COMU (30 mg, 0,069 mmol) en 1,5 ml de DMF se dejó preactivar durante 5 minutos antes de añadirse a una solución de la amina de la sal anterior en 1,5 ml de DMF y DIPEA (0,137 ml, 0,786 mmol) y se agitó durante una noche. El producto se purificó por HPLC de fase inversa. El producto se convirtió en la base libre por disolución en 2 ml de acetonitrilo:metanol 1:1 y paso a través de un cartucho preparado de un carbonato soportado sobre polímero. La concentración y el secado proporcionaron un polvo de color crema. (25,8mg).

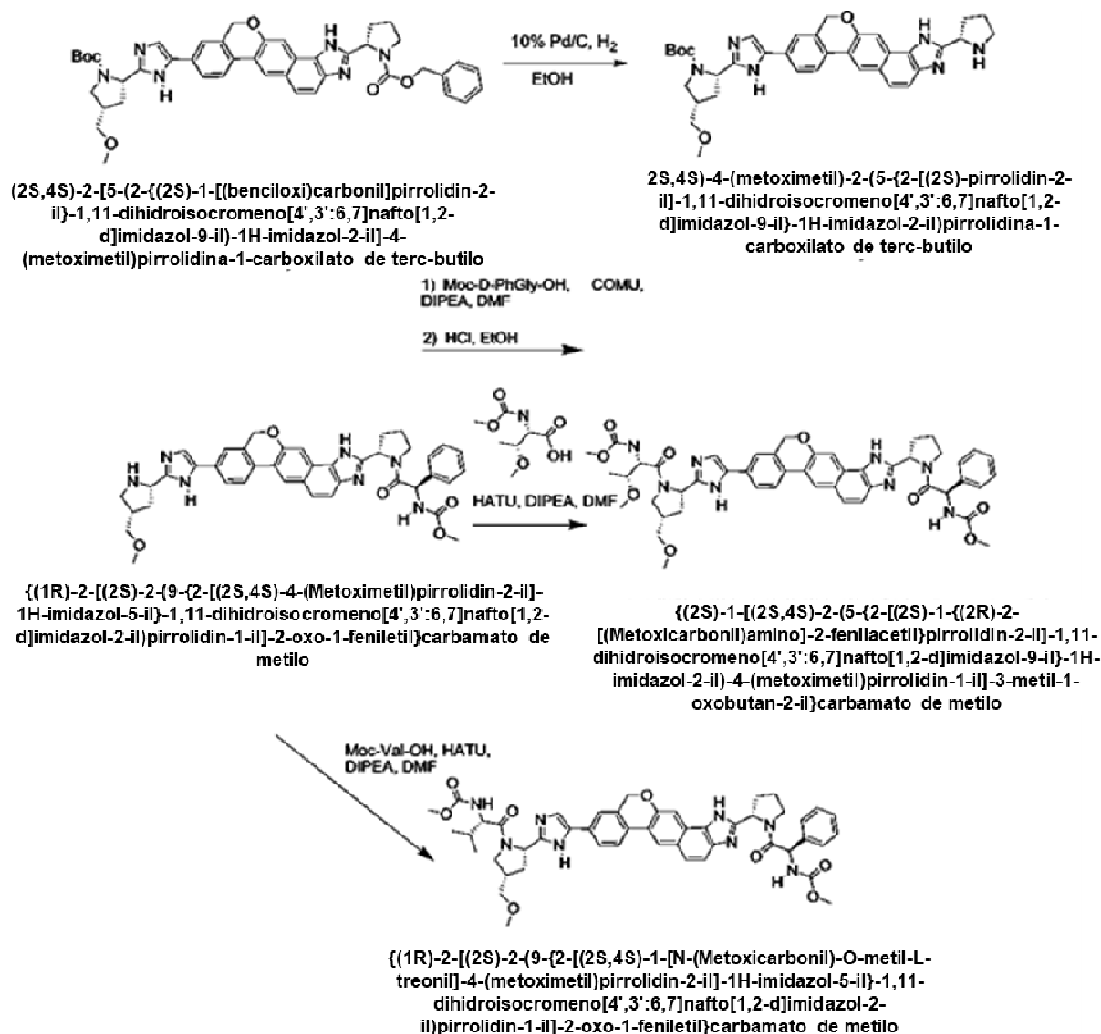
25

EM (IEN) m/z 853,8 $[M + H]^+$.

RMN 1H (CD₃CN) 8,164 (s, 1H), 7,781 (m, 1H), 7,609 (m, 2H), 7,535 (m, 2H), 7,433-7,305 (m, 6H), 7,229 (s, 1H), 5,482 (s, 1H), 5,290 (m, 1H), 5,191 (m, 1H), 4,997 (m, 2H), 4,372 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 4,267 (m, 1H), 3,735-3,445 (m, 10H), 2,573 (m, 4H), 2,197 (m, 2H), 2,017 (m, 1H), 1,760 (m, 1H), 1,204 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,068 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,010 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,887 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

30

Ejemplo PH



5 **(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[(benciloxi)carbonil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

El compuesto del título se obtuvo como en el ejemplo OF (compuesto (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonyl)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo) pero usando ácido (S)-1-(benciloxycarbonil)pirrolidina-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonylamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico en la etapa 6.

10

15 **(2S,4S)-4-(metoximetil)-2-[5-(2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[(benciloxi)carbonil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (724 mg, 0,96 mmol) y 70 mg de Pd 10 %/C en 20 ml de etanol se hidrógeno a 1 atm durante una noche. Se añadió más cantidad de Pd 10 %/C (300 mg) y se añadió una porción de NaHCO₃ sólido y la hidrogenación continuó durante 4 horas. La filtración a través de celite y la concentración del filtrado a presión reducida proporcionó el producto en forma de un sólido de color pardo oscuro, 454 mg. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 65 mg de producto purificado.

20

25 **{(1R)-2-[(2S)-2-(9-(2-[(2S,4S)-4-(Metoximetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo**

Una mezcla de ácido (R)-2-(metoxicarbonylamino)-2-fenilacético (22mg, 0,105mmol), COMU (45 mg, 0,069 mmol) y (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-[5-(2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg, 0,105 mmol) en 1,5 ml de DIPEA al 10 % en DMF se agitó

durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El intermedio en bruto se trató con 8 ml de HCl 1,25 N en etanol a 50°C durante 4h. Se añadió más cantidad de bicarbonato de sodio saturado y la base libre se extrajo en diclorometano. (106mg).

5

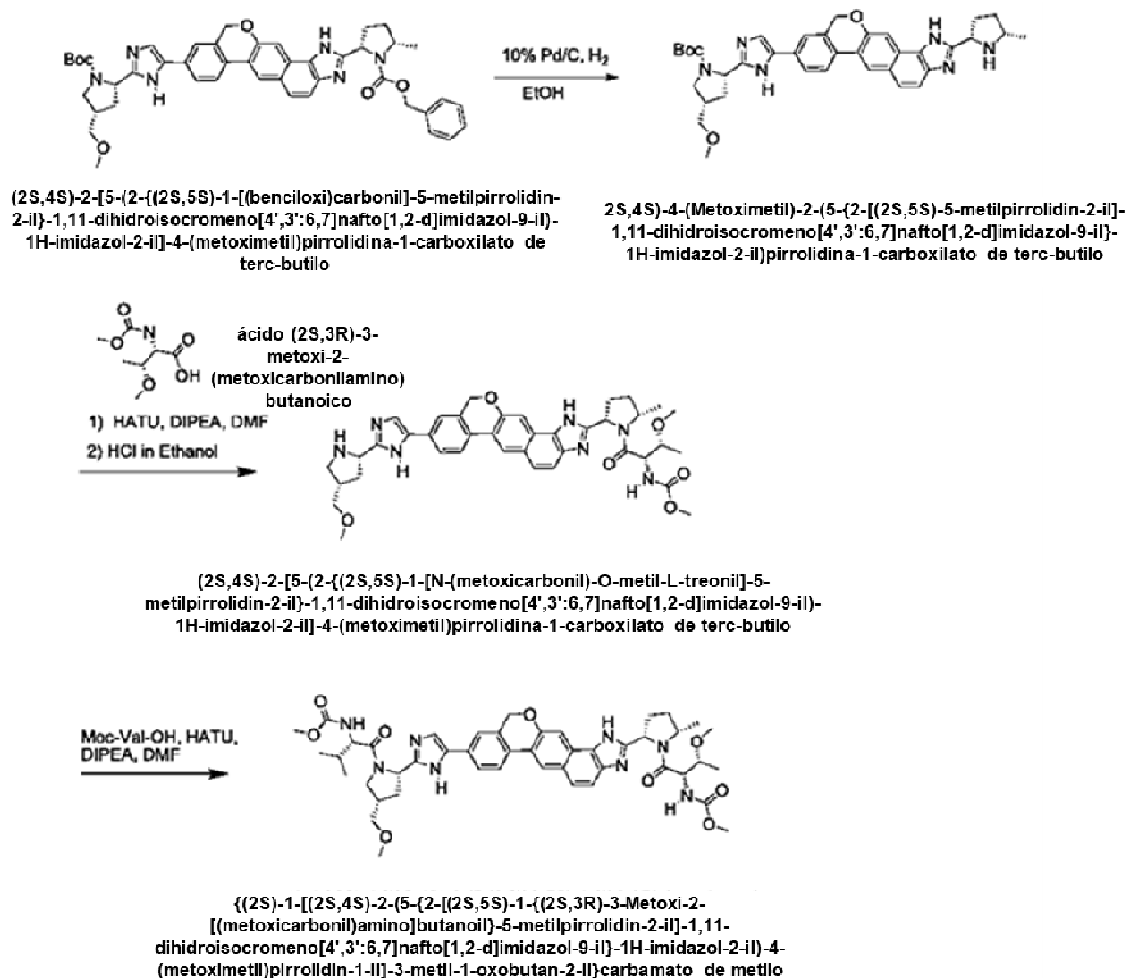
{{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2R)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

- 10 Una mezcla de {{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (55 mg, 0,077 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (14 mg, 0,077 mmol), HATU (32 mg, 0,085 mmol) y 0,4 ml de DIPEA al 10 % en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto se purificó por HPLC de fase inversa. El producto se convirtió en la base libre por disolución en 2 ml de acetonitrilo:metanol 1:1 y paso a través de un cartucho preparado de un carbonato soportado sobre polímero. El eluyente se concentró, se capturó en TFA al 1 % en acetonitrilo:agua 1:1, se congeló, y se liofilizó para dar el producto en forma de una sal de trifluoroacetato. (30,7mg)
- 15 EM (IEN) *m/z* 869,9 [M + H]⁺.

- 20 **{{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo**

- 25 Una mezcla de {{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (51 mg, 0,072 mmol), ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (14 mg, 0,072 mmol), HATU (30mg, 0,079mmol) y 0,4 ml de DIPEA al 10 % en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto se purificó por HPLC de fase inversa. El producto se convirtió en la base libre por disolución en 2 ml de acetonitrilo:metanol 1:1 y paso a través de un cartucho preparado de un carbonato soportado sobre polímero. El eluyente se concentró, se capturó en TFA al 1 % en acetonitrilo:agua 1:1, se congeló, y se liofilizó para dar el producto en forma de una sal de trifluoroacetato. (24mg)
- 30 EM (IEN) *m/z* 885,8 [M + H]⁺;
RMN 1H (CD₃CN) 7,635 (s, 1H), 7,434 (m, 3H), 7,330 (m, 4H), 7,233 (m, 1H), 7,164 (m, 1H), 6,983 (m, 1H), 6,747 (m, 2H), 6,127 (m, 1H), 5,584 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 5,431 (m, 1H), 5,145 (m, 1H), 4,729 (s, 2H), 4,442 (m, 1H), 4,029 (m, 2H), 3,838 (m, 1H), 3,662-3,534 (m, 2H), 3,572 (s, 3H) 3,552 (s, 3H), 3,444-3,310 (m, 3H), 3,240 (s, 3H), 3,225 (s, 3H), 2,618 (m, 1H), 2,464 (m, 1H), 2,304 (m, 1H), 2,129 (m, 1H), 2,041 (m, 1H), 1,899 (m, 2H), 1,107 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz).
- 35

Ejemplo PI



- 5 (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[(benciloxi)carbonil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se obtuvo como en el ejemplo OF (compuesto (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo) pero usando ácido (2S,5S)-1-(benciloxycarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico en lugar de ácido(2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico.

- 15 (2S,4S)-4-(Metoximetil)-2-(5-(2-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[(benciloxi)carbonil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (830 mg, 1,08 mmol) y 100 mg de Pd 10 %/C en 20 ml de etanol se hidrogenó a 1 atm durante una noche. Se añadió más cantidad de Pd 10 %/C (300 mg) y se añadió una porción de NaHCO₃ sólido y la hidrogenación continuó durante 4 horas. La filtración a través de celite y la concentración del filtrado a presión reducida proporcionó el producto en forma de un sólido de color pardo oscuro, 722mg. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 100mg de producto purificado.

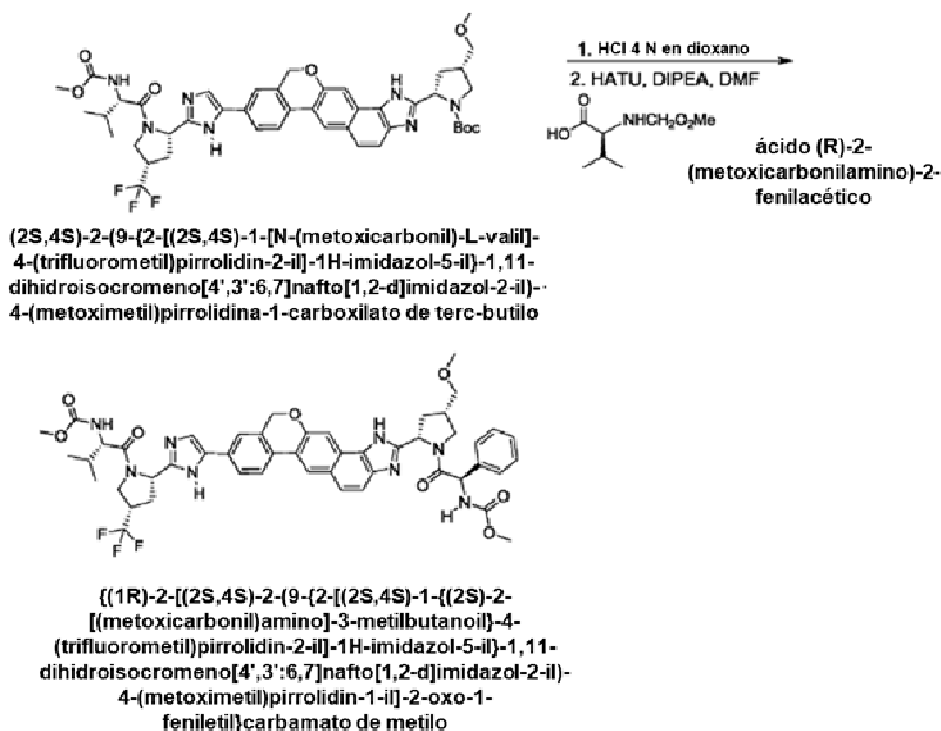
- 25 (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(5-{2-[(2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (101 mg, 0,159 mmol), ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (30mg, 0,159mmol), HATU (61 mg, 0,159 mmol) y 2 ml de DIPEA al 10 % en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió bicarbonato de sodio saturado y el producto se extrajo en diclorometano, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Este producto en bruto se trató con 5 ml de HCl 1,25 N en etanol a 50°C durante 4 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió bicarbonato de sodio saturado y el producto se extrajo en diclorometano, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. (74,6mg)

{{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3R)-3-Metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil}-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Una mezcla de {(2S,3R)-3-metoxi-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (74,6 mg, 0,105 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (18,5mg, 0,105mmol), HATU (44mg, 0,116mmol) y 0,6ml de DIPEA al 10 % en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto se purificó por HPLC de fase inversa. (48,1 mg)
EM (IEN) *m/z* 866,1 [M + H]⁺.

Ejemplo PJ (Referencia)



(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

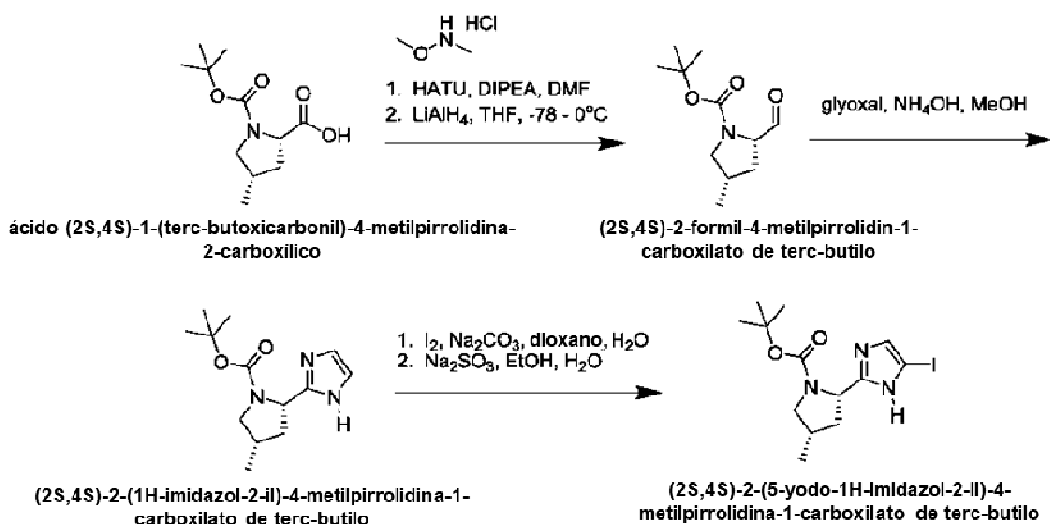
El compuesto del título se preparó como en el ejemplo OF para el compuesto (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, usando ácido (2S,4S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-(trifluorometil)pirrolidina-2-carboxílico ácido en lugar de (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico y ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico.

{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno [4',3':6,7]nafto [1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (<0,412

mmol, en bruto de la etapa anterior) se trató con 6 ml de HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente durante una noche y después a 50°C durante 1 hora. Se añadió dietil éter (20 ml) y el precipitado de sal de clorhidrato se recogió por filtración al vacío. (126 mg, 0,16 mmol). Este material se combinó con ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético (34 mg, 0,16 mmol), COMU (70 mg, 0,16 mmol) y 1,6 ml de DIPEA al 10 % en DMF. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se añadió gota a gota en 25 ml de bicarbonato sódico saturado, con agitación y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con 2 ml de agua. El producto se purificó, después se volvió a purificar por HPLC de fase inversa. (3,5mg).
EM (IEN) m/z 938,1 $[M + H]^+$.

10 Ejemplo PK



(2S,4S)-2-formil-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una mezcla de ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico (5,2 g, 22,7 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,4 g, 24,9 mmol), HATU (10,4 g, 27,2 mmol) y DIPEA (9,5 ml, 54,5 mmol) en 114 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato saturado y agua, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. A continuación, se disolvió en éter dietílico (100 ml) y se lavó con agua para retirar el DMF residual, se secó, se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo pálido (5,30 g, 19,5 mmol) de (2S,4S)-2-(metoxi(metil)carbamoil)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.

