

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 843 023**

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 18175400 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2020** **EP 3431477**

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:
15.07.2021

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 ANNE;
KATO, DARRYL;
KRYGOWSKI, EVAN;
LINK, JOHN;
TAYLOR, JAMES;
TRAN, CHINH VIET;
MARTIN, TERESA ALEJANDRA TREJO;
YANG, ZHENG-YU y
ZIPFEL, SHEILA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 843 023 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 se reconoce como una enfermedad viral crónica del hígado que se caracteriza por una enfermedad hepática. Aunque los fármacos dirigidos al hígado se usan ampliamente y han demostrado su eficacia, la toxicidad y otros efectos secundarios han limitado su utilidad. Los inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC) son
 10 útiles para limitar el establecimiento y la progresión de la infección por VHC, así como en los ensayos de diagnóstico para el VHC.

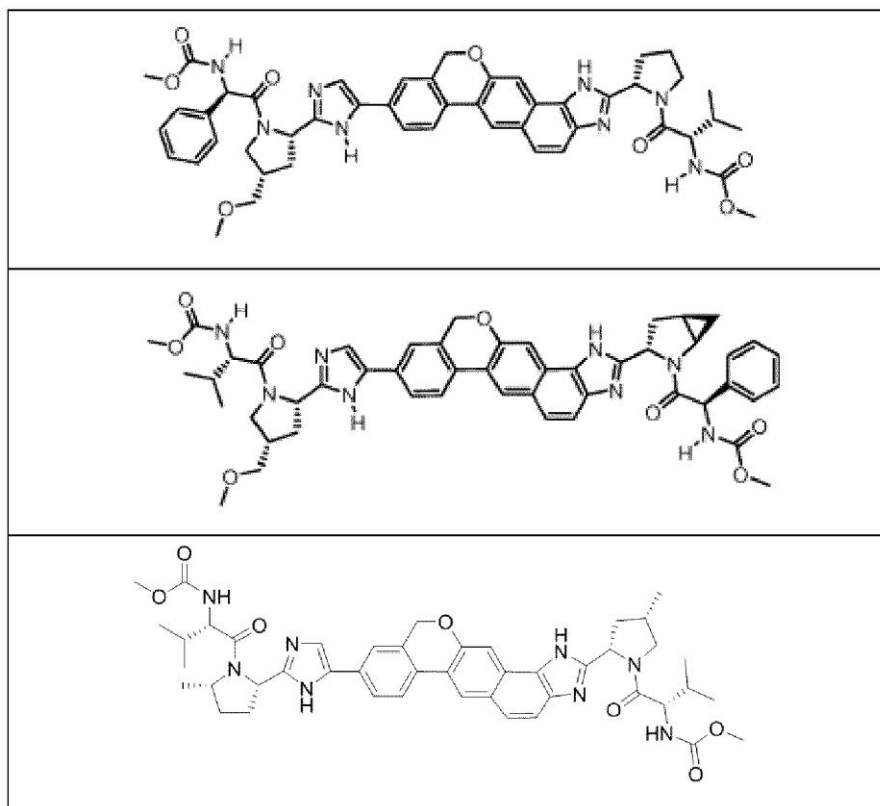
Hay una necesidad de nuevos agentes terapéuticos contra el VHC. En particular, hay una necesidad de agentes terapéuticos contra el VHC que tengan una amplia actividad contra los genotipos del VHC (por ejemplo, los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a, 4a). También hay una necesidad particular de agentes que sean menos susceptibles a la resistencia viral. Se han descrito mutaciones de resistencia a inhibidores para el NS5A del VHC para los genotipos 1a y 1b en Antimicrobial Agents and Chemotherapy, septiembre de 2010, Volumen 54, p. 3641-3650.