(2S,4S)-2-(Metoxi(metil)carbamoil)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,30 g, 19,5 mmol) se disolvió en 120 ml de THF, se enfrió a -78°C y se trató con hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 19,5 ml, 19,5 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición. Después de 1 hora, la mezcla se llevó a 0°C y se mantuvo a dicha temperatura durante 2 horas, después se inactivó mediante la adición gota a gota de 50 ml de una solución de 3,0 g de KHSO₄ en agua, se retiró del baño de hielo, y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El producto se extrajo con tres porciones de 75 ml de acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el (2S,4S)-2-formil-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto. (4,89 g)

(2S,4S)-2-(1H-imidazol-2-yl)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

A una solución de (2S,4S)-2-formil-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,89 g, 22,9 mmol), hidróxido de amonio (17 ml) y agua (17 ml) se añadió, gota a gota, glyoxal (40 % en agua, 14,6 ml, 128 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió bicarbonato sódico saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con cuatro porciones de 75 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró, y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar un total de 3,76 g de producto.

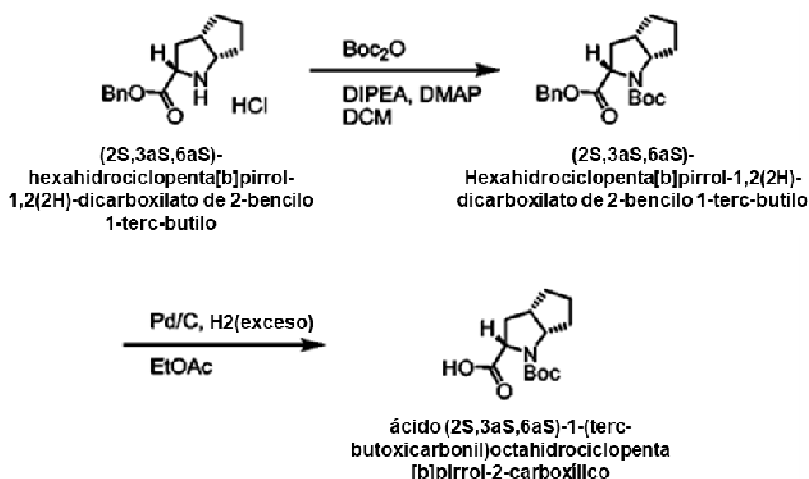
(2S,4S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-yl)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una mezcla de (2S,4S)-2-(1H-imidazol-2-yl)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato (1,0 g, 3,97 mmol), yodo (2,22 g, 8,75 mmol) y carbonato sódico (1,3 g, 12,31 mmol) en 20 ml de dioxano y 13,25 ml de agua se cubrió con una hoja y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se trató con tiosulfato de sodio al 10 % (5 ml) y se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se lavó con salmuera, y después la fase acuosa

se volvió a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar (2S,4S)-2-(4,5-diyodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (2,25 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 5 Una solución de (2S,4S)-2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,25 g, 4,4 mmol) en 18 ml de etanol y 18 ml de agua se trató con sulfito sódico (5,59 g, 44,4 mmol) y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, secó con sulfato sódico, se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 766 mg (2S,4S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Ejemplo PL (Referencia)



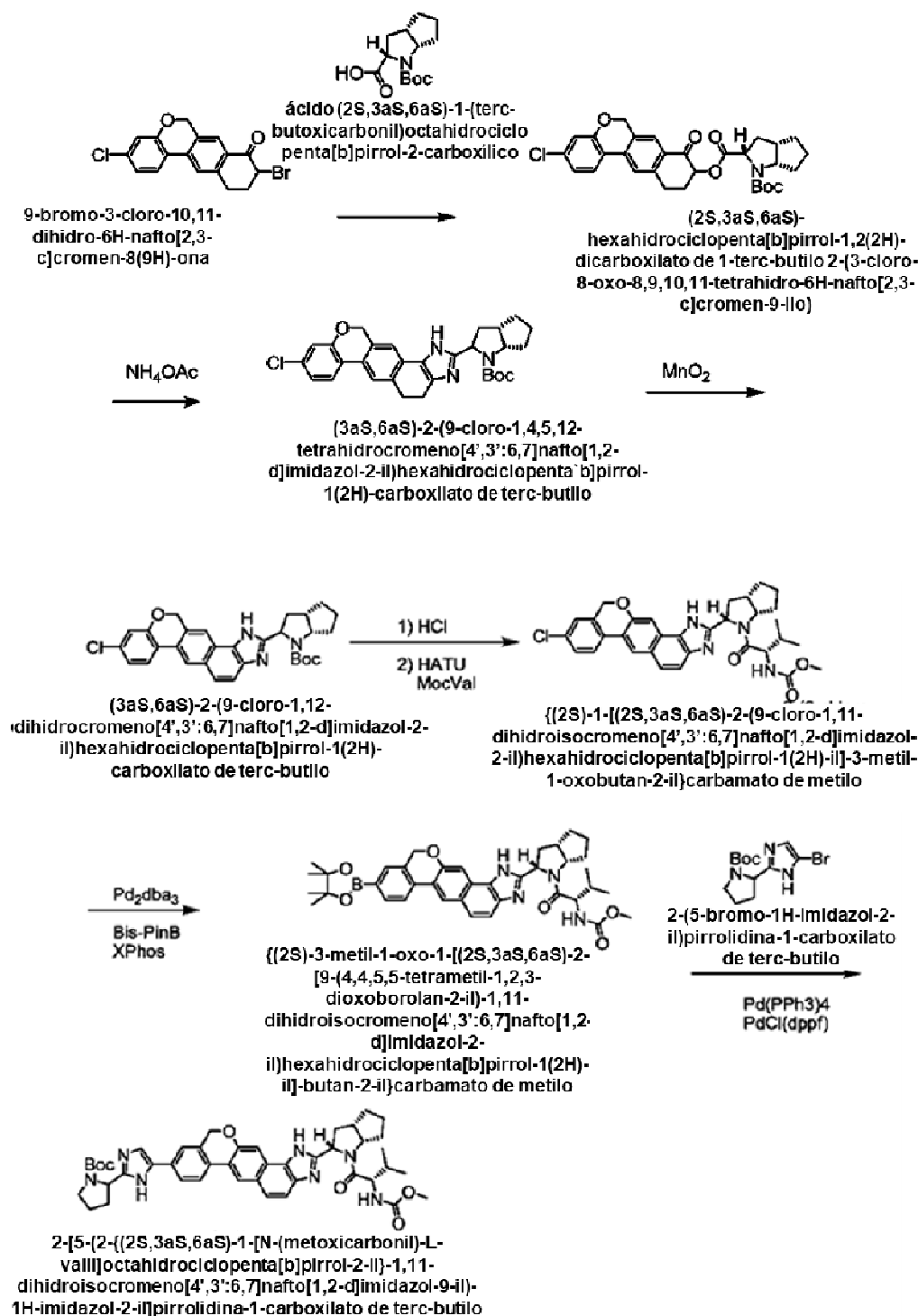
- 15 **(2S,3aS,6aS)-Hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de 2-bencilo 1-*terc*-butilo**

A una solución comercial de (2S,3aS,6aS)-hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de 2-bencilo 1-*tert*-butilo (4,70 g, 16,68 mmol) en cloruro de metileno (42 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,28 g, 33,36 mmol) N,N-diisopropiletilamina (5,82 ml, 33,36 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,20 g, 1,67 mmol). La solución se agitó bajo el aire durante 16 horas. Tras completarse, la reacción se concentró al vacío, se diluyó en acetato de etilo, y se lavó con HCl 1 N. Las capas acuosas se volvieron a extraer dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo 5-40 % en hexanos) para proporcionar (2S,3aS,6aS)-hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de 2-bencilo 1-*tert*-butilo que se usó sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z* 368,47 [M+Na]⁺.

Ácido (2S,3aS,6aS)-1-(terc-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico

- 30 A un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con una barrita agitadora y (2S,3aS,6aS)-hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de 2-bencilo 1-*terc*-butilo (5,76 g, 16,68 mmol) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (1,77 g). Se vertió etanol sobre la mezcla y la mezcla de reacción se evacuó y se lavó abundantemente con hidrógeno gas tres veces. La suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. Tras completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar ácido (2S,3aS,6aS)-1-(*terc*-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico (4,45 g, >99 %). EM (IEN) *m/z* 256,21 [M + H]⁺.

Ejemplo PM (Referencia)



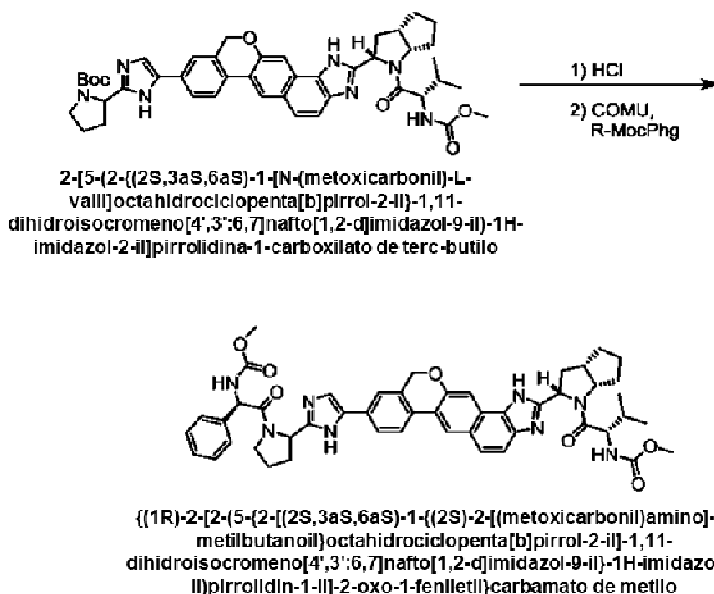
5

2-[5-(2-[(2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo sustituyendo ácido (2S,3aS,6aS)-1-(terc-butoxycarbonil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico por la alquilación inicial de la 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-8(9H)-ona. Las reacciones de la síntesis de 2-[5-(2-

{{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il}pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo proporcionó rendimientos de producto similares a los de la síntesis de (2R)-2-[5-(2-{{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il}pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (IEN) m/z 774,1 [M+H]⁺.

Ejemplo PN (Referencia)



10

{{(1R)-2-[2-(5-(2-{{(2S,3aS,6aS)-1-{{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

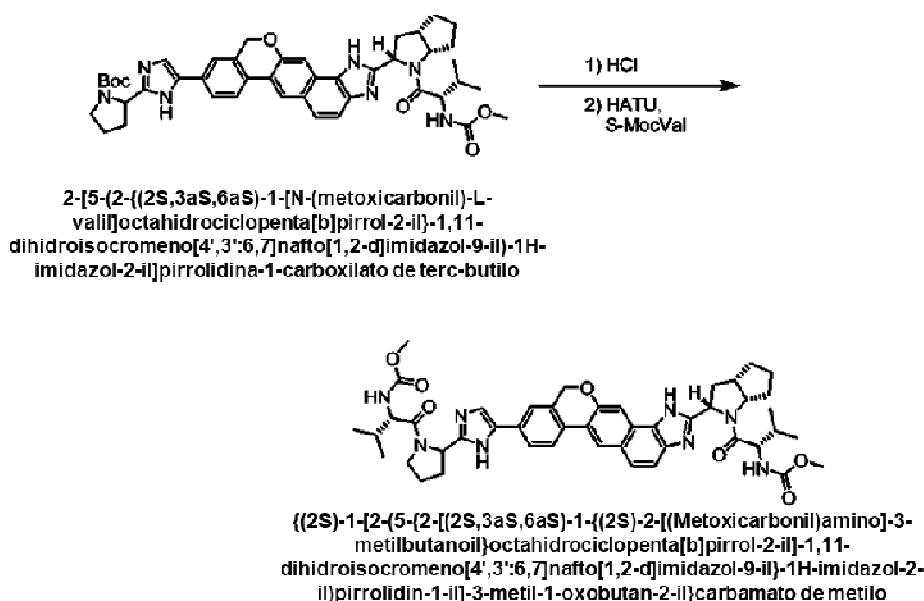
15 A una solución de 2-[5-(2-{{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il}pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,128 g, 0,165 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (1,6 ml) y MeOH (0,33 ml) se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 1,24 ml, 4,9 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y se concentró a sequedad.

20 El intermedio se disolvió en CH₂Cl₂ (1,6 ml). A continuación se añadieron a la reacción ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (0,052 g, 0,25 mmol) y DIPEA (0,087 ml, 0,496 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C (temperatura externa, baño de MeCN/CO₂(s)). A continuación se añadió a la reacción COMU (0,113 g, 0,265 mmol) y la solución se dejó calentar a 0 °C durante 1,5 h. Tras la finalización según la CLEM, la solución se diluyó con DMF y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, MeCN 10-47 % en H₂O con 0,1 % TFA) y las fracciones deseadas se combinaron. La solución se concentró hasta que permaneció la capa acuosa, y se añadió lentamente bicarbonato (sat.) hasta que la solución se volvió básica. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar

25 {{(1R)-2-[2-(5-(2-{{(2S,3aS,6aS)-1-{{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (0,068 g, 48 %).

30 EM (IEN) m/z 865,7 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cd₃od) δ 8,44 - 8,30 (m, 1H), 8,02 - 7,82 (m, 2H), 7,81- 7,58 (m, 4H), 7,50 - 7,11 (m, 6H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 5,72 - 5,45 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,34-5,28 (m, 1H), 5,22 (s, 3H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,03 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 3,66 (d, 4H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,88 - 2,83 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 4H), 2,11- 2,00 (m, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,77 - 1,72 (m, 1H), 1,31-1,04 (m, 3H), 0,93 (d, 6H).

Ejemplo PO

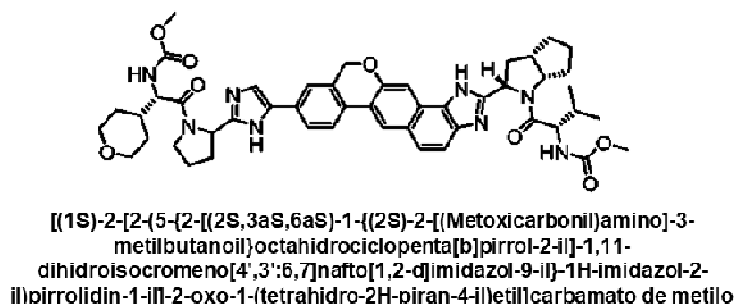


((2S)-1-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(Metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo

A una solución de 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,030 g, 0,039 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (0,39 ml) y MeOH (0,078 ml) se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 0,29 ml, 1,16 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y se concentró a sequedad.

El intermedio se disolvió en CH₂Cl₂ (0,39 ml). A continuación se añadieron a la solución ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,007 g, 0,043 mmol) y DIPEA (0,020 ml, 0,116 mmol). Se añadió HATU (0,018 g, 0,047 mmol) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente. Tras completarse, la solución se diluyó con DMF y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, MeCN 10-47 % en H₂O con 0,1 % TFA) y las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar ((2S)-1-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (0,010 g, 31 %). EM (IEN) *m/z* 832,2 [M+H]⁺.

Ejemplo PP (Referencia)



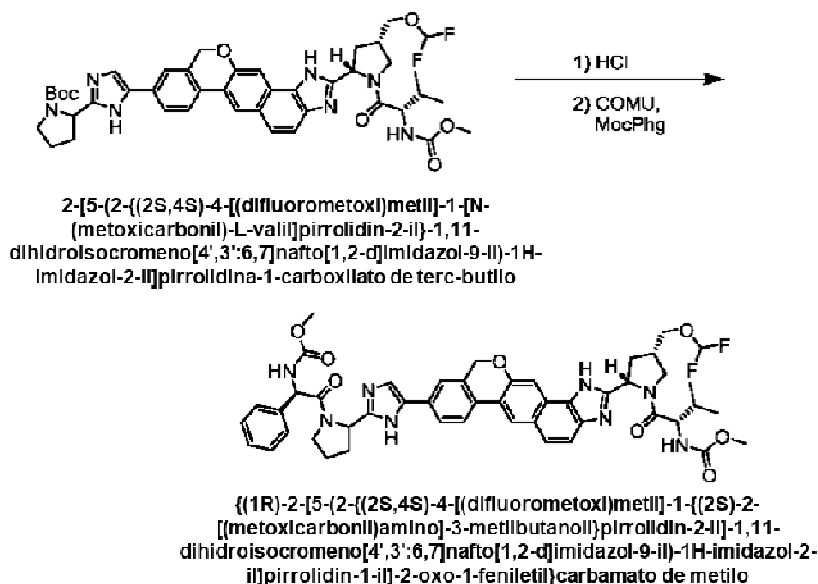
((1S)-2-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(Metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]carbamato de metilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga al ((2S)-1-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo, sustituyendo el ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético por el ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico para dar ((1S)-2-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-

piran-4-il)etil]carbamato de metilo (0,039, 56 %). EM (IEN) m/z 874,34 $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cd_3od) δ 8,58 (s, 2H), 8,26 - 8,08 (m, 2H), 7,96 - 7,75 (m, 4H), 7,65 - 7,54 (m, 5H), 5,36 - 5,11 (m, 4H), 4,34 - 4,04 (m, 4H), 3,97 - 3,79 (m, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 2,68 - 2,47 (m, 4H), 2,32 - 2,02 (m, 7H), 1,95 - 1,82 (m, 3H), 1,77 - 1,54 (m, 4H), 1,49 - 1,24 (m, 5H), 1,10 - 0,99 (m, 3H), 0,92 - 0,85 (m, 4H).

5

Ejemplo PQ (Referencia)

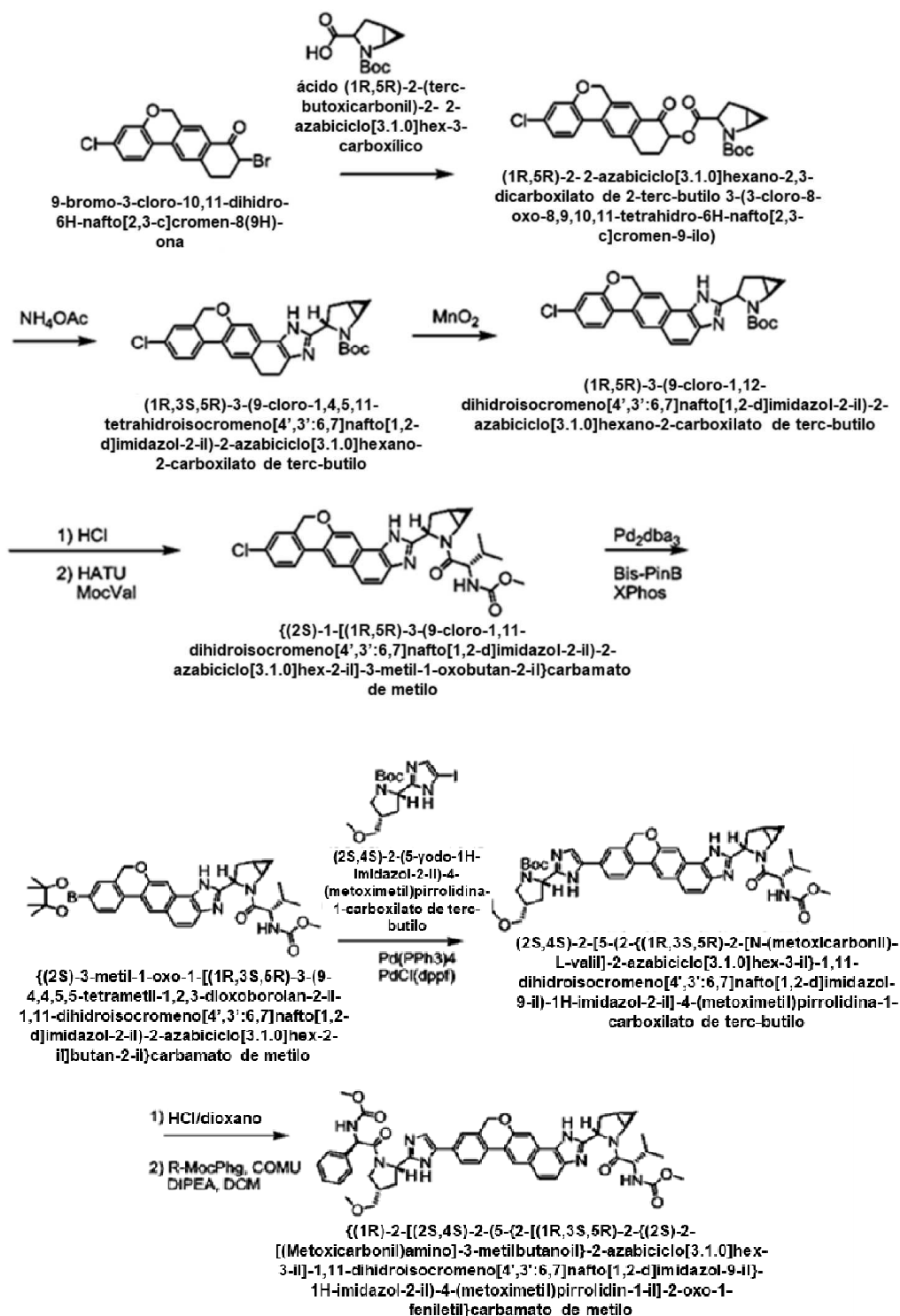


- 10 **2-[5-(2-((2S,4S)-4-((difluorometoxi)metil)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Este compuesto se preparó de una manera análoga al 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo sustituyendo el ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-2-carboxílico por la alquilación inicial de 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-8(9H)-ona. Las reacciones de la síntesis de 2-[5-(2-((2S,4S)-4-((difluorometoxi)metil)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo proporcionaron rendimientos de producto similares a los de la síntesis de 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (IEN) m/z 815,04 $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cd_3od) δ 8,58 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,46 (t, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,39 - 5,36 (m, 1H), 5,31 - 5,28 (m, 2H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,13-4,02 (m, 3H), 3,75 - 3,62 (m, 7H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,18 - 3,11 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,23 - 2,09 (m, 3H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 0,87 (dd, 6H).

25

Ejemplo PR



(2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga al (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidina-2-il)-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo sustituyendo ácido (1R,5R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico por la alquilación inicial de 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-8(9H)-ona, y sustituyendo (2S,4S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-

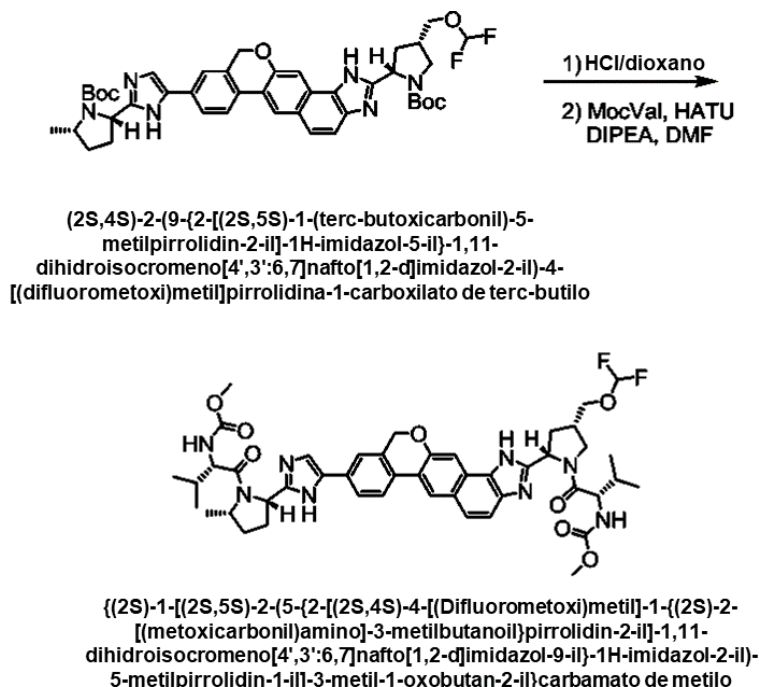
4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo por el acoplamiento de Suzuki-Miyara. Las reacciones de la síntesis de (2S,4S)-2-[5-(2-((1R,3S,5R)-2-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo proporcionaron rendimientos de producto similares a los de la síntesis de (2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-3,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (IEN) m/z 791,0 [M + H]⁺.

{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[(2S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

A una solución de (2S,4S)-2-[5-(2-((1R,3S,5R)-2-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,060 g, 0,076 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (0,76 ml) y MeOH (0,15 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,570 ml, 2,28 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró a sequedad.

El intermedio se disolvió en CH₂Cl₂ (0,76 ml). A continuación se añadieron a la reacción ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (0,024 g, 0,114 mmol) y DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C (temperatura externa, baño de MeCN/CO₂(s)). A continuación se añadió a la reacción COMU (0,052 g, 0,122 mmol) y la solución se dejó calentar a 0 °C durante 1,5 h. Tras la finalización según la CLEM, la solución se diluyó con DMF y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, 10-45 % de MeCN en H₂O con 0,1 % TFA) y se liofilizó para proporcionar {{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo (0,028 g, 42 %). EM (IEN) m/z 881,8 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cd₃od) δ 8,45 - 8,33 (m, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,91 - 7,75 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 - 7,34 (m, 6H), 7,09 - 6,91 (m, 2H), 5,62 - 5,38 (m, 2H), 5,29 (t, 1H), 5,24 - 5,09 (m, 3H), 4,61 (d, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,69 - 3,56 (m, 6H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,63 - 2,50 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 3H), 1,19 - 1,10 (m, 1H), 1,03 - 0,78 (m, 7H).

Ejemplo PS



(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-(*terc*-butoxycarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-[(difluorometoxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga al (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo sustituyendo el ácido (2S,5S)-1-(*terc*-butoxycarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico por la alquilación inicial de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-

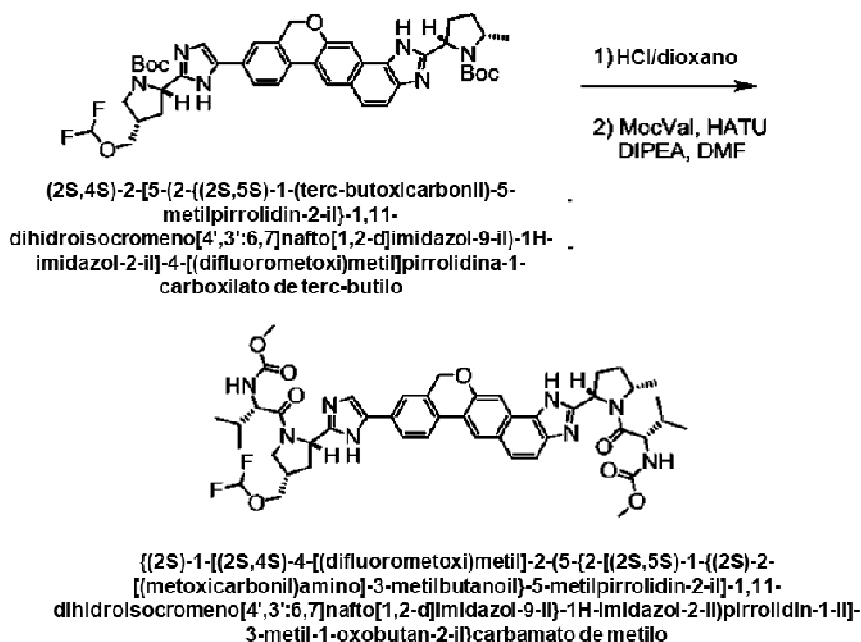
8(9H)-ona, y sustituyendo el ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-2-carboxílico por la otra alquilación de la secuencia. Las reacciones de la síntesis de (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo proporcionaron rendimientos de producto similares a los de la síntesis de (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z 772,03 [M + H]⁺.

{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una solución de (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,081 g, 0.105 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (1,05 ml) y MeOH (0,210 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,788 ml, 3,15 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró a sequedad.

El intermedio se disolvió en CH₂Cl₂ (1,05 ml). A continuación se añadieron a la solución ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,040 g, 0,231 mmol) y DIPEA (0,055 ml, 0,315 mmol). Se añadió HATU (0,176 g, 0,462 mmol) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente. Tras completarse, la solución se diluyó con DMF y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, MeCN 10-45 % en H₂O con 0,1 % TFA) y las fracciones deseadas se combinaron. La solución se concentró hasta que permaneció la capa acuosa, y se añadió lentamente bicarbonato (sat.) hasta que la solución se volvió básica. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (0,025 g, 27 %). EM (IEN) m/z 886,1 [M + H]⁺. RMN 1H (400 MHz, cd₃od) δ 8,49 - 8,25 (m, 2H), 8,08 - 7,82 (m, 2H), 7,79 - 7,27 (m, 5H), 6,45 (t, 1H), 5,36 - 5,26 (m, 1H), 5,22 - 5,07 (m, 3H), 4,78 - 4,49 (m, 2H), 4,45 - 4,19 (m, 3H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,69 - 2,49 (m, 2H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 2,23 - 2,10 (m, 2H), 2,07 - 1,87 (m, 3H), 1,51 (d, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 1,17 - 0,76 (m, 12H).

Ejemplo PT



{(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga al (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo sustituyendo el ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-

((difluorometoxi)metil)pirrolidina-2-carboxílico por la alquilación inicial de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, y sustituyendo el ácido (2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico por la otra alquilación de la secuencia. Las reacciones de la síntesis de (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-[(difluorometoxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo proporcionaron rendimientos de producto similares a los de la síntesis de (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z 772,31 [M + H]⁺.

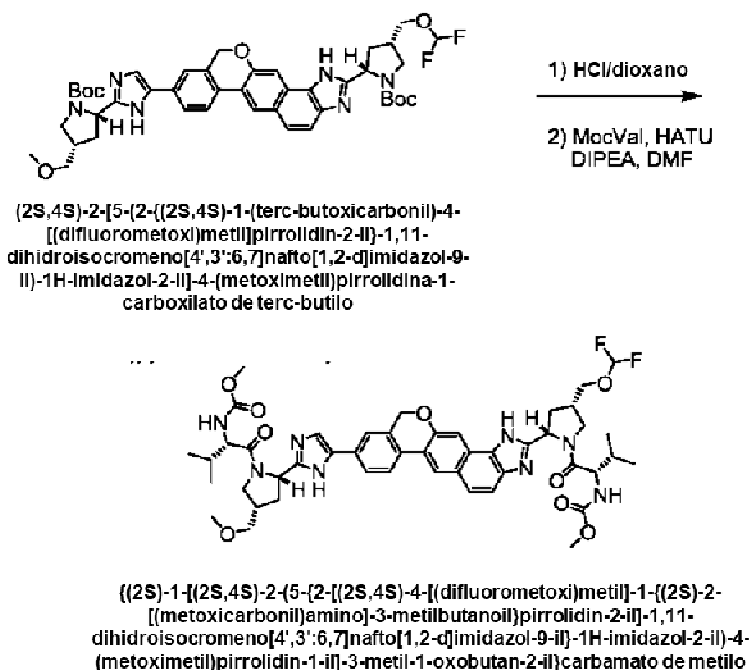
{(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-[(difluorometoxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,057 g, 0,074 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (0,739 ml) y MeOH (0,148 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano,

0,555 ml, 2,218 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró a sequedad.

El intermedio se disolvió en CH₂Cl₂ (0,739 ml). A continuación se añadieron a la solución ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,028 g, 0,163 mmol) y DIPEA (0,039 ml, 0,222 mmol). Se añadió HATU (0,124 g, 0,325 mmol) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente. Tras completarse, la solución se diluyó con DMF y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, 10-46 % de MeCN en H₂O con 0,1 % TFA) y las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar {(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (0,011 g, 17 %). EM (IEN) m/z 886,1 [M + H]⁺. RMN 1H (400 MHz, cd₃od) δ 8,67 - 8,51 (m, 1H), 8,26 - 8,11 (m, 1H), 8,04 - 7,75 (m, 3H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 6,43 (t, 1H), 5,41 - 5,15 (m, 4H), 4,48 - 3,90 (m, 6H), 3,82 (s, 1H), 3,71 - 3,57 (m, 5H), 3,53 - 3,43 (m, 1H), 3,20 - 3,01 (m, 2H), 2,92 - 2,63 (m, 3H), 2,60 - 2,25 (m, 4H), 2,15 - 1,86 (m, 4H), 1,57 (d, 3H), 1,24 (d, 2H), 1,07 (dd, 2H), 0,98 - 0,77 (m, 9H).

Ejemplo PU



(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[(difluorometoxi)metil]pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga al (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo sustituyendo el ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-

(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico por la alquilación inicial de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, y sustituyendo el ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-2-carboxílico por la otra alquilación de la secuencia. Las reacciones de la síntesis de

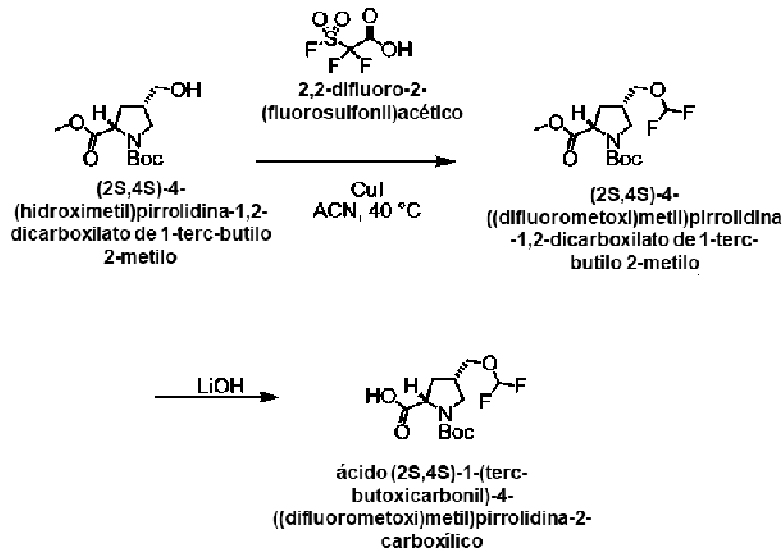
(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo proporcionaron rendimientos de producto similares a los de la síntesis de (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (IEN) m/z 801,1 [M + H]⁺.

{{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(2S,4S)-4-((difluorometoxi)metil)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo

A (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,092 g, 0,115 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (1,15 ml) y MeOH (0,230 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,862 ml, 3,446 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró a sequedad.

El intermedio se disolvió en CH₂Cl₂ (1,149 ml). A continuación se añadieron a la solución ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,044 g, 0,253 mmol) y DIPEA (0,060 ml, 0,345 mmol). Se añadió HATU (0,192 g, 0,505 mmol) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente. Tras completarse, la solución se diluyó con DMF y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, MeCN 10-45 % en H₂O con 0,1 % TFA) y las fracciones deseadas se combinaron. La solución se concentró hasta que permaneció la capa acuosa, y se añadió lentamente bicarbonato (sat.) hasta que la solución se volvió básica. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar {{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(2S,4S)-4-((difluorometoxi)metil)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (0,042 g, 40 %). EM (IEN) m/z 916,30 [M + H]⁺. RMN 1H (400 MHz, cd₃od) δ 8,55 - 8,25 (m, 1H), 8,15 - 7,85 (m, 2H), 7,83 - 7,26 (m, 5H), 6,44 (t, 1H), 5,37 - 5,02 (m, 4H), 4,47 - 4,35 (m, 1H), 4,33 - 4,18 (m, 3H), 4,15 - 3,90 (m, 3H), 3,81 - 3,45 (m, 11H), 3,39 (s, 3H), 2,90 - 2,27 (m, 5H), 2,22 - 1,92 (m, 4H), 1,12 - 0,73 (m, 13H).

Ejemplo PX (Referencia)



(2S,4S)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo

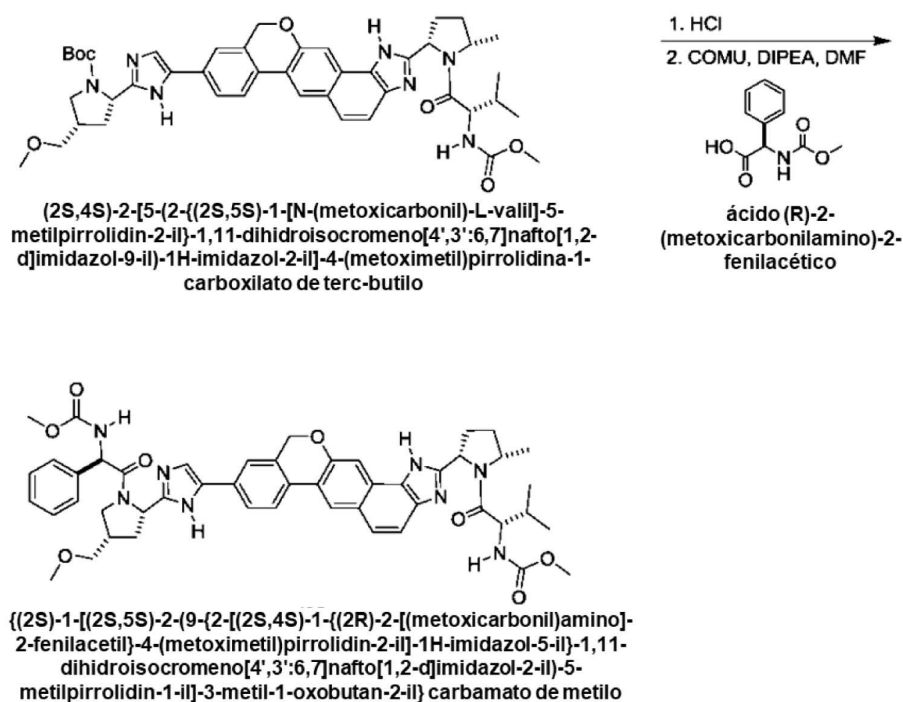
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con (2S,4S)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo (3,33 g, 12,84 mmol), CuI (0,489 g, 2,56 mmol) y acetonitrilo anhidro (57,1 ml). La reacción se calentó a 45 °C (ext., baño de aceite). Se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (2,655 ml, 25,68 mmol) a 45 °C durante 30 minutos mediante una bomba de jeringa. La reacción se calentó durante 30 minutos. Tras la finalización según se controla por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo en bruto se diluyó en EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico (ac.). La capa de bicarbonato se volvió a extraer con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con

sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (10 a 40 % de EtOAc en Hexanos) para proporcionar (2S,4S)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo (2,41 g, 61 %). EM (IEN) m/z 210,21 $[M+H-Boc]^+$.