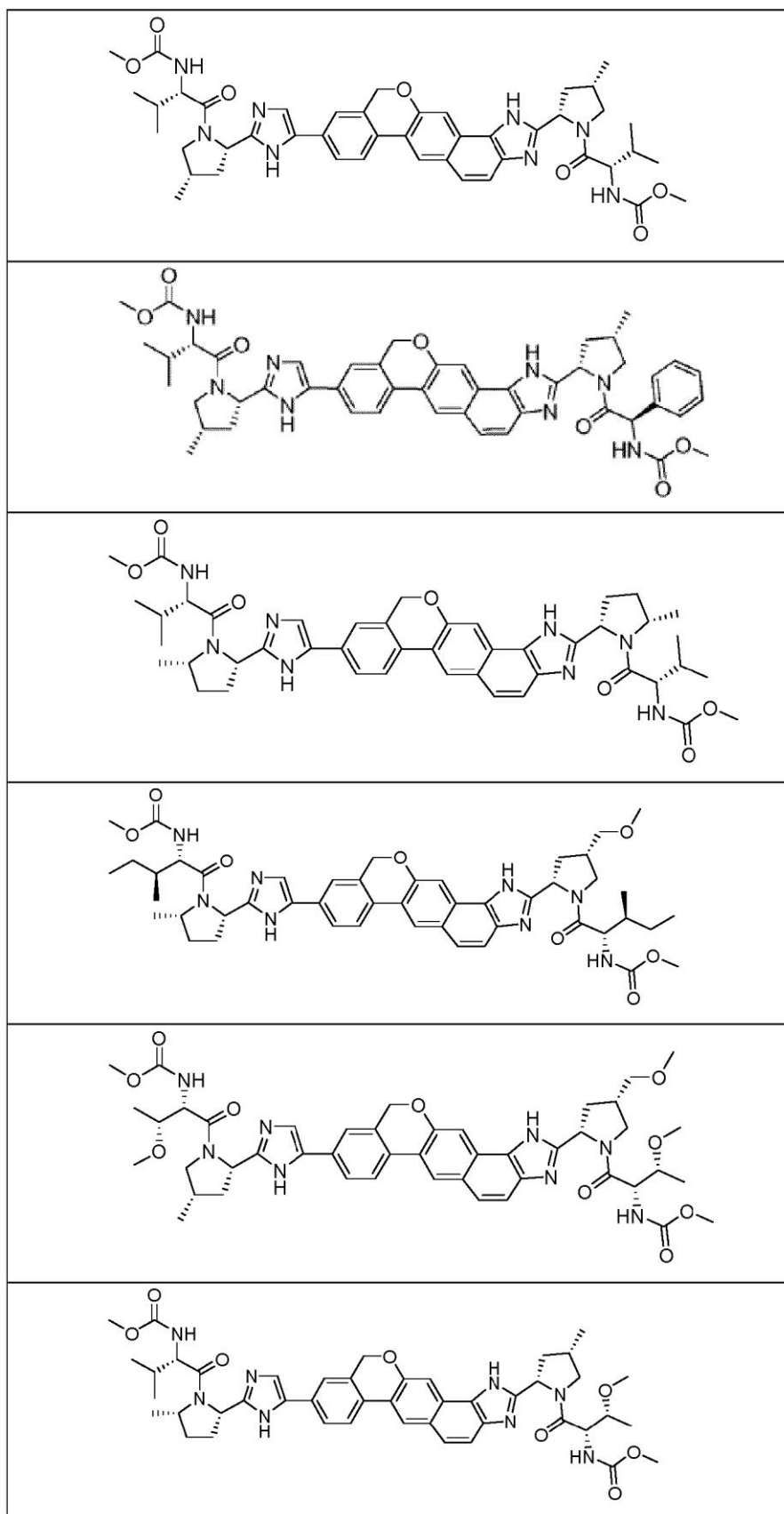
20 SUMARIO