5 ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-2-carboxílico

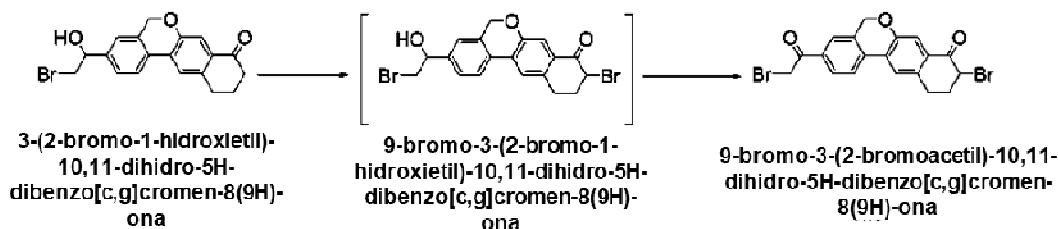
A una solución de (2S,4S)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo (2,41 g, 7,79 mmol) en una mezcla de THF (39 ml) y MeOH (15,6 ml) se añadió LiOH (solución acuosa 2,5 M, 15,6 ml, 38,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse según TLC, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso (1 N). El producto deseado se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-2-carboxílico (2,4 g, 99 %). EM (IEN) m/z 294,96 $[M - H]^-$. RMN 1H : 400 MHz, (acetona- d_6) δ (mezcla de rotámeros): 6,50 (t, 1H), 4,36-4,17 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 1H), 2,72-2,41 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo PY (Referencia)



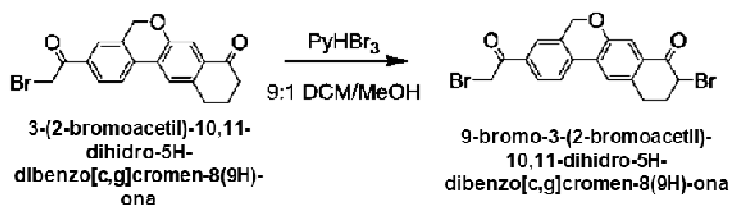
20 {(2S)-1-[(2S,5S)-2-{9-[2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo

Una solución de (2S,4S)-2-[5-{2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,19 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (3 ml) se agitó durante una noche después se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DMF (2 ml). A esta solución se añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (52 mg, 0,25 mmol) y COMU (90 mg, 0,21 mmol). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (0,099 ml, 0,57 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (0,200 ml) y se purificó mediante HPLC. Después de la liofilización, la sal de TFA se disolvió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Después, la base libre se disolvió en MeCN/ H_2O y se liofilizó para proporcionar {(2S)-1-[(2S,5S)-2-{9-[2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo (65 mg, 39 %). CLEM-IEN $^+$: calculado para $C_{49}H_{54}N_8O_8$: 882,4; observado $[M+1]^+$: 884,1. Picos diagnósticos en RMN 1H RMN (CD_3OD): 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91-7,01 (m, 10H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

Ejemplo PY-1 (Referencia)**5 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona**

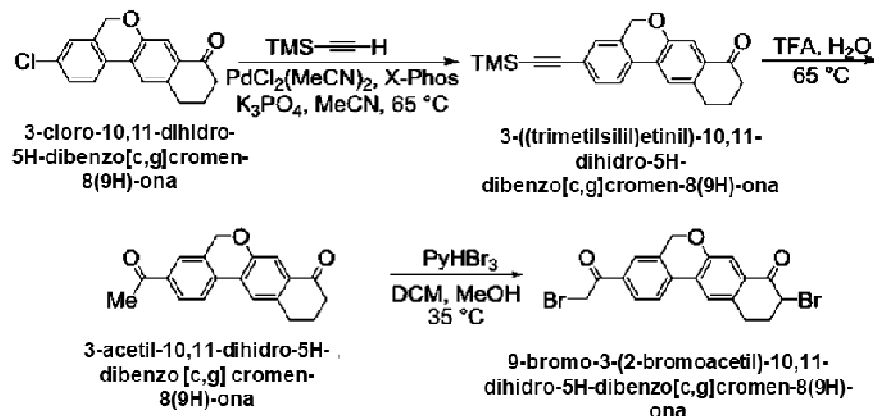
A 3-(2-bromo-1-hidroxiethyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (20,3 g, 54,4 mmol) en DCM (365 ml) se añadieron MeOH (22 ml) y tribromuro piridinio (18,24 g, 57,0 mmol). Después de 2 h, se añadió agua (100 ml) y después de agitarse brevemente, las capas se dividieron y se recogió la capa orgánica inferior. Después, la capa orgánica se lavó con HCl 1 M (100 ml) y se recogió la capa orgánica inferior que contenía 9-bromo-3-(2-bromo-1-hidroxiethyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona. 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 2H), C-OH no observado.

A 9-bromo-3-(2-bromo-1-hidroxiethyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (aprox. 54,4 mmol) en DCM (365 ml) se le añadieron bicarbonato sódico (5,45 g), bromuro sódico (6,14 g), TEMPO (16,55 mg) y agua (60 ml). La solución se enfrió entre 0-5 °C y se añadió un sistema de blanqueo al 6 % (91,5 ml). Después de 1 h, se añadió alcohol isopropílico (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Se detuvo la agitación, las capas se separaron y la capa orgánica inferior se recogió y se concentró, retirando aproximadamente 345 g del disolvente. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 50 ml de agua y después con 50 ml de DCM (pre-enfriado a 5 °C). Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío para obtener 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (18,6 g, rendimiento del 76 %). 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H); 100 MHz RMN ¹³C (CDCl₃) δ 190,4, 189,6, 154,2, 136,6, 134,1, 133,9, 132,9, 131,8, 129,3, 127,2, 125,6, 124,2, 123,3, 117,0, 68,1, 49,9, 31,8, 30,4, 25,5.

Ejemplo PY-2 (Referencia)**9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona**

Una mezcla de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (2,58 g, 6,95 mmol), tribromuro de piridinio (2,56 g, 8,0 mmol), diclorometano (22 ml) y metanol (2,5 ml) se agitó a aproximadamente 20 °C durante 3 horas para obtener una suspensión. El producto precipitado se filtró, se lavó con diclorometano (10 ml) y se secó en un horno de vacío al 40 °C para dar 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (2,62 g, rendimiento del 84 %). 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H).

Ejemplo PY-3 (Referencia)



5 3-((trimetilsilil)etnil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

Un matraz de 300 ml equipado con un agitador de cabeza y un condensador de reflujo en una atmósfera de nitrógeno, se cargó con 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (10,0 g, 35,12 mmol), fosfato tripotásico anhidro en polvo (22,4 g, 105,4 mmol), XPhos (1,34 g, 2,81 mmol) y PdCl₂(MeCN)₂ (364 mg, 1,40 mmol). Se añadió acetonitrilo (140 ml) seguido de TMSacetileno (18 ml, 141 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C. Después de 6 h, la reacción se consideró finalizada y la mezcla se enfrió a 20 °C. La mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró a aproximadamente 150 ml a presión reducida y se extrajo con heptano (50 ml, 3x100 ml). Se añadió *N*-Acetil cisteína (15 g) a la fase de acetonitrilo, y la mezcla se agitó durante 5 h a 45 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un embudo sinterizado, y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró a aproximadamente 120 ml a presión reducida. Se añadió agua (120 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos a 45 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado para proporcionar 3-((trimetilsilil)etnil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (4,07 g, rendimiento del 33,4 %) en forma de un sólido de color amarillo: 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 0,26 (s, 9H).

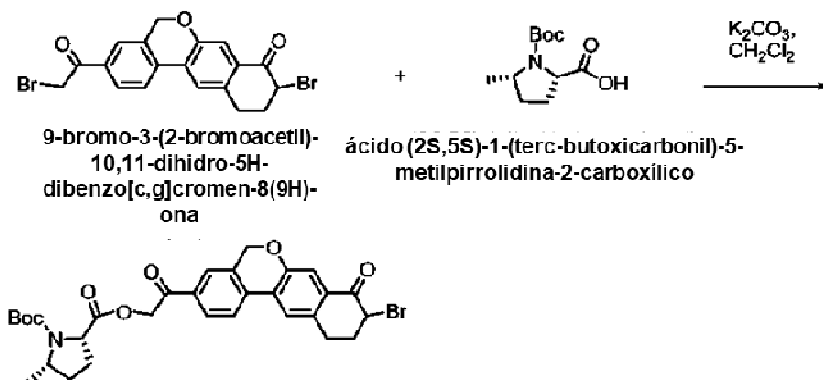
3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [c,g] cromen-8(9H)-ona

Un vial con barra de agitación de 20 ml se cargó con 3-((trimetilsilil)etnil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (850 mg, 2,44 mmol) y ácido fórmico (9,8 ml). La solución se calentó a 65 °C. Después de 3 h, la reacción se consideró finalizada. La mezcla se concentró a presión reducida; el residuo resultante se recogió en CH₂Cl₂ y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 25 g preempaquetado. El producto se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 80 g rellena previamente con un disolvente gradiente de EtOAc del 5 % al 85 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (616 mg, 86 %): 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 2H).

35 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

Un vial con una barra de agitación de 20 ml se cargó con 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (100 mg, 0,366 mmol), 9:1 CH₂Cl₂/MeOH (3,4 ml) y tribromuro de piridinio (246 mg, 0,769 mmol). La solución se calentó a 35 °C. Después de 30 minutos, la reacción se consideró finalizada. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (20 ml), NaHCO₃ acuoso al 2 % (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando como resultado 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (68 mg, 41 %): 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,59 - 2,46 (m, 2H).

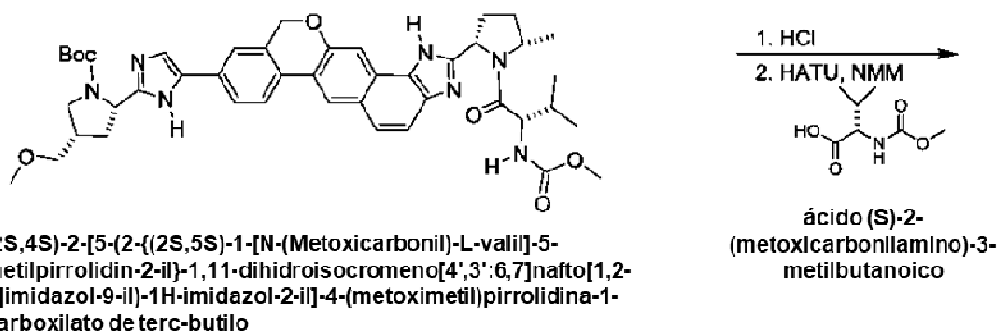
Ejemplo PY-4 (Referencia)



- 5 (2S, 5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)terc-butilo

- 10 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (1,43 g, 3,17 mmol) se trató con una solución de ácido (2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (800 mg, 3,49 mmol) en diclorometano (14 ml) y K_2CO_3 (658 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción en agitación se agitó a TA y se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo 3X. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2S,5S)-5-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) (1,61 g, 84 %).
- 15 Esta síntesis puede usarse para hacer diversos compuestos descritos en el presente documento, incluyendo el compuesto ilustrado en PY.

Ejemplo PZ

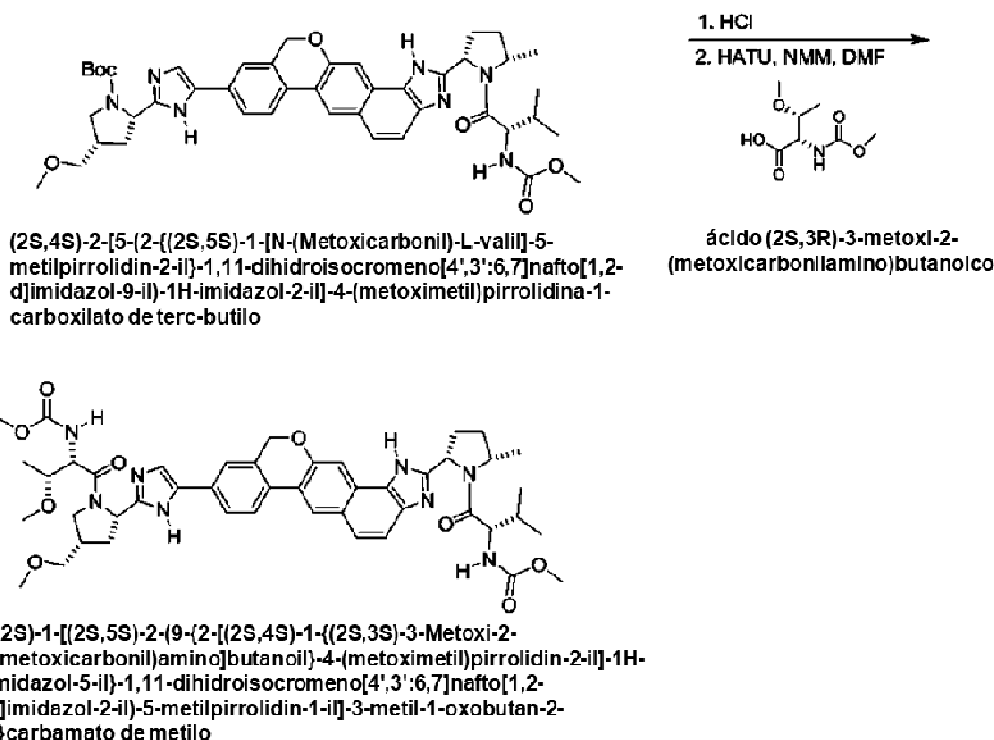


{{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo

- 5 (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,13 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (3 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (34 mg, 0,20 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol) y DMF (1,3 ml), a continuación se añadió N-metilmorfolina (0,043 ml, 0,39 mmol) gota a gota. Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y después se purificó mediante HPLC para proporcionar {{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo (91 mg, 82 %).

CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₆H₅₆N₈O₈: 848,4; observado [M+1]⁺: 850,2.

Ejemplo QA

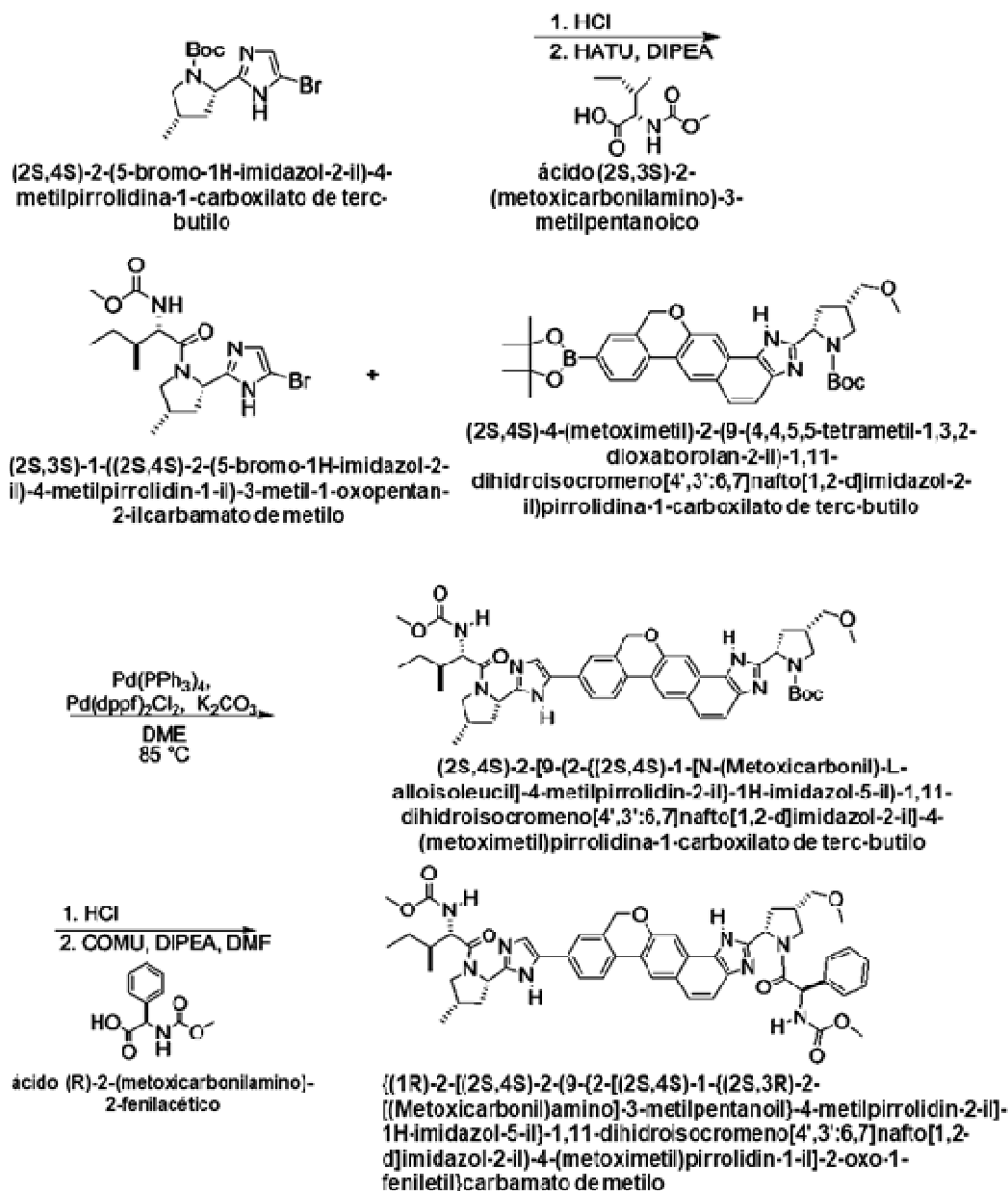


- 20 **{{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-3-Metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo**

- 25 (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (119 mg, 0,15 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (3 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (43 mg, 0,23 mmol), HATU (63 mg, 0,17 mmol) y DMF (2 ml), a continuación se añadió N-metilmorfolina (0,050 ml, 0,45 mmol) gota a gota. Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y después se purificó mediante HPLC para proporcionar {{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo (76 mg, 59 %).

CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₆H₅₆N₈O₉: 864,4; observado [M+1]⁺: 866,1.

Ejemplo QB



5 (2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-Bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de metilo

(2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,13 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (15 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto resultante se trató con ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (625 mg, 3,30 mmol), HATU (1,05 g, 2,77 mmol) y DMF (10 ml), después se añadió gota a gota DIPEA (1,33 ml, 7,62 mmol). Después de 2 h, la mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con sucesivamente con 5 % de LiCl acuoso y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (30 a 90 % de MeOH al 10 % en EtOAc a hexanos) proporcionó (2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de metilo (932 mg, 81 %).

(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(Metoxicarbonil)-L-alloisoleucil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

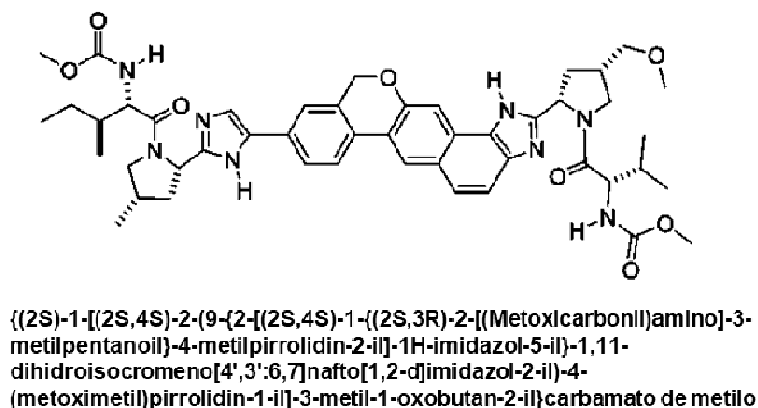
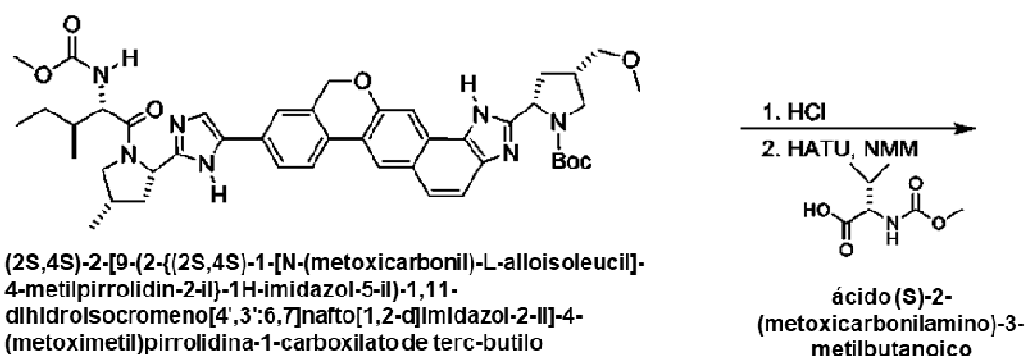
(2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-

d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (856 mg, 1,4 mmol), metil (2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxopentano-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (932 mg, 2,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (162 mg, 0,14 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (102 mg, 0,14 mmol) y K₂CO₃ (2 M en H₂O, 2,31 ml, 4,62 mmol) se combinaron en DMSO (8 ml) y dioxanos (8 ml). La mezcla se desgasificó con burbujeo de argón durante 10 min y se calentó a 95 °C durante 1 h. Tras la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (1 % a 20 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-alloisoleucil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (701 mg, 62 %).

{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-[2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo

Una solución de (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-alloisoleucil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (218 mg, 0,27 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (3 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DMF (3 ml). A esta solución se añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (73 mg, 0,35 mmol) y COMU (127 mg, 0,30 mmol). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (0,141 ml, 0,81 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (0,200 ml) y se purificó mediante HPLC. Después de la liofilización, la sal de TFA se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Después, la base libre se disolvió en MeCN/H₂O y se liofilizó para proporcionar {{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-[2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo (121 mg, 50 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₅₀H₅₆N₈O₈: 896,4; observado [M+1]⁺: 897,5.

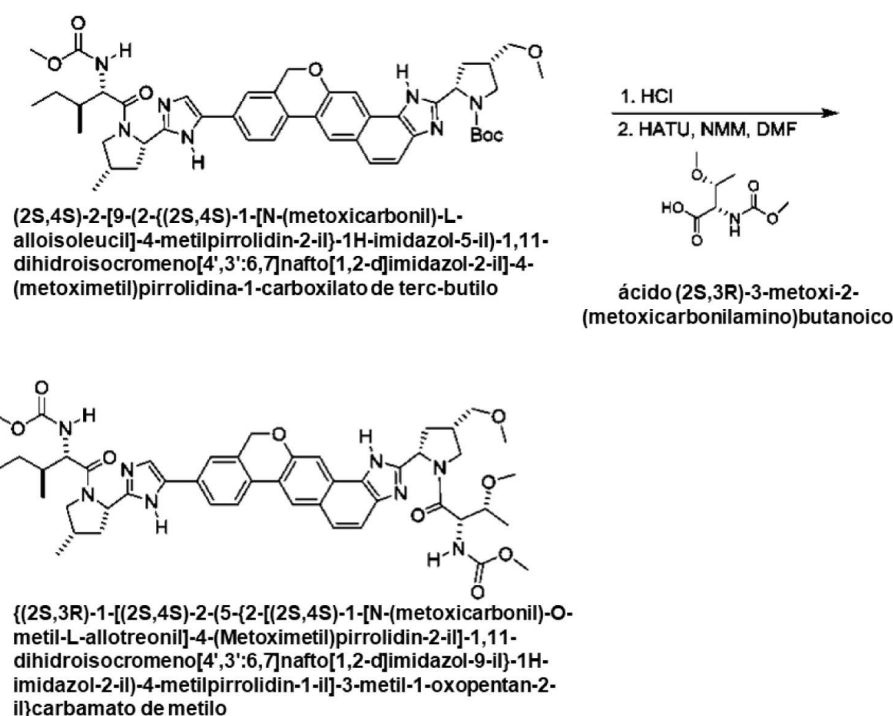
Ejemplo QC



{{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

- 5 (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-alloisoleucil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (105 mg, 0,13 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (3 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (32 mg, 0,18 mmol), HATU (59 mg, 0,16 mmol) y DMF (1,3 ml), a continuación se añadió N-metilmorfolina (0,043 ml, 0,39 mmol) gota a gota.
- 10 Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y después se purificó mediante HPLC para proporcionar {{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (80 mg, 71 %).
- 15 CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₇H₅₆N₈O₈: 862,4; observado [M+1]⁺: 864,2.

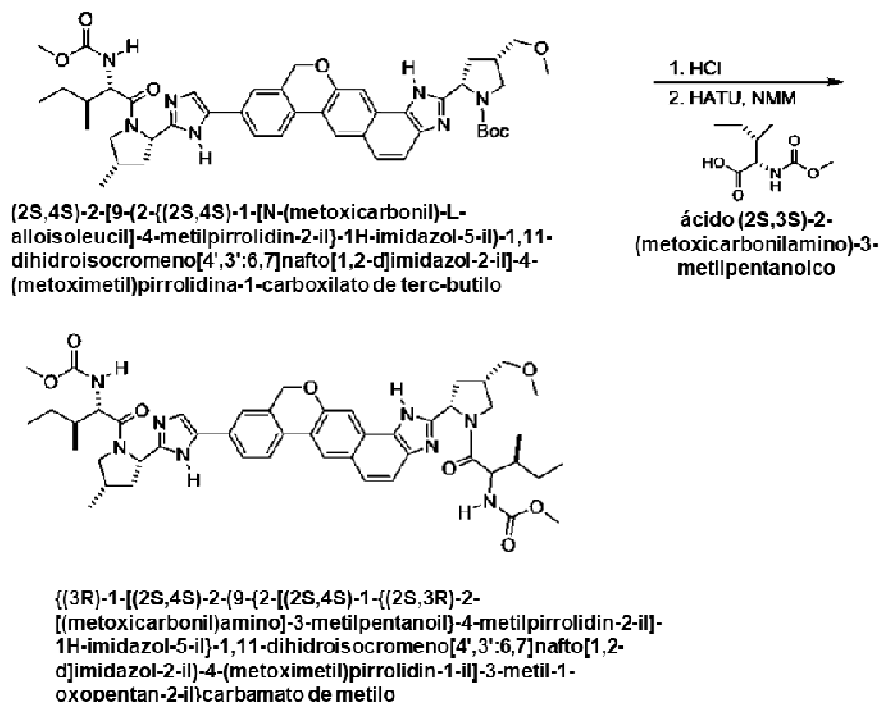
Ejemplo QD



- 20 **{{(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-allotreonil]-4-(Metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de metilo**

- 25 (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-alloisoleucil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (105 mg, 0,13 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (3 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (35 mg, 0,18 mmol), HATU (59 mg, 0,16 mmol) y DMF (1,3 ml), a continuación se añadió N-metilmorfolina (0,043 ml, 0,39 mmol) gota a gota. Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y después se purificó mediante HPLC para proporcionar {{(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-allotreonil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de metilo (92 mg, 81 %).
- 30 CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₇H₅₆N₈O₉: 878,4; observado [M+1]⁺: 879,3.

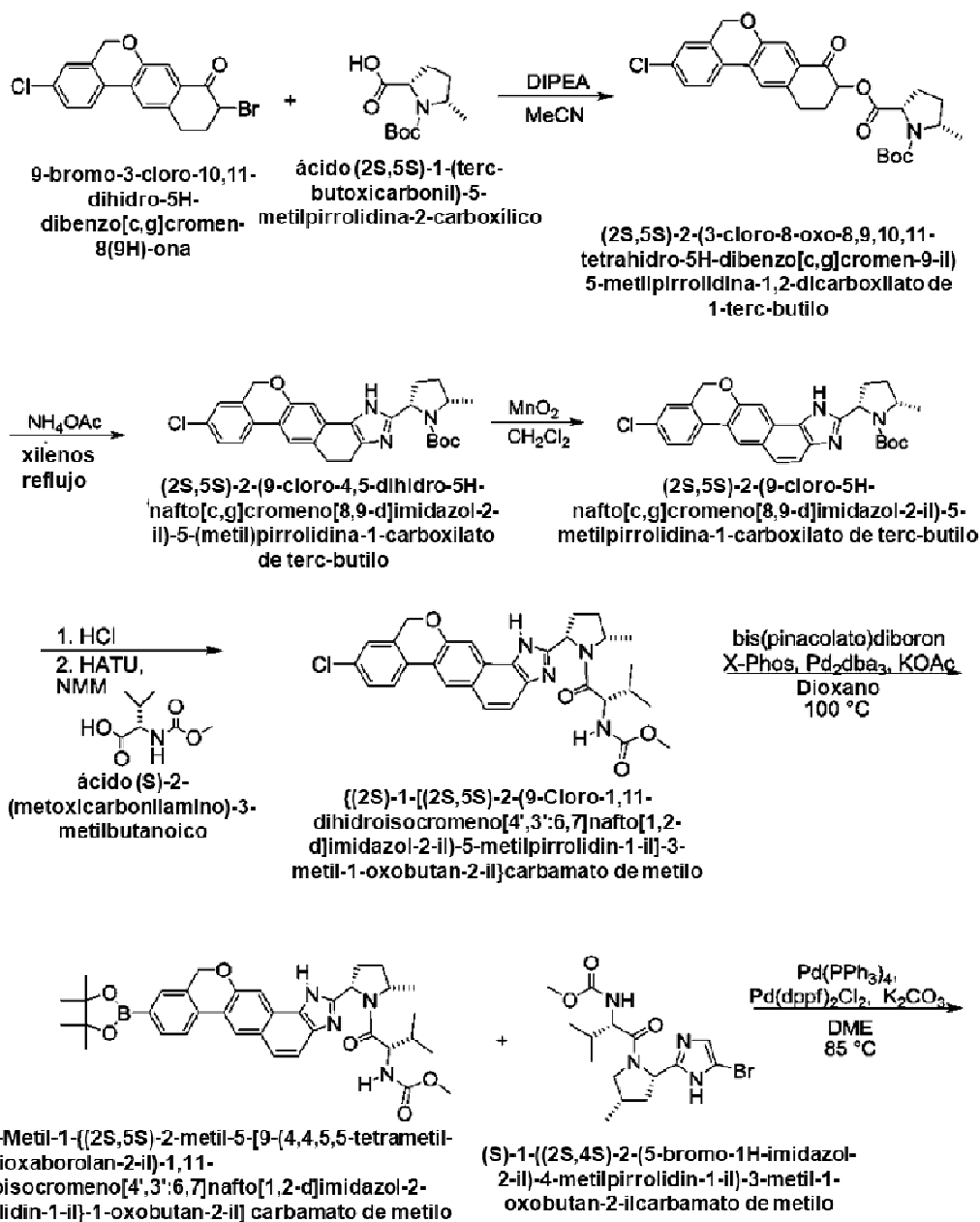
Ejemplo QE

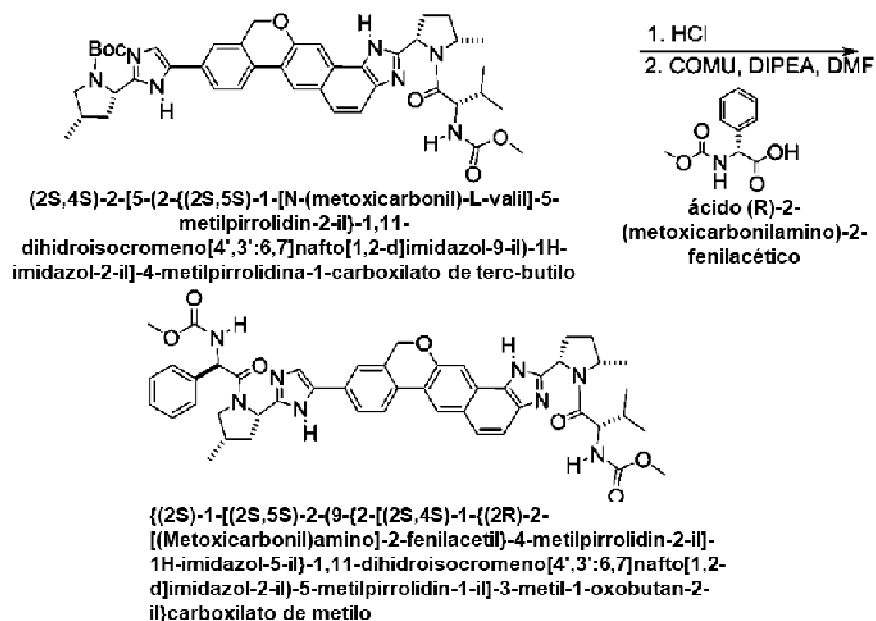


- 5 **{{(3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de metilo**

- 10 (2S,4S)-2-[9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-alloisoleucil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (105 mg, 0,13 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (3 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto resultante se trató con ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (34 mg, 0,18 mmol), HATU (59 mg, 0,16 mmol) y DMF (1,3 ml), a continuación se añadió N-metilmorfolina (0,043 ml, 0,39 mmol) gota a gota. Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y después se purificó mediante HPLC
- 15 para proporcionar {{(3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de metilo (98 mg, 86 %).
- CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₈H₆₀N₈O₈: 876,5; observado [M+1]⁺: 878,2.

Ejemplo QF





(2S,5S)-2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il) 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo

5 A una solución de 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (1,41 g, 3,88 mmol) en MeCN (17 ml) se añadió (2S,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico ácido (980 mg, 4,27 mmol) y DIPEA (1,49 ml, 8,54 mmol). Después de agitar durante 18 h a 50 °C, la solución se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con HCl 1 N, solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (10 % a 30 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il) (1,63 g, 81 %).

(2S,5S)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-(metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

15 A (2S,5S)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il) (1,63 g, 3,18 mmol) se añadió tolueno (30 ml), 2-metoxietanol (3 ml), y acetato amónico (3,68 g, 77,1 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante una noche. La mañana siguiente, la solución se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (40 % a 80 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2S,5S)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,13 g, 72 %).

(2S,5S)-2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución de (2S,5S)-2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-(metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,13 g, 2,3 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió MnO₂ (9,98 g, 115 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, y después se filtró sobre Celite. La torta de filtro se lavó con gran cantidad de CH₂Cl₂ y MeOH, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (2S,5S)-2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (931 mg, 83 %).

{{(2S)-1-((2S,5S)-2-(9-Cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo

35 (2S,5S)-2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (931 mg, 1,9 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (8 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (499 mg, 2,9 mmol), HATU (795 mg, 2,1 mmol) y DMF (10 ml), a continuación se añadió N-metilmorfolina (0,627 ml, 5,7 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, LiCl al 5 %, y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (50 % a 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar {{(2S)-1-((2S,5S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-

metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (950 mg, 91 %).

[(2S)-3-Metil-1-[(2S,5S)-2-metil-5-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il] carbamato de metilo

Al [(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (950 mg, 1,74 mmol) en dioxano (17 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (662 mg, 2,61 mmol), KOAc (512 mg, 5,22 mmol), X-Phos (25 mg, 0,05 mmol) y Pd₂dba₃ (80 mg, 0,08 mmol). La solución se desgasificó con N₂ durante 10 min, después se calentó a 90 °C durante 16 h. La solución se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 30 % a 75 % usando MeOH al 5 % en EtOAc hasta hexanos) para proporcionar el [(2S)-3-metil-1-[(2S,5S)-2-metil-5-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (800 mg, 72 %).

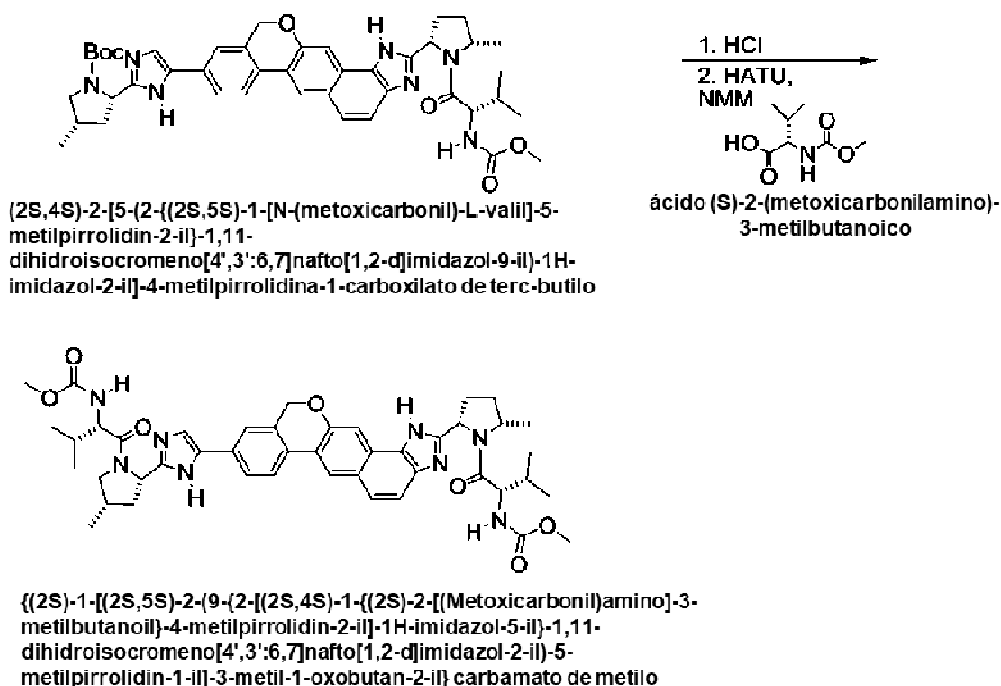
(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de [(2S)-3-metil-1-[(2S,5S)-2-metil-5-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il}carbamato (269 mg, 0,42 mmol), (S)-1-[(2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (206 mg, 0,54 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (49 mg, 0,042 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (31 mg, 0,042 mmol) en DMSO (3 ml) y dioxano (3 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 0,69 ml, 1,39 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 95 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (1 a 20 % de MeOH en EtOAc) para producir (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (202 mg, 63 %).

{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carboxilato de metilo

Una solución de (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,11 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (2 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DMF (1,5 ml). A esta solución se añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (29 mg, 0,14 mmol) y COMU (52 mg, 0,12 mmol). A la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (0,057 ml, 0,33 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (0,200 ml) y se purificó mediante HPLC. Después de la liofilización, la sal de TFA se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Después, la base libre se disolvió en MeCN/H₂O y se liofilizó para proporcionar {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo: (42 mg, 45 %). CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,4; observado [M+1]⁺: 854,2.

Ejemplo QG

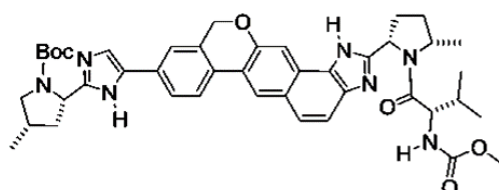


- 5 {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-(2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(Metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il] carbamato de metilo

- 10 (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,079 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (2 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (21 mg, 0,12 mmol), HATU (36 mg, 0,095 mmol) y DMF (1,5 ml), a continuación se añadió N-metilmorfolina (0,027 ml, 0,24 mmol) gota a gota. Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0.100 ml) y después se purificó mediante HPLC para proporcionar {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-(2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il] carbamato de metilo (33 mg, 51 %).