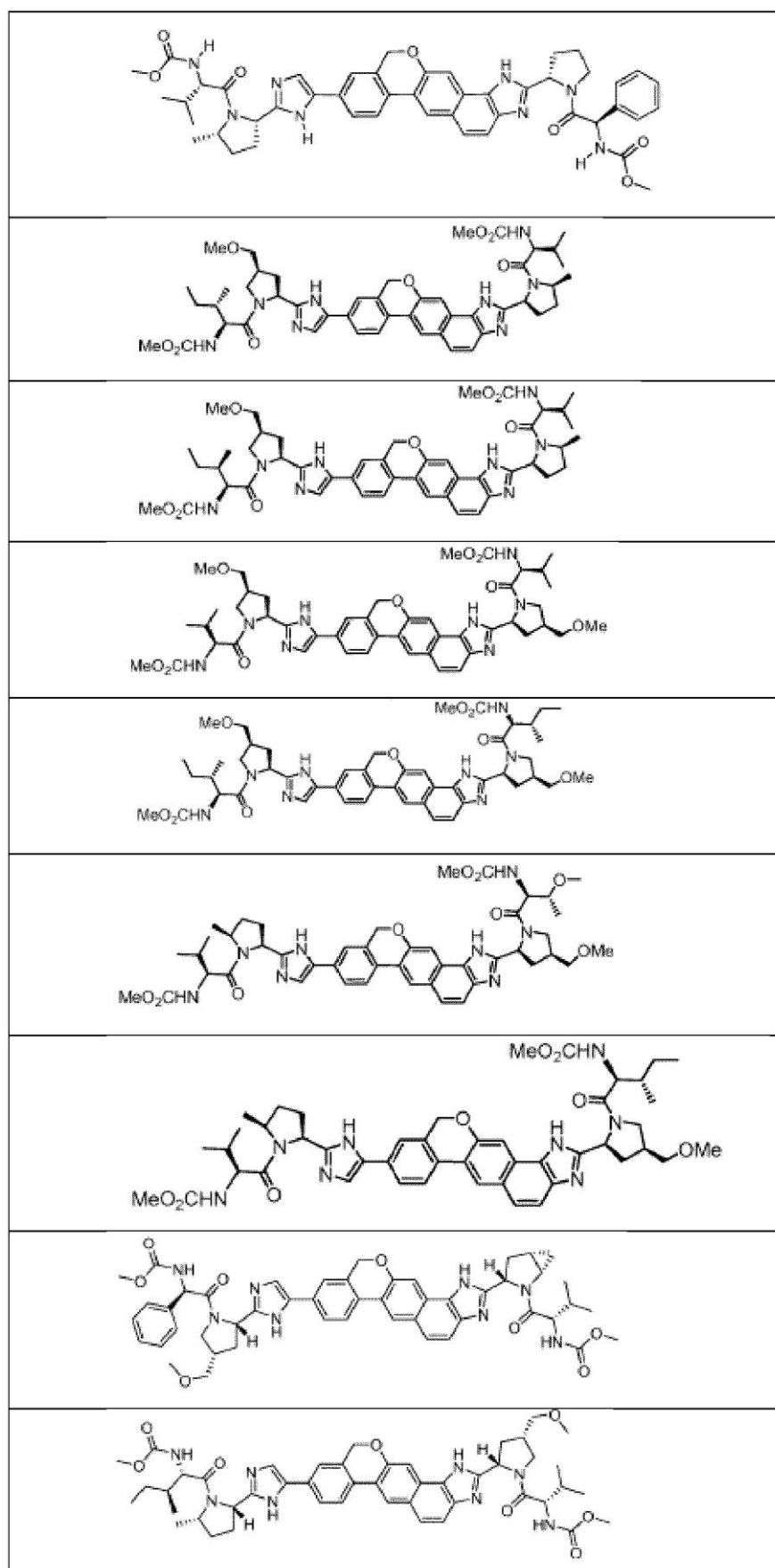
La presente invención proporciona:

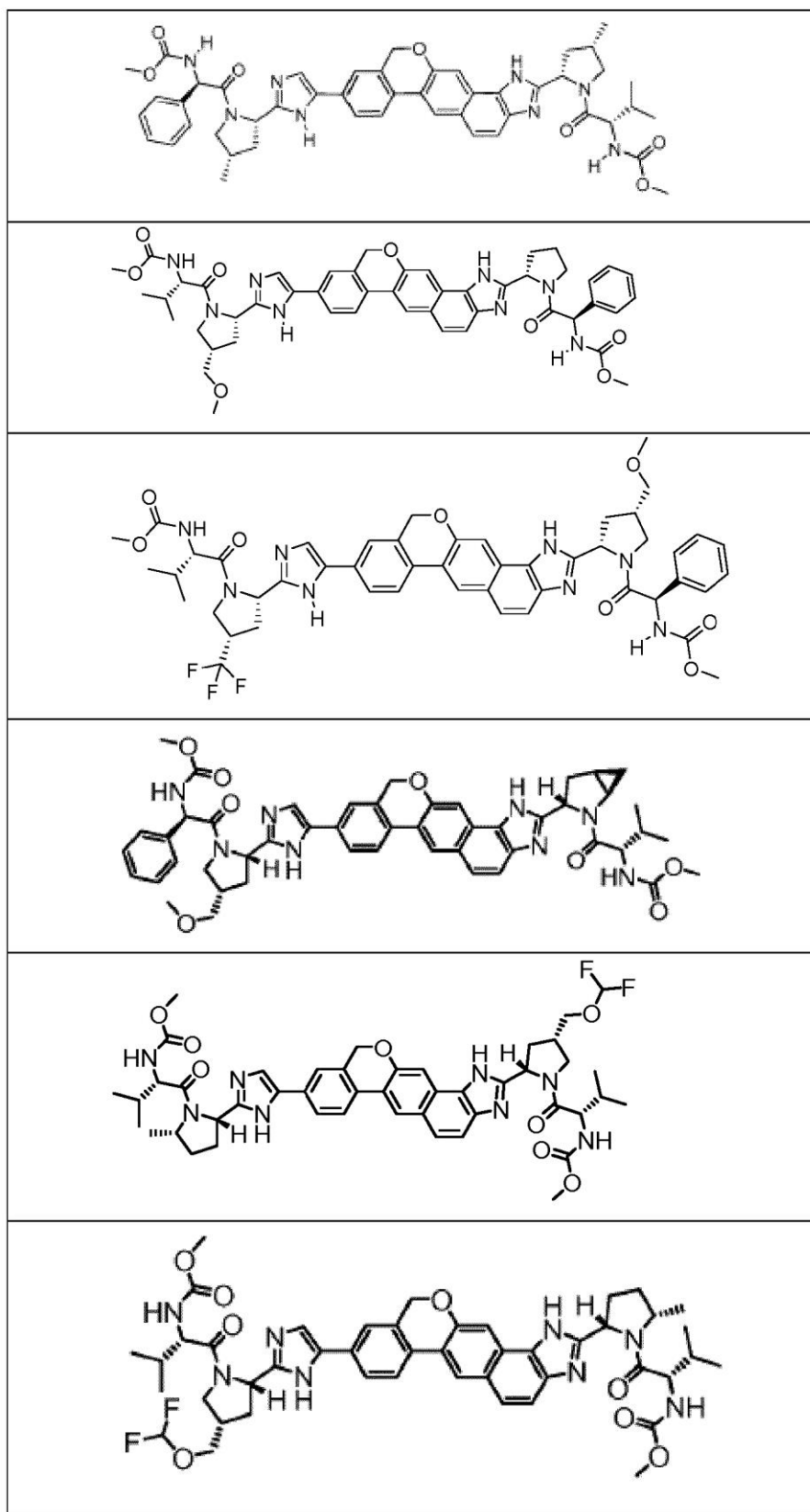
(1) un compuesto