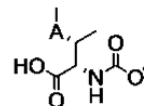
CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,4; observado [M+1]⁺: 820,2.

Ejemplo QH

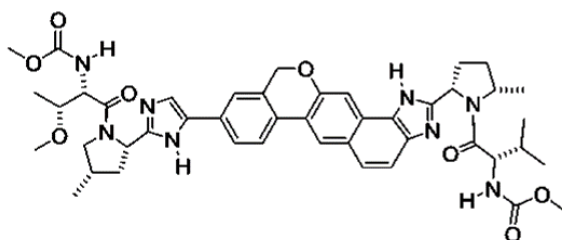


(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

1. HCl
2. HATU, NMM, DMF



No se ha podido generar un nombre para esta estructura



{{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo

- 5 {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo

- 10 (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,079 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (2 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (8 mg, 0,04 mmol), HATU (12 mg, 0,03 mmol) y DMF (0,5 ml), a continuación se añadió N-metilmorfina (0,009 ml, 0,078 mmol) gota a gota. Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y después se purificó mediante HPLC para proporcionar {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (7,5 mg, 35 %).

CLEM-IEN⁺: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,4; observado [M+1]⁺: 835,7.

20 Compuestos 602-646

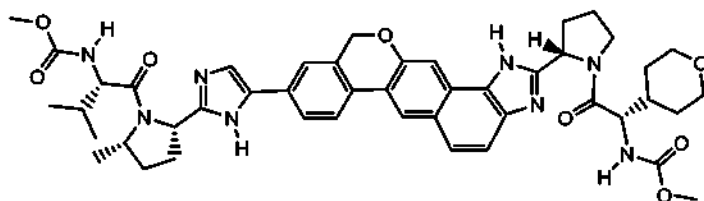
Usando procedimientos similares a los descritos en el presente documento, se prepararon los siguientes compuestos de la divulgación.

N.º

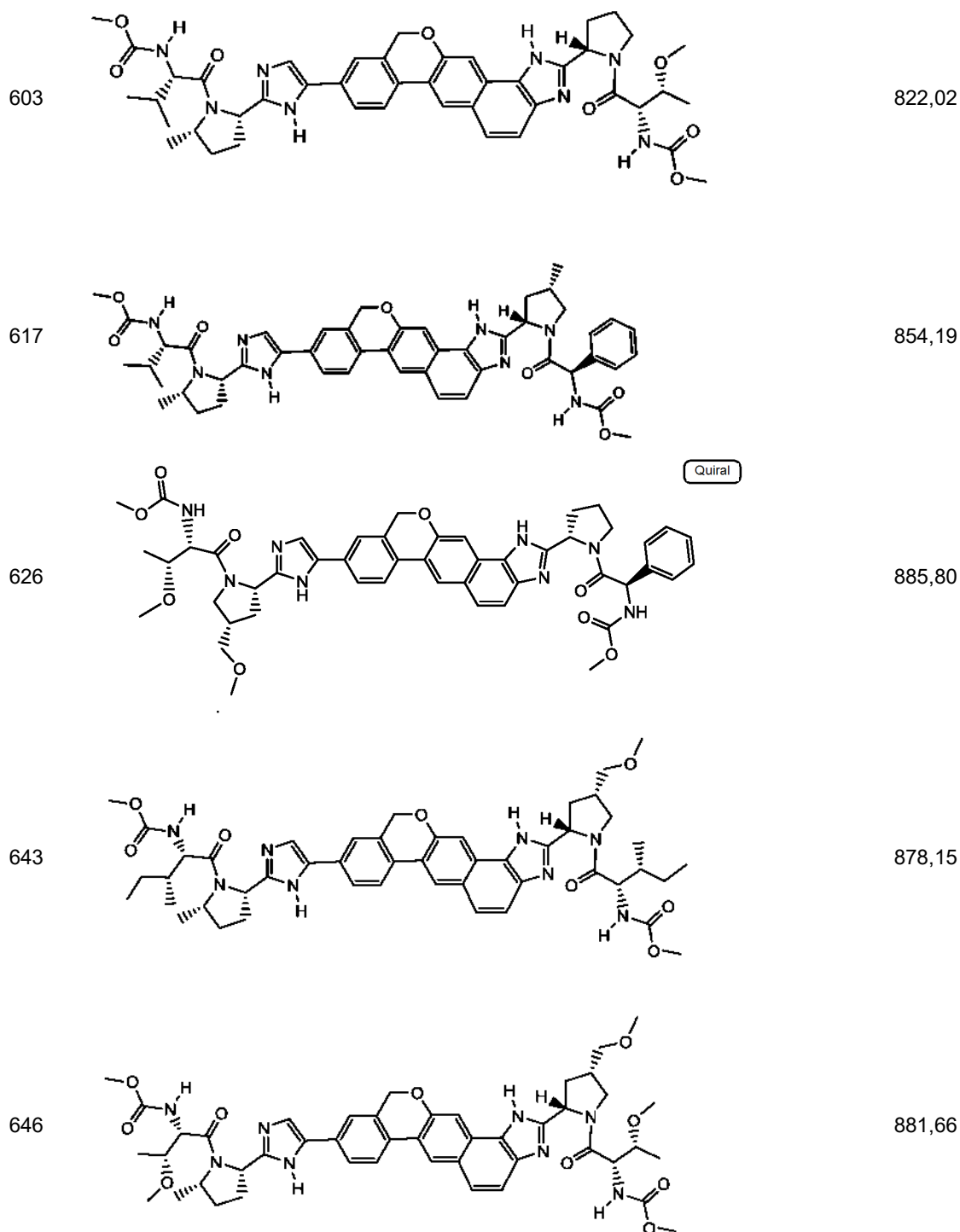
Compuesto

CLEM ((M+H)⁺
observado)

602



847,99



ENSAYOS BIOLÓGICOS

5 **Efecto de proteínas séricas sobre la potencia del replicón:** Los ensayos del replicón se llevan a cabo en medio de cultivo celular normal (DMEM + FBS al 10 %) suplementado con concentraciones fisiológicas de albúmina de suero humano (40 mg/ml) o α -glucoproteína ácida (1 mg/ml). Las CE_{50} en presencia de las proteínas séricas humanas se comparan con las CE_{50} en medio normal para determinar el factor de cambio en la potencia.

10 **Citotoxicidad de células MT-4:** Durante un periodo de cinco días se tratan células MT4 con diluciones en serie de compuestos. Al final del periodo de tratamiento se mide la viabilidad celular usando el ensayo Promega CellTiter-Glo y se realiza regresión no lineal para calcular la CC_{50} .

Concentración de compuesto asociada con las células en CE₅₀: Se incuban cultivos Huh-luc con compuesto a concentraciones iguales a la CE₅₀. En múltiples puntos temporales (0-72 horas), las células se lavan 2 veces con medio frío y se extraen con acetonitrilo al 85 %; también se extraerá una muestra del medio en cada punto temporal. Los extractos celulares y de medio se analizan por CL/EM/EM para determinar la concentración molar de los compuestos en cada fracción. Los compuestos representativos de la descripción han mostrado actividad.

Solubilidad y estabilidad: La solubilidad se determina cogiendo una alícuota de DMSO 10 mM de solución madre y preparando el compuesto a una composición final de 100 µM en las soluciones de medio de ensayo (PBS, pH 7,4 y HCl 0,1 N, a pH 1,5) con una concentración total de DMSO del 1 %. Las soluciones del medio de ensayo se incuban a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Las soluciones se centrifugarán después y los sobrenadantes recuperados se ensayan en la HPLC/UV. La solubilidad se calculará comparando la cantidad de compuesto detectada en la solución de ensayo definida en comparación con la cantidad detectada en DMSO a la misma concentración. También se determina la estabilidad de los compuestos tras 1 hora de incubación con PBS a 37 °C.

Estabilidad en hepatocitos crioconservados humanos, de perro, y de rata: Cada compuesto se incuba durante hasta 1 hora en suspensiones de hepatocitos (100 µl, 80.000 células por pocillo) a 37°C. Los hepatocitos crioconservados se reconstituyen en el medio de incubación sin suero. La suspensión se transfiere a placas de 96 pocillos (50 l/pocillo). Los compuestos se diluyen hasta 2 µM en medio de incubación y después se añaden a las suspensiones de hepatocitos para iniciar la incubación. Se toman muestras a los 0, 10, 30 y 60 minutos después de iniciar la incubación y se inactivará la reacción con una mezcla que consiste en ácido fórmico al 0,3 % en acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %. Se analiza la concentración del compuesto en cada muestra usando CL/EM/EM. La semi-vida de desaparición del compuesto en la suspensión de hepatocitos se determina ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica. Los datos también se aumentarán a escala para representar la eliminación hepática intrínseca y/o la eliminación hepática total.

Estabilidad en la fracción S9 hepática de humano, perro y rata: Cada compuesto se incuba durante hasta 1 hora en suspensión de S9 (500 µl, 3 mg de proteína/ml) a 37 °C (n = 3). Los compuestos se añaden a la suspensión S9 para iniciar la incubación. Se toman muestras a los 0, 10, 30, y 60 minutos después de iniciar la incubación. Se analiza la concentración del compuesto en cada muestra usando CL/EM/EM. La semi-vida de desaparición del compuesto en suspensión S9 se determina ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica.

Permeabilidad de Caco-2: Los compuestos se ensayan mediante un servicio contratado (Absorption Systems, Exton, PA). Se proporcionan los compuestos al contratista de un modo ciego. Se medirá tanto la permeabilidad directa (A-a-B) como inversa (B-a-A). Se cultivan monocapas Caco-2 hasta confluencia en membranas microporosas de policarbonato recubiertas con colágeno en placas Costar TRANSWELL® de 12 pocillos. Los compuestos se dosifican por el lado apical para la permeabilidad hacia delante (A a B) y se dosifican en el lado basolateral para la permeabilidad hacia atrás (B a A). Las células se incuban a 37 °C con CO₂ al 5 % en un incubador humidificado. Al comienzo de la incubación y a 1 hora y 2 horas después de la incubación, se toma una alícuota de 200 µl de la cámara receptora y se sustituye con tampón de ensayo reciente. La concentración del compuesto en cada muestra se determina con CL/EM/EM. Se calcula la permeabilidad aparente, Papp.

Unión de proteína plasmática: La unión a proteínas plasmáticas se mide mediante diálisis de equilibrio. Cada compuesto se enriquece en un plasma blanco a una concentración final de 2 µM. El plasma enriquecido y el tampón fosfato se colocan en lados opuestos de las células colocadas en la diálisis, que entonces rotará despacio en un baño de agua a 37 °C. Al final de la incubación, se determina la concentración del compuesto en plasma y tampón fosfato. El porcentaje no unido se calcula usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ No unido} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

En donde C_f y C_b son las concentraciones libre y de unión determinadas como las concentraciones de tampón y plasma tras la diálisis, respectivamente.

Perfilado de CYP450: Cada compuesto se incuba con cada una de las 5 enzimas CYP450 recombinantes humanas, incluyendo CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19 en presencia y ausencia de NADPH. Se tomarán muestras en serie de la mezcla de incubación al comienzo de la incubación y a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después de iniciar la incubación. La concentración del compuesto en la mezcla de incubación se determina por CL/EM/EM. El porcentaje del compuesto que queda después de la incubación en cada momento puntual se calcula comparando con el muestreo al inicio de la incubación.

Estabilidad en plasma de rata, perro, mono y ser humano: Los compuestos se incubarán durante hasta 2 horas en plasma (rata, perro, mono o humano) a 37 °C. Los compuestos se añaden al plasma a concentraciones finales de 1 y 10 µg/ml. Se tomaron alícuotas a 0, 5, 15, 30, 60, y 120 minutos tras la adición del compuesto. La concentración de los compuestos y metabolitos principales en cada momento puntual se mide por CL/EM/EM.

Evaluación de la actividad anti-HCV basada en células: La potencia antivírica (CE_{50}) se determinó usando un ensayo indicador basado en luciferasa de *Renilla* para el replicón del HCV. Para realizar el ensayo para el genotipo 1 y 2a de JFH-1, se distribuyen células estables de replicón HCV 1a RLuc (que albergan un genotipo dicistrónico de replicón 1a H77 que codifica un indicador RLuc), células estables de replicón HCV 1b RLuc (que albergan un genotipo dicistrónico de replicón 1b Con1 que codifica un indicador RLuc), o células estables de replicón HCV 2a JFH-1 RLuc (que albergan un genotipo dicistrónico de replicón 2a JFH-1 que codifica un indicador RLuc; con L31 presente en NS5A) en placas de 384 pocillos para los ensayos de CE_{50} . Para realizar el ensayo para el genotipo 2a (con M31 presente en NS5A) o 2b, se transfectaron de forma transitoria replicones de genotipo 2a JFH-1 quimérico con NS5A que codifican un indicador RLuc-Neo y el gen NS5A de la cepa J6 de genotipo 2a o el gen NS5A de la cepa MD2b-1 de genotipo 2b (ambos con M31 presente) respectivamente, cada uno (t) en células Huh-Lunet o se establecieron según se proporcionan células de replicón con replicación estable (s). Cualquiera de las células se distribuyeron en placas de 384 pocillos para los ensayos de CE_{50} . Para realizar el ensayo para el genotipo 3 y 4, se transfectaron de forma transitoria replicones del genotipo 1b Con1 quimérico de NS5A que codifican un indicador Pi-RLuc y uno del gen NS5A de la cepa 3a S52 o el genotipo NS5A de la cepa 4a ED43 respectivamente, en células Huh-Lunet, que posteriormente se distribuyeron en placas de 384 pocillos. Los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración de 10 mM y se diluyeron en DMSO de forma manual o usando un instrumento de pipeteo automático. Se mezclaron de forma manual los compuestos diluidos en serie de factor 3 con los medios de cultivo celular y se añadieron a las células sembradas o se añadieron directamente a las células usando un instrumento automático. El DMS se usó como un control (disolvente, sin inhibición) negativo, y el inhibidor de proteasa ITMN-191 se incluyó a una concentración mayor de 100 x CE_{50} como un control positivo. Después de 72 horas, las células se lisaron se cuantificó la actividad de la luciferasa de *Renilla* tal como recomienda el fabricante (Promega-Madison, WI). Se realizó una regresión no lineal para calcular los valores de CE_{50} .

Para determinar la potencia antivírica (CE_{50}) frente a los mutantes de resistencia, las mutaciones de resistencia, incluyendo M28T, Q30R, Q30H, L31M y Y93C en NS5A de genotipo 1a y Y93H en NS5A de genotipo 1b, se introdujeron de manera individual en replicones bien 1a RLuc o 1b RLuc mediante mutagénesis de sitio dirigido. El ARN del replicón de cada mutante resistente en células cured-51 derivadas de Huh-7 se transfectó de forma transitoria y se determinó la potencia antiviral sobre estas células transfectadas como se ha descrito anteriormente.

Los intervalos de CE_{50} para el genotipo 1a, 1a Q30R, y 2a JFH son los siguientes: $A \geq 44$ nM, $B = 1$ nM a 43,99 nM, $C < 1$ nM. Los intervalos de CE_{50} para el genotipo 2a J6, 2b, 3a, y 4a son los siguientes: $A \geq 5$ nM, $B = 1$ nM a 4,99 nM, $C < 1$ nM. Los intervalos de CE_{50} para el genotipo 2a J6, 2b, y 4a corresponden al ensayo de células transfectadas de forma transitoria (t). Si estos datos no están disponibles, se proporciona el intervalo de CE_{50} para células de replicación estable (s).

Estudios farmacocinéticos de dosis individual IV y PO en ratas SD: La farmacocinética de los compuestos seleccionados se caracterizó en ratas macho Sprague-Dawley (SD) (250-300 g). En este estudio, dos grupos de ratas SD vírgenes de raza pura (N=3 por grupo, en ayunas durante una noche) recibieron el compuesto seleccionado en forma de infusión intravenosa (IV) (1 mg/kg durante 30 minutos) a través de la vena yugular o por sonda oral (2 mg/kg). El vehículo de dosificación intravenosa (IV) fue etanol al 5 %, polietilenglicol 400 (PEG 400) al 35 % y agua al 60 % pH 2,0. El vehículo de dosificación oral fue etanol al 5 %, PEG 400 al 55 % y tampón citrato al 40 % pH 2,2.

Se recogieron muestras de sangre en serie (aproximadamente 0,3 ml cada una) de la vena yugular u otra vena adecuada en momentos puntuales especificados. Para el grupo de infusión i.v., las muestras de sangre se recogieron muestras predosis y a las 0,25, 0,48, 0,58, 0,75, 1,5, 3, 6, 8, 12 y 24 horas después del inicio de la infusión. Para el grupo oral, las muestras de sangre se recogieron predosis y a las 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas tras la dosificación. Las muestras de sangre se recogieron en tubos Vacutainer™ que contenían EDTA-K₃ como anti-coagulante y se centrifugaron a aproximadamente 4°C para obtener el plasma. Las muestras de plasma se almacenaron a -20°C hasta el análisis por CL/EM/EM.

Se desarrolló un método bioanalítico que utiliza cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas en tándem (CL/EM/EM) para el análisis del compuesto seleccionado en plasma de rata. La detección se realizó usando control de la reacción seleccionada (SRM); Los iones que representan la especie precursora ($M+H$)⁺ se seleccionó en cuadrupolo 1 (Q1) y se hizo colisionar con argón gas en la celda de colisión (Q2) para generar el ion producto específico, que posteriormente se controló por el cuadrupolo 3 (Q3). La curva patrón y las muestras de control de calidad se prepararon en plasma de rata macho y se procesaron del mismo que las muestras de ensayo para generar datos cuantitativos.

Los parámetros farmacocinéticos se generaron usando análisis farmacocinético no compartimental (Phoenix WinNonlin, versión 6.3). A valores por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se les asignó un valor de cero si son predosis y se trataron como ausentes después de ello. El área bajo la curva (AUC) se calculó usando la norma trapezoidal lineal. La biodisponibilidad oral (%F) se determinó por comparación del área bajo la curva (AUC) del compuesto y/o un metabolito generado en plasma después de administración oral con la generada después de administración intravenosa.