de fórmula:

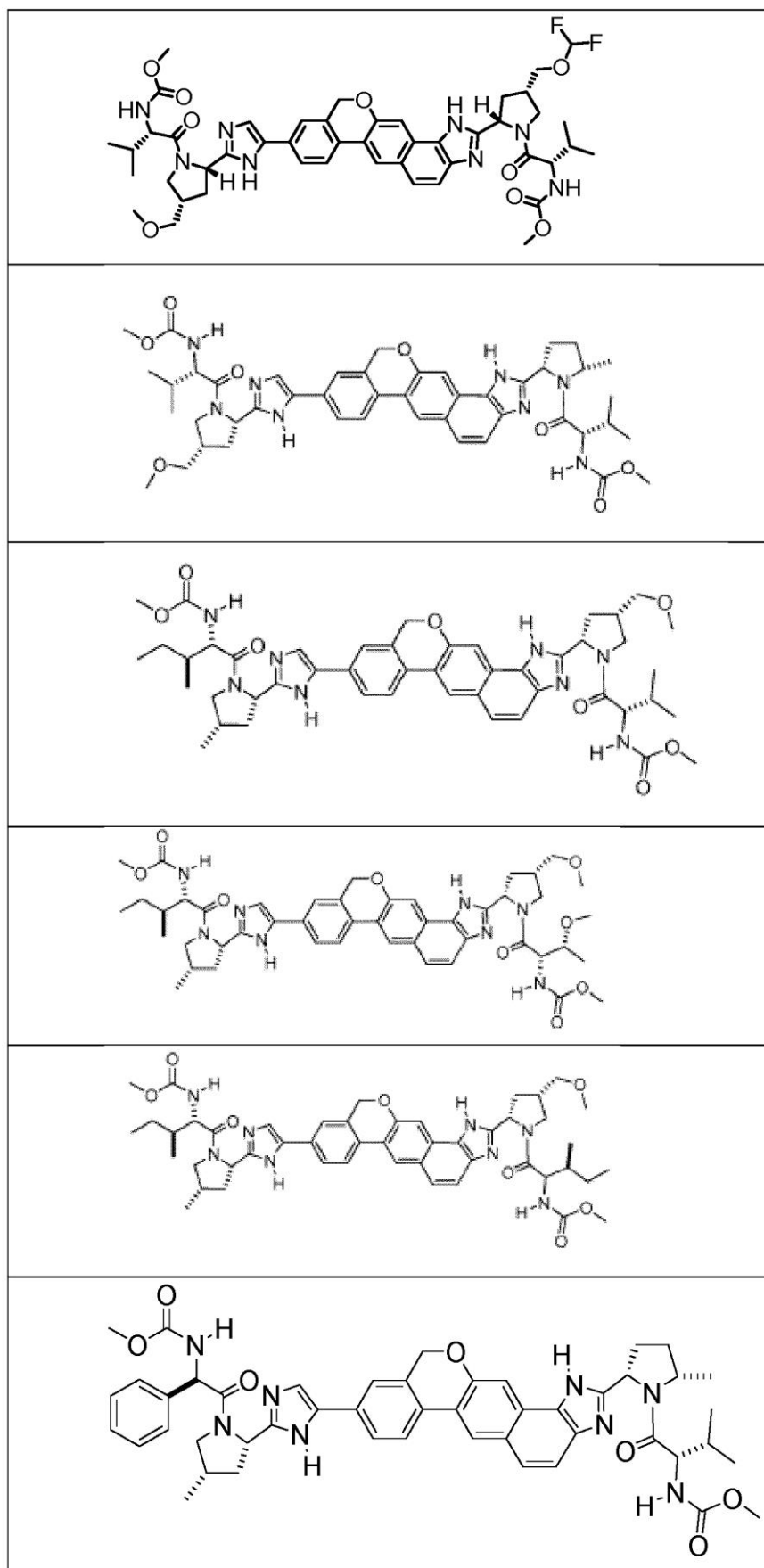
25

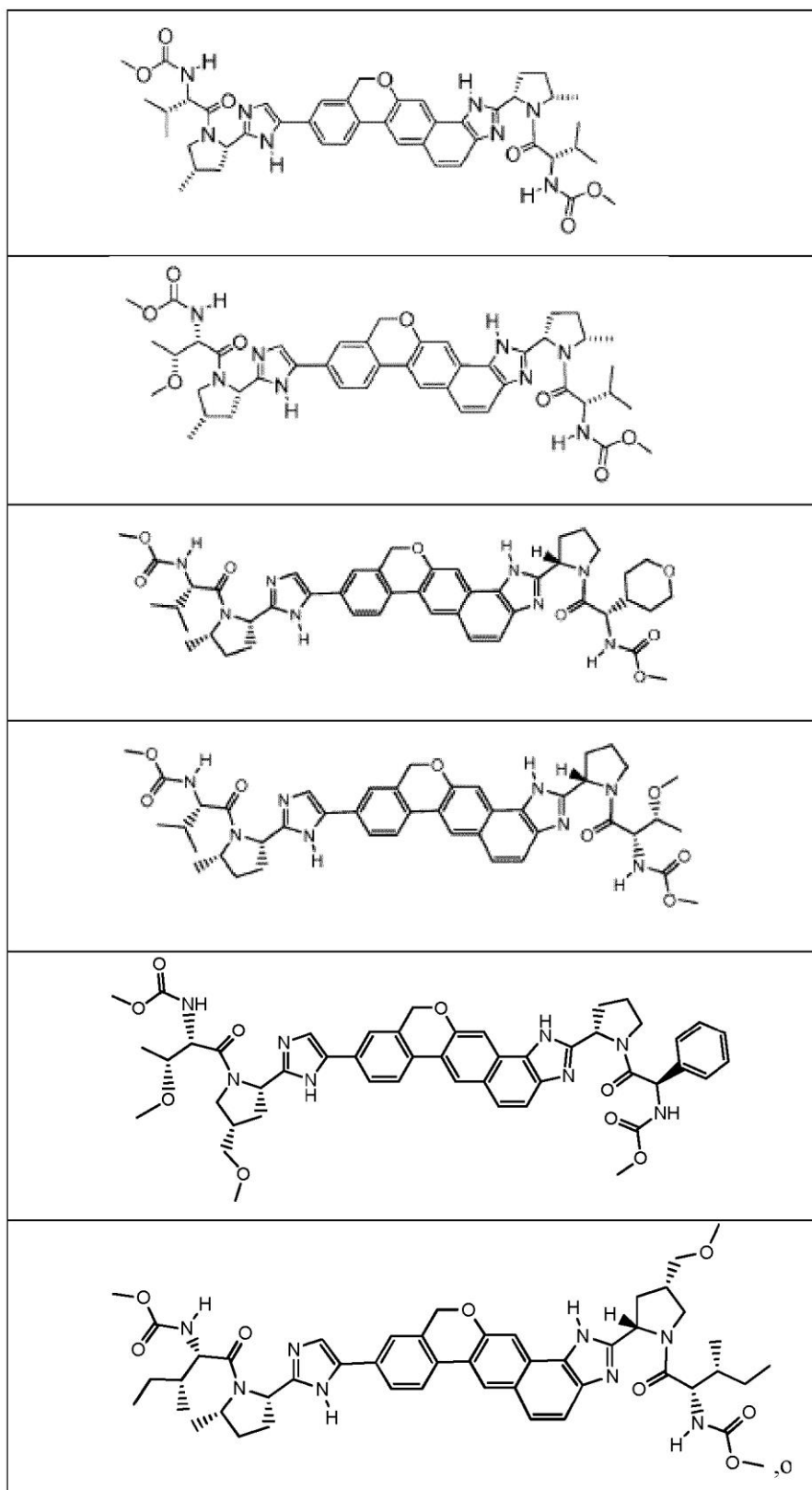