N.º	N.º de ejemplo	1b (nM)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a	1a (nM)	1a Q30R (nM)	2a JFH (nM)	2a J6 (l) (nM)	2a J6 (s) (nM)	2b (l) (nM)	2b (s) (nM)	3a (nM)	4a (l) (nM)	4a (s) (nM)	Rata%F
422	MC	0,017	C	C	C	B	C	C	C	0,016	0,990	0,004	1,155	3,523	0,162	0,375	0,004	0,008	0,028	
423	LQ	0,020	C	C	C	C	C	C	C	0,022	0,135	0,004	0,134	0,543	0,012	0,035	0,005	0,008	0,02	
426	MD	0,033	C	C	C	C	C	C	C	0,035	0,192	0,006	0,073	0,439	0,016	0,038	0,006	0,011	0,035	
427	ME	0,049	C	B	C	B	C	C	C	0,033	2,514	0,012	3,428	16,075	0,198	0,701	0,015	0,016	0,029	
434	MG	0,055	C	C	C	C	C	C	C	0,054	0,663	0,012	0,337	2,288		0,070	0,010	0,024	0,08	
435	MF	0,058	C	C	C	C	C	C	C	0,059	0,768	0,012	0,476	2,136		0,083	0,011	0,025		
538	LR-1	0,016	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,015	0,005	0,018	0,048	0,010	0,024	0,013	0,010	0,012	
539	LT	0,016	C	C	C	C	C	C	C	0,009	0,010	0,004	0,010	0,047	0,009	0,039	0,012	0,015	0,009	
543	MY	0,015	C	C	C	C	C	C	C	0,016	0,024	0,005	0,047	0,165	0,016	0,047	0,010	0,008	0,02	
544	MM	0,026	C	C	C	C	C	C	C	0,022	0,044	0,007	0,018	0,064	0,015	0,042	0,020	0,017	0,016	
551	OQ	0,018	C	C	C	C	C	C	C	0,015	0,102	0,007	0,378	1,492	0,265	0,982	0,048	0,020	0,016	
552	O	0,033	C	C	C	C	C	C	C	0,030	0,059	0,011	0,068	0,160	0,037	0,109	0,031	0,036	0,006	
555	MN	0,021	C	C	C	C	C	C	C	0,014	0,018	0,008	0,017	0,071	0,013	0,040	0,034	0,024	0,007	1,5
556	MS	0,008	C		C	A	A		C	0,008		0,005		15,564		9,562		0,014	0,02	
558	PQ	0,014	C	C	C	C	C		C	0,014	0,106	0,005	0,025	0,155	0,032	0,057		0,015	0,017	
561	MP	0,010	C	C	C	C	C	C	C	0,006	0,031	0,004	0,039	0,336	0,032	0,184	0,015	0,015	0,013	24,2
562	MO	0,019	C	C	C	C	C	C	C	0,013	0,052	0,007	0,089	0,471	0,137	0,427	0,051	0,022	0,018	7,46
563	MT	0,007	C		C	A	A	B	C	0,003		0,021		44,444		44,444	1,092	0,015	0,025	
565	NB	0,017	C	C	C	C	C	C	C	0,010	0,034	0,004	0,020	0,138	0,007	0,039	0,011	0,023	0,025	
566	NC	0,009	C	C	C	C	C	C	C	0,007	0,060	0,005	0,089	0,762	0,068	0,191	0,014	0,011	0,026	
569	ND	0,024	C	C	C	C	C	C	C	0,020	0,057	0,014	0,314	2,338	0,270	1,319	0,035	0,031	0,044	
571	00	0,114	C	C	C	C	C	C	C	0,072	0,139	0,015	0,028	0,259	0,020	0,076	0,028	0,086	0,018	
572	PF	0,044	C	C	C	C	C	C	C	0,032	0,034	0,014	0,025	0,127	0,023	0,117	0,072	0,050	0,018	4,3
573	PG	0,030	C	C	C	C	C	C	C	0,033	0,043	0,018	0,045	0,335	0,027	0,119	0,050	0,063	0,008	
574	PN	0,016	C	C	C	C	C	C	C	0,015	0,030	0,009	0,027	0,277	0,014	0,035	0,016	0,014	0,02	
575	PP	0,029	C	C	C	C	C	C	C	0,014	0,043	0,011	0,061	0,403	0,038	0,110	0,019	0,027	0,011	
576	PO	0,014	C		C	B	C	C	C	0,013		0,011		3,135		0,470	0,012	0,013	0,013	
579	01	0,034	C	C	C	C	C	C	C	0,024	0,086	0,010	0,061	0,326	0,178	0,629	0,206	0,036	0,007	
580	OJ	0,017	C		C	C	C	C	C	0,018		0,013		0,502		0,813	0,259	0,026	0,017	
582	NF	0,010	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,017	0,006	0,031	0,218	0,018	0,064	0,017	0,009	0,012	
585	NG	0,009	C	C	C	C	C	C	C	0,006	0,243	0,010	0,370	1,672	0,063	0,135	0,020	0,008		

587	MR	0,041	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,028	0,128	0,017	0,079	0,176	0,039	0,053	0,078	0,045		
589	MQ	0,011	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,008	0,023	0,004	0,017	0,095	0,009	0,023	0,016	0,011		
590	MU	0,014	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,008	0,023	0,004	0,013	0,046	0,009	0,025	0,017	0,011		
592	NI	0,015	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,015	0,059	0,007	0,026	0,169	0,019	0,054	0,022	0,020	24,1	
594	NP	0,013	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,014	0,032	0,007	0,010	0,096	0,011	0,043	0,020		26,1	
597	NJ	0,005	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,007	0,025	0,007	0,099	0,939	0,094	0,416	0,019		0,017	
599	PY	0,009	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,012	0,013	0,006	0,009	0,098	0,007	0,030	0,017		0,018	27,7
600	PZ	0,007	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,009	0,057	0,005	0,175	1,712	0,071	0,386			0,025	
601	MV	0,014	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,010	0,012	0,004	0,047		0,034	0,041	0,011		0,011	
602	602	0,025	C													0,025		0,010	0,053		0,036	0,036			0,013	
603	603	0,015	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,009	0,146	0,007	0,194		0,067	0,088	0,015		0,022	
604	NR	0,020	C													0,026		0,006	0,118		0,017	0,017			0,007	
605	NQ	0,015	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,017	0,039	0,006	0,064		0,013	0,012	0,013			
606	OK	0,034	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,026	0,039	0,011	0,076		0,036	0,045	0,028			
607	OL	0,067	C													0,047		0,012	0,070		0,052	0,052				
608	OH	0,017	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,016	0,031	0,007	0,054		0,023	0,022	0,026			22,7
609	QF	0,005	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,008	0,032	0,004	0,053		0,015	0,011	0,020			
610	QA	0,013	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,012	0,045	0,007	0,094		0,052	0,040	0,038			7,46
612	QH	0,005	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,007	0,051	0,005	0,182		0,051	0,049	0,020			
613	QG	0,005	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,005	0,071	0,004	0,551		0,065	0,043	0,016			
614	OP	0,013	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,013	0,026	0,008	0,018		0,011	0,007	0,027			15,1
615	MO	0,019	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,014	0,035	0,009	0,045		0,053	0,054	0,035			12,2
617	617	0,005	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,009	0,024	0,004	0,032		0,013	0,011	0,019			14,4
618	OT	0,020	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,041	0,005	0,013		0,012		0,024			
619	OF	0,007	C													0,010		0,008	0,445		0,196					
620	NK	0,081	C													0,049		0,018	0,056		0,154					
621	NL	0,013	C													0,011		0,007	0,043		0,034					
622	NM	0,016	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,028	0,006	0,012		0,013		0,024			6,93
623	ON	0,006	C													0,005		0,004	0,068		0,086					
625	PH	0,031	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,024	0,051	0,014	0,055		0,042		0,029			
626	626	0,030	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,021	0,041	0,009	0,021		0,021		0,027			
627	PI	0,039	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	0,031	0,094	0,020	0,129		0,090		0,065			8,7
628	OG	0,009	C													0,009		0,008	0,601		0,437					

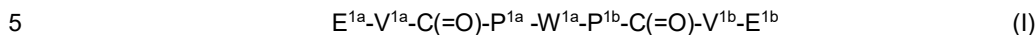
631	PS	0,006	C		C	C	C	C	C	A		0,005		0,004	0,077		0,113		44,444				
632	PT	0,008	C		C	C	C	C	C			0,007		0,007	0,383		0,182						
633	PR	0,020	C	C	C	C	C	C	C	C		0,013	0,045	0,007	0,022		0,028		0,018				
634	PU	0,015	C		C	C	C	C	C			0,012		0,006	0,068		0,442						
635	OU	0,041	C		C	C	C	C	C			0,047		0,016	0,040		0,035						
636	OV	0,011	C	C	C	C	C	C	C	C		0,010	0,031	0,007	0,113		0,046		0,013				
637	ow	0,009	C	C	C	C	C	C	C	C		0,009	0,019	0,006	0,009		0,008		0,013			13,3	
638	OX	0,009	C		C	C	C	C	C			0,007		0,006	0,113		0,107						
639	QB	0,011	C	C	C	C	C	C	C	C		0,011	0,029	0,008	0,021		0,022		0,028			9,56	
640	QE	0,015	C		C	C	C	C	C			0,013		0,011	0,291		0,563						
641	QD	0,030	C		C	C	C	C	C			0,025		0,013	0,103		0,193						
642	QC	0,014	C		C	C	C	C	C			0,012		0,008	0,157		0,317						
643	643	0,015	C		C	C	C	C	C			0,015		0,013	0,206		0,607						
644	PM	0,026	C		C	C	C	C	C		C	0,012		0,012	0,020		0,043	0,123			0,011		
645	MX	0,076	C		C	C	C	C	C		C	0,036		0,024	0,035		0,070	0,139			0,033		
646	646	0,109	C		C	C	C	C	C		C	0,058		0,030	0,042		0,112	0,262			0,034		
648	PJ	0,088	C		C	C	C	C	C		C	0,068		0,058	0,136		0,335	0,854			0,056		

Además, en el presente documento se divulga lo siguiente:

- 5 (i) una composición farmacéutica que comprende el compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y al menos un portador farmacéuticamente aceptable;
- (ii) la composición farmacéutica de (i) para su uso en el tratamiento de trastornos por hepatitis C (HCV);
- (iii) la composición farmacéutica de (ii), que además comprende al menos un agente terapéutico adicional para tratar el HCV;
- 10 (iv) la composición farmacéutica de (iii), en el que dicho agente terapéutico adicional se selecciona de ribavirina, un inhibidor de la proteasa NS3, un inhibidor nucleósido o nucleótido de la polimerasa NS5B del HCV, un inhibidor de la alfa-glucosidasa 1, un hepatoprotector, un inhibidor no nucleósido de la polimerasa del HCV, o combinaciones de los mismos;
- 15 (v) la composición farmacéutica de (i), que comprende además un inhibidor nucleósido o nucleótido de la polimerasa NS5B de HCV;
- (vi) la composición farmacéutica de (v), en el que dicho inhibidor nucleósido o nucleótido de la polimerasa NS5B de HCV se selecciona de ribavirina, viremida, levovirina, un L-nucleósido, o isatoribina;
- (vii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-22, al menos un inhibidor nucleósido o nucleótido de la polimerasa NS5B del HCV, y al menos
- 20 un portador farmacéuticamente aceptable;
- (viii) la composición farmacéutica de (vii), que además comprende un interferon, un interferón pegilado, ribavirina o combinaciones de los mismos;
- (ix) la composición farmacéutica de (vii) o (viii), en el que el inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV es sofosbuvir;
- 25 (x) un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica; y
- (xi) un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la hepatitis C o un trastorno asociado con la hepatitis C.
- 30

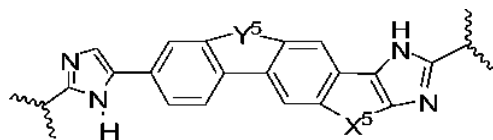
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

10 W^{1a} es



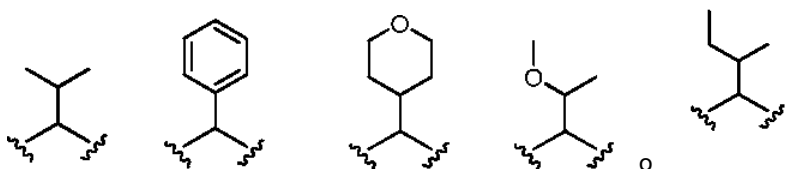
y W^{1a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, mbb n o ciano;

15 Y^5 es $-O-CH_2-$ o $-CH_2-O-$; X^5 es $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$;

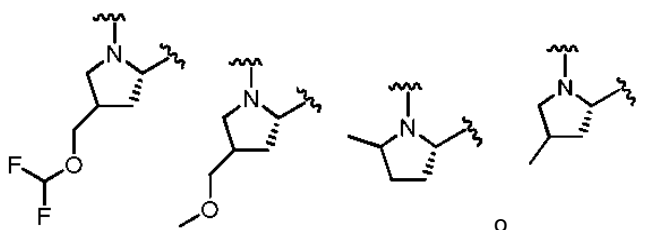
E^{1a} es $-N(H)(\text{alcoxycarbonilo})$, $-N(H)(\text{cicloalquilcarbonilo})$ o $-N(H)(\text{cicloalquiloxicarbonilo})$; o $E^{1a}-V^{1a}$ tomados conjuntamente son R^{9a} ;

E^{1b} es $-N(H)(\text{alcoxycarbonilo})$, $-N(H)(\text{cicloalquilcarbonilo})$ o $-N(H)(\text{cicloalquiloxicarbonilo})$; o $E^{1b}-V^{1b}$ tomados conjuntamente son R^{9b} ;

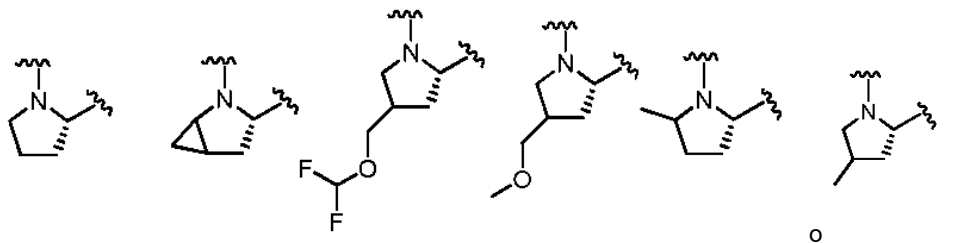
20 cada uno de V^{1a} y V^{1b} se selecciona independientemente entre:



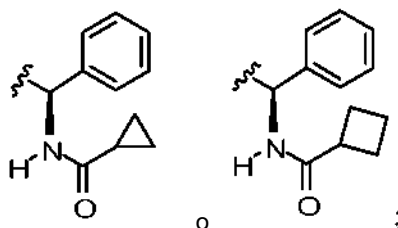
25 P^{1a} se selecciona entre:



P^{1b} se selecciona entre:

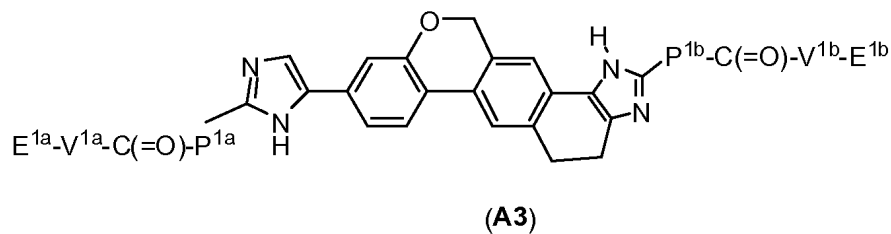
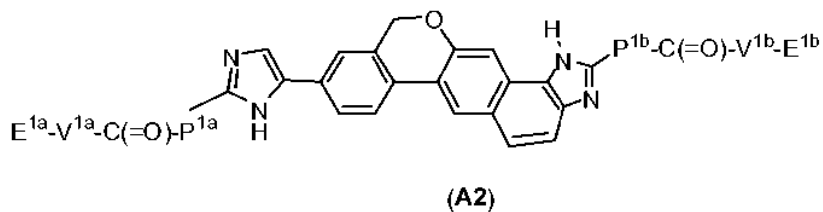
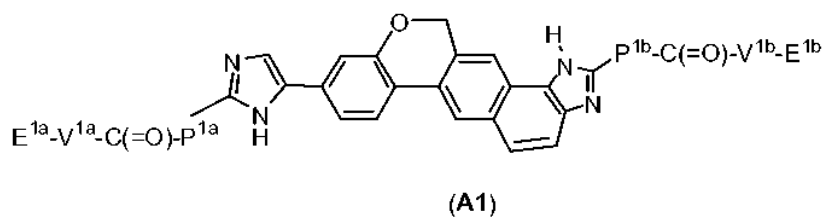


30 y R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente:



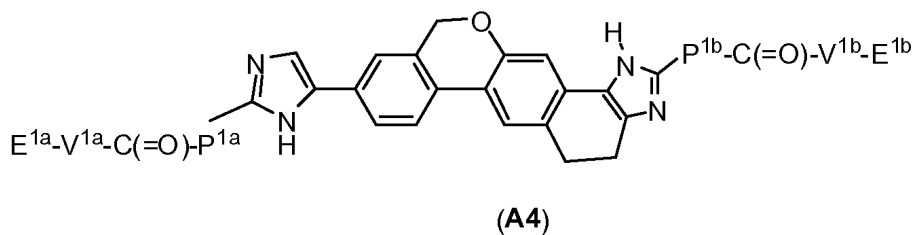
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o

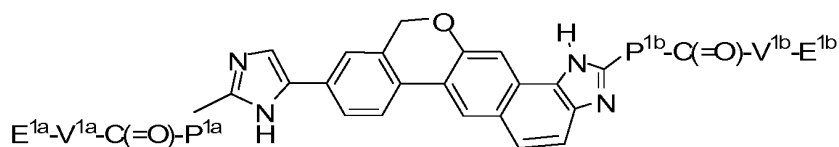
10



en las que el anillo de imidazol mostrado en las formulas **A1**, **A2**, **A3**, y **A4** está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, ciano, y alquilo;

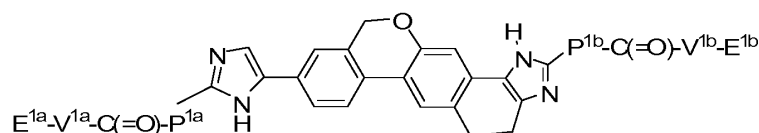
15

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



(A2)

o



(A4)

5

en las que el anillo de imidazol mostrado en las formulas **A2** y **A4** está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, ciano, o alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que al menos uno de E¹ᵃ y E¹ᵇ es -N(H)(alcoxycarbonilo).

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que al menos uno de E¹ᵃ y E¹ᵇ es -N(H)C(=O)OMe.

15

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que ambos de E¹ᵃ y E¹ᵇ son -N(H)C(=O)OMe.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que al menos uno de E¹ᵃ y E¹ᵇ es -N(H)(cicloalquilcarbonil) o -N(H)(cicloalquiloalcoxycarbonil).

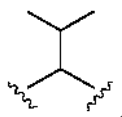
20

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que al menos uno de E¹ᵃ y E¹ᵇ es ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopropiloxycarbonilamino o ciclobutiloxycarbonilamino.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que cada uno de E¹ᵃ y E¹ᵇ se selecciona independientemente entre ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopropiloxycarbonilamino o metoxycarbonilamino.

25

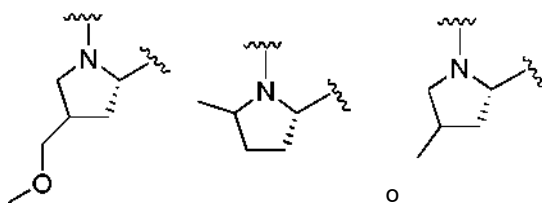
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en el que al menos uno de V¹ᵃ y V¹ᵇ es:



30

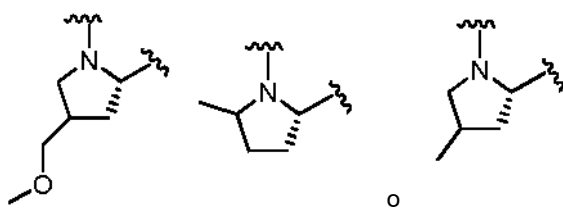
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que E¹ᵃ-V¹ᵃ tomados juntos son R⁹ᵃ o en el que E¹ᵇ-V¹ᵇ tomados juntos son R⁹ᵇ.