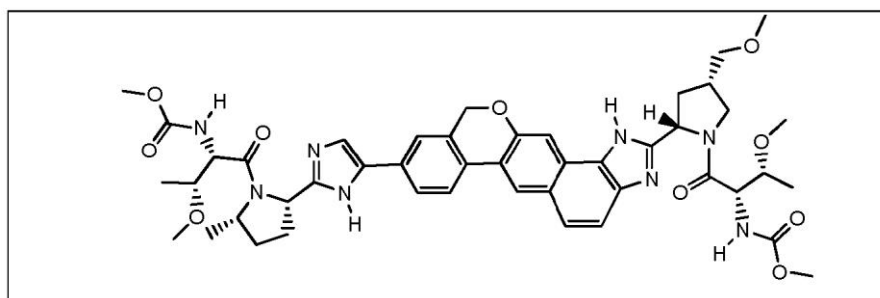






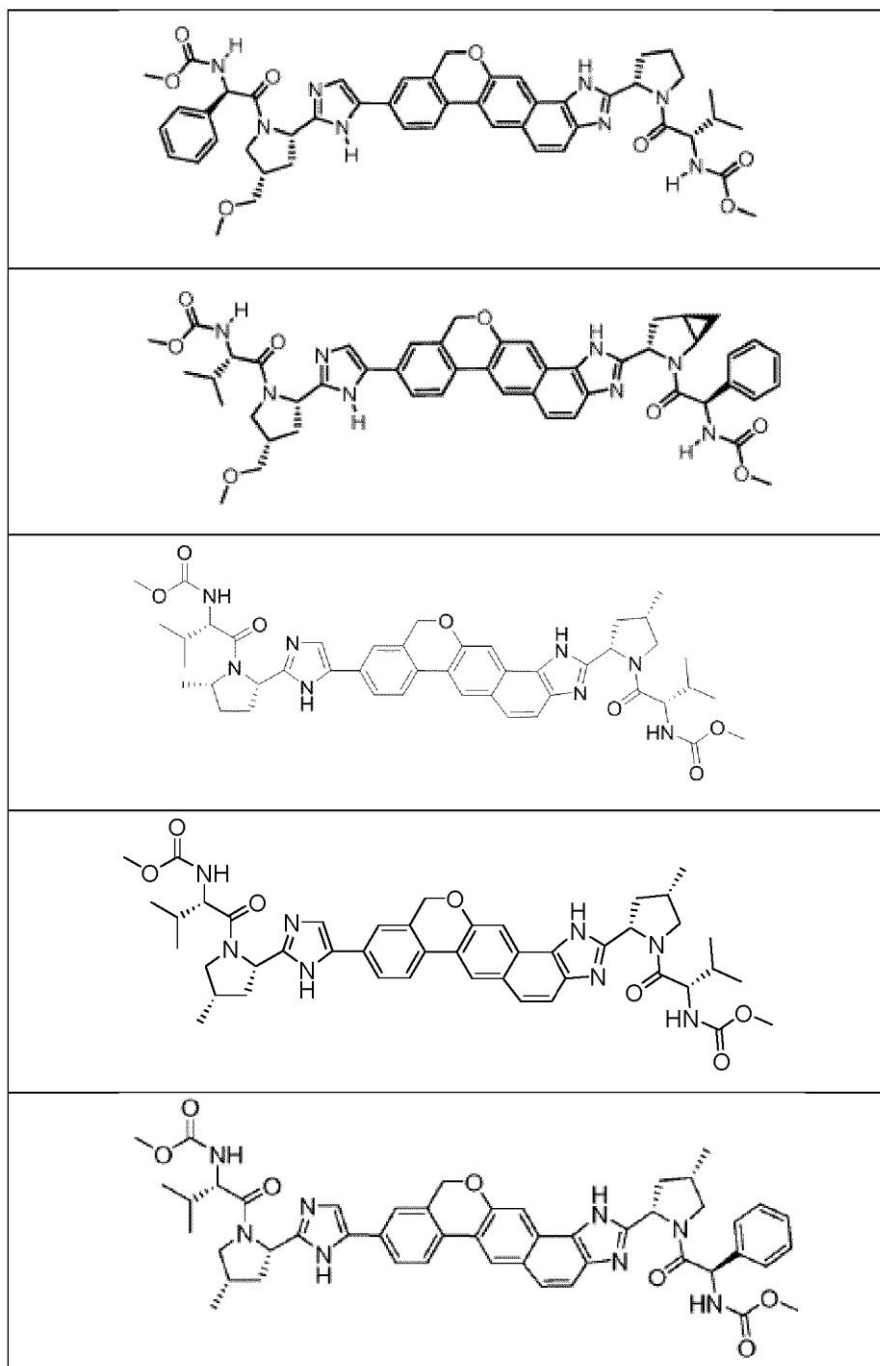