35 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que al menos uno de P¹ᵃ y P¹ᵇ se selecciona entre:

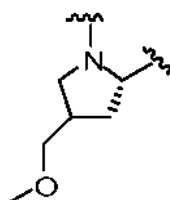


o

40 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que cada uno de P¹ᵃ y P¹ᵇ se selecciona independientemente entre:

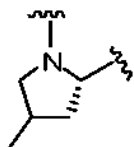


14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que uno de P^{1a} y P^{1b} es:



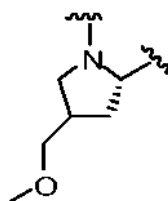
5

y el otro de P^{1a} y P^{1b} es:

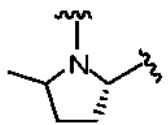


10

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que uno de P^{1a} y P^{1b} es:

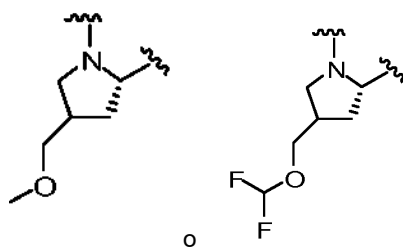


15 y el otro de P^{1a} y P^{1b} es:



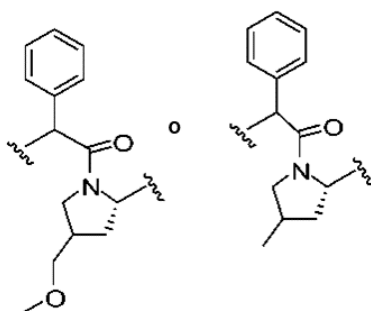
20

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que al menos uno de P^{1a} y P^{1b} es:

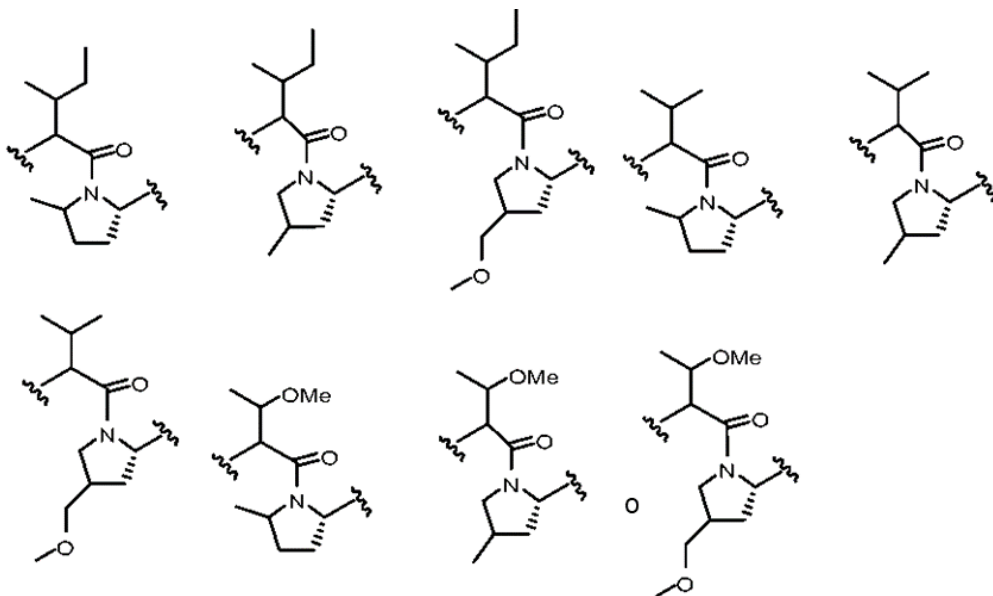


17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que al menos uno de P^{1a} y P^{1b} es:

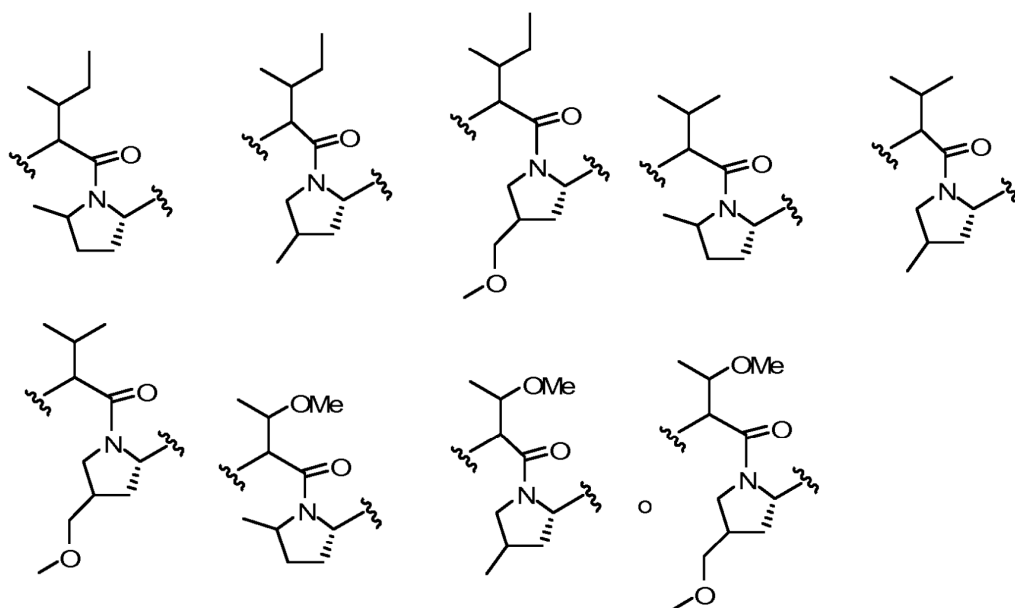
5



10

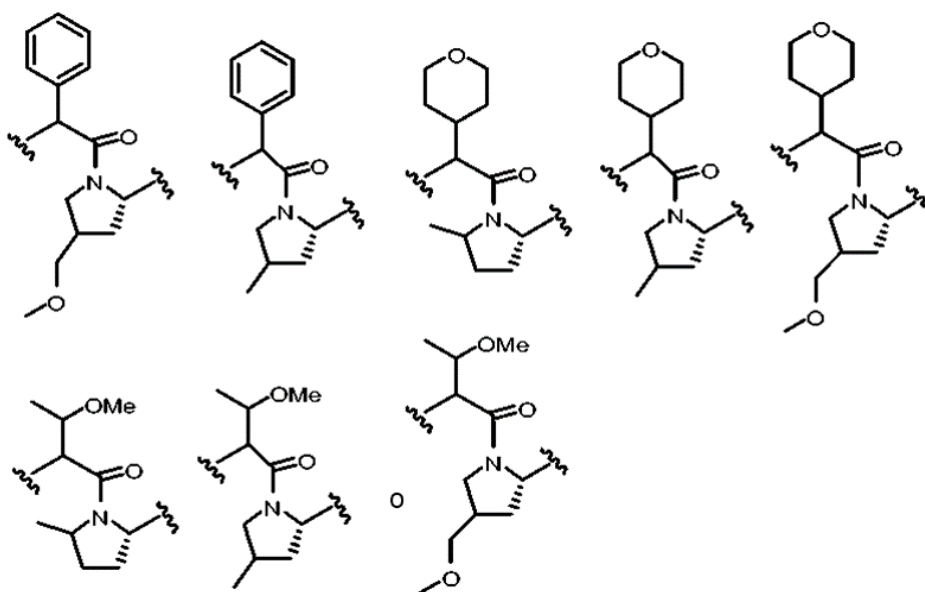


15

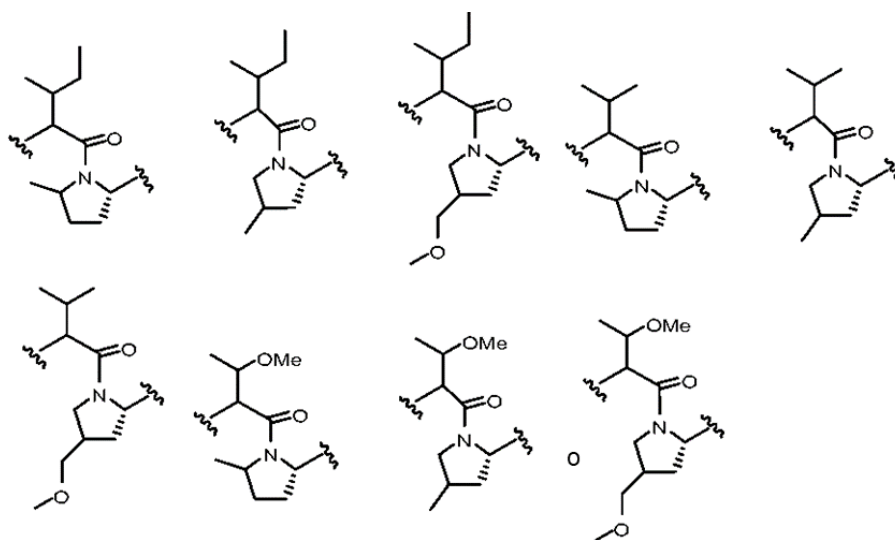


21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que uno de $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ y $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ es:

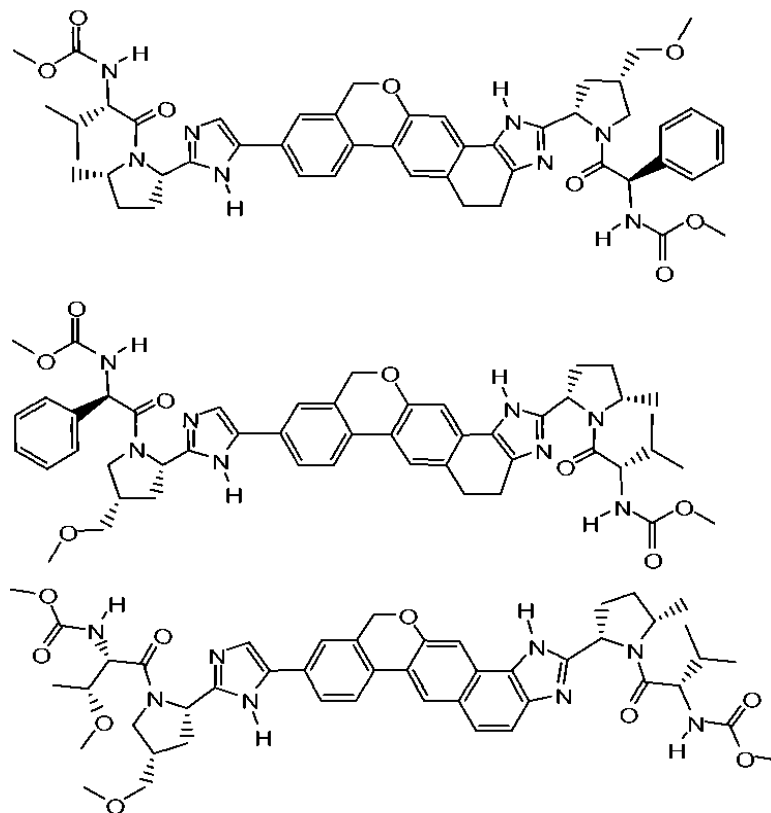
5

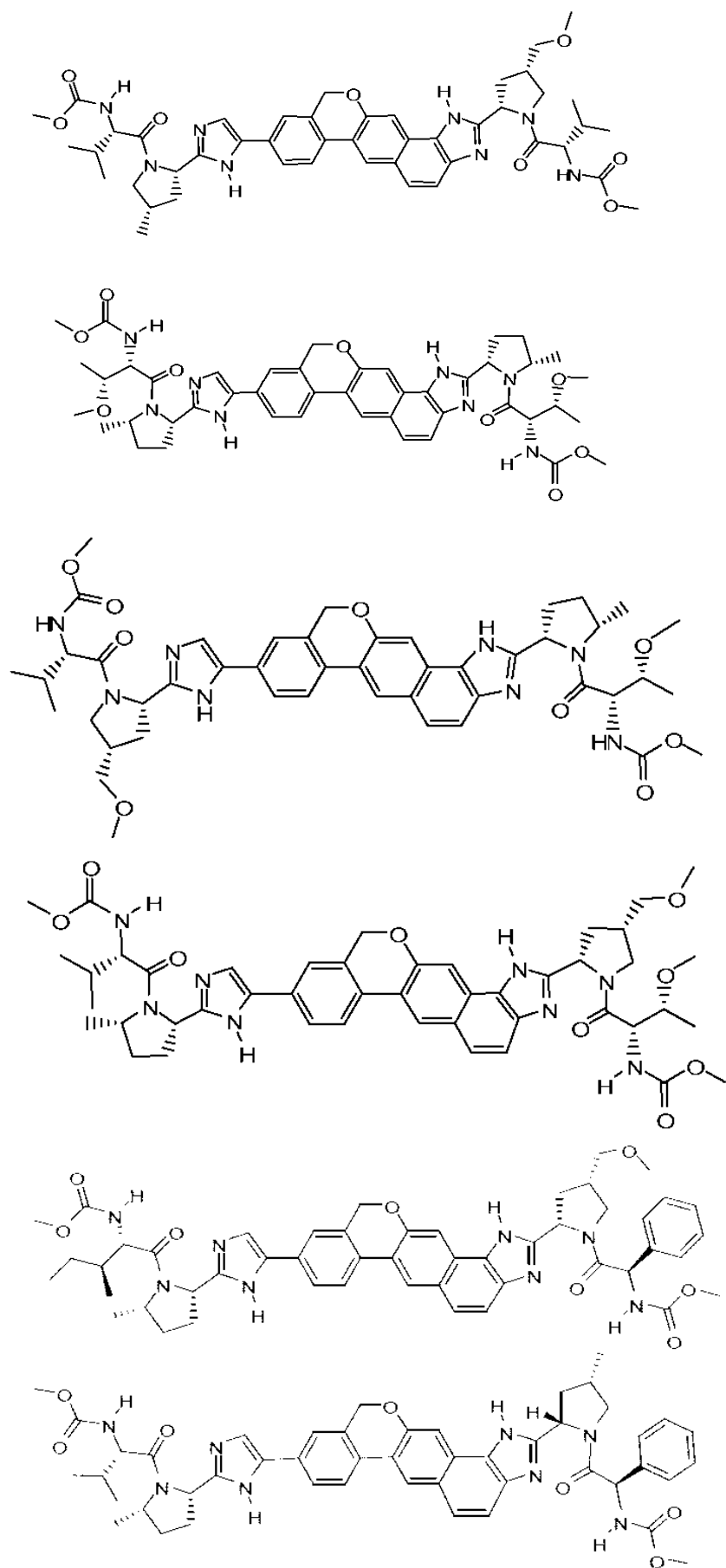


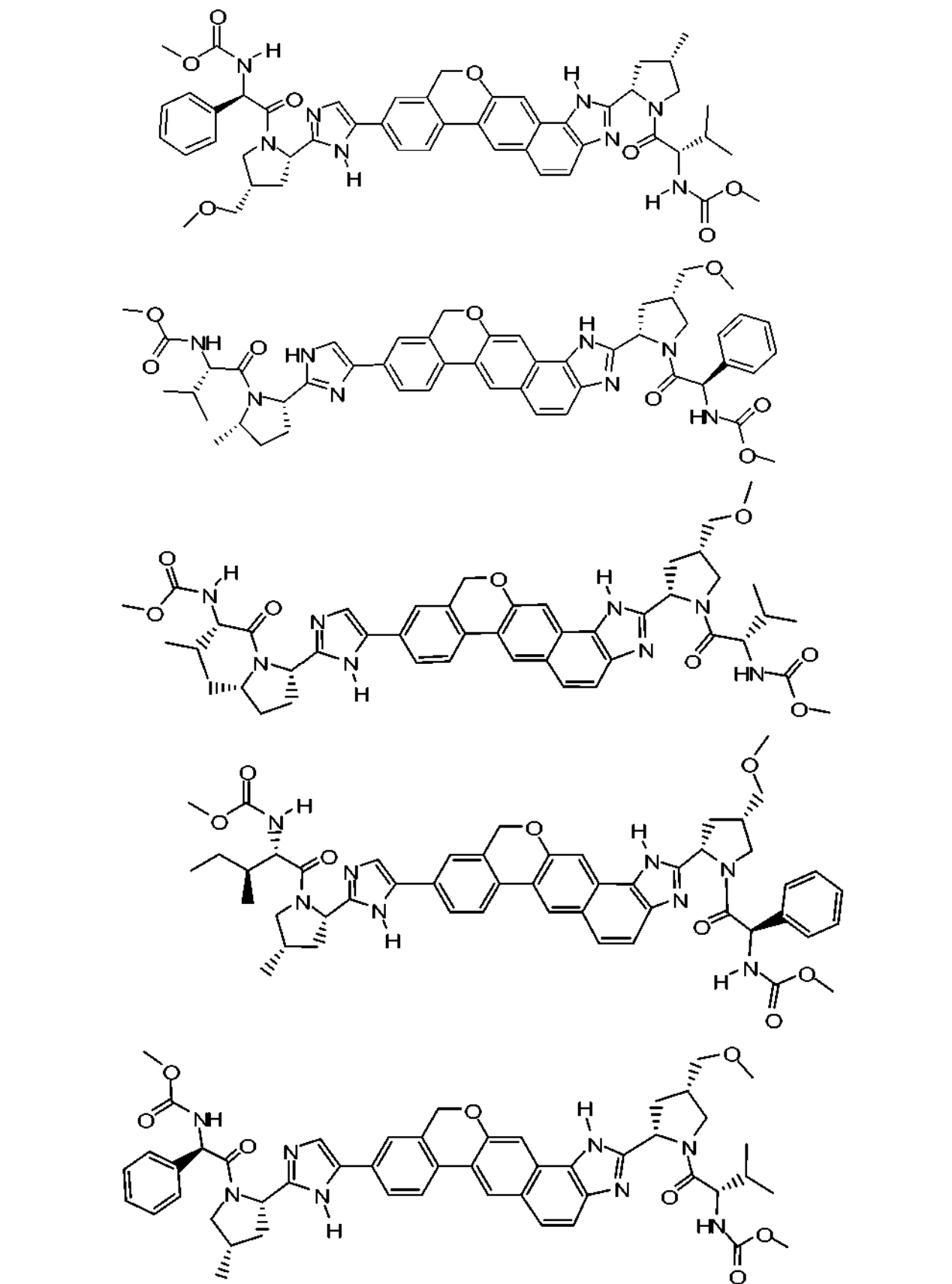
y el otro de $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ y $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ es:



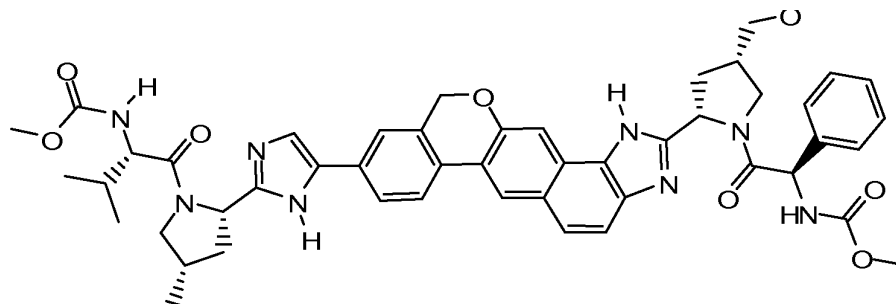
22. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula:







o



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.