5

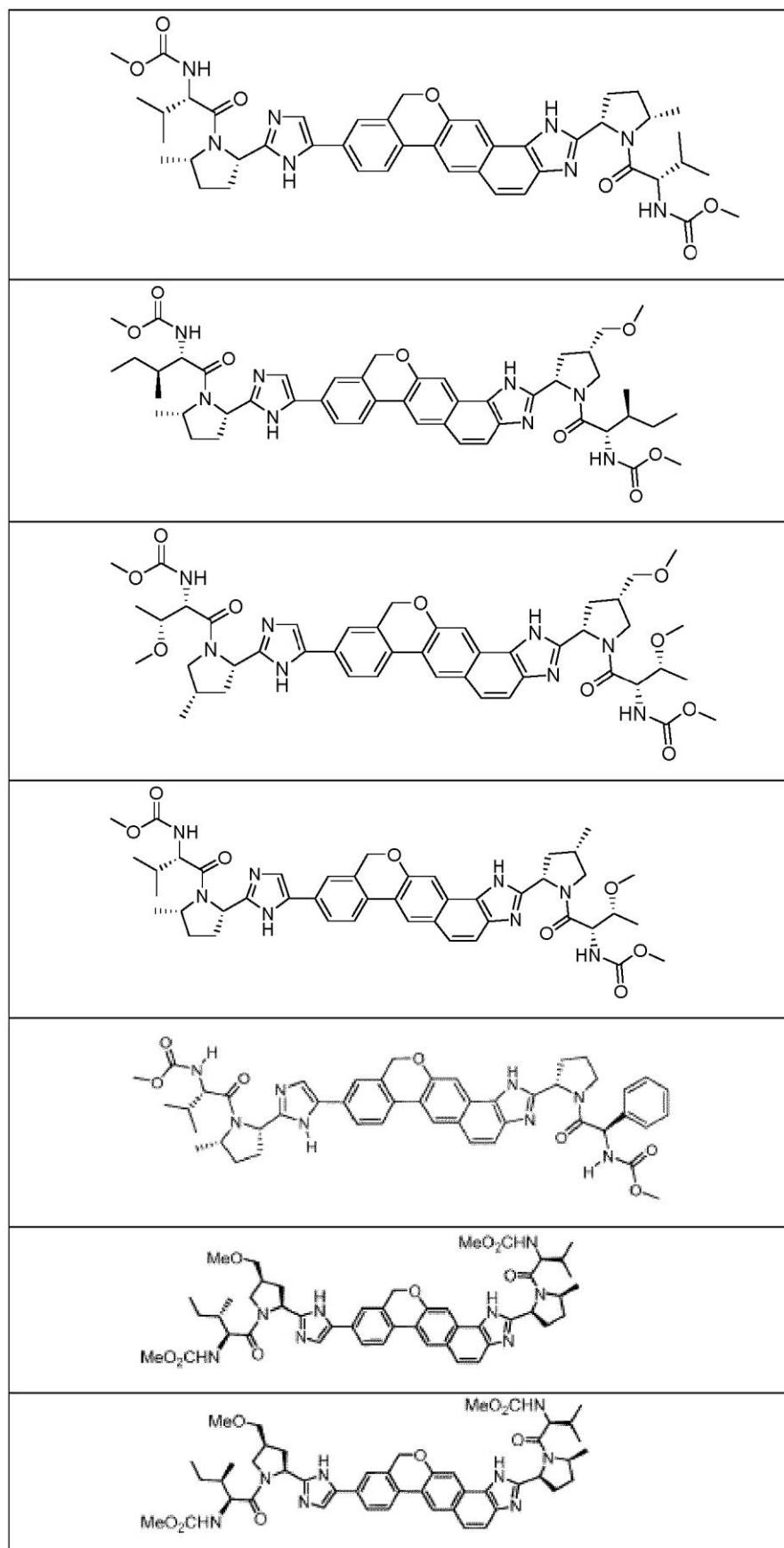
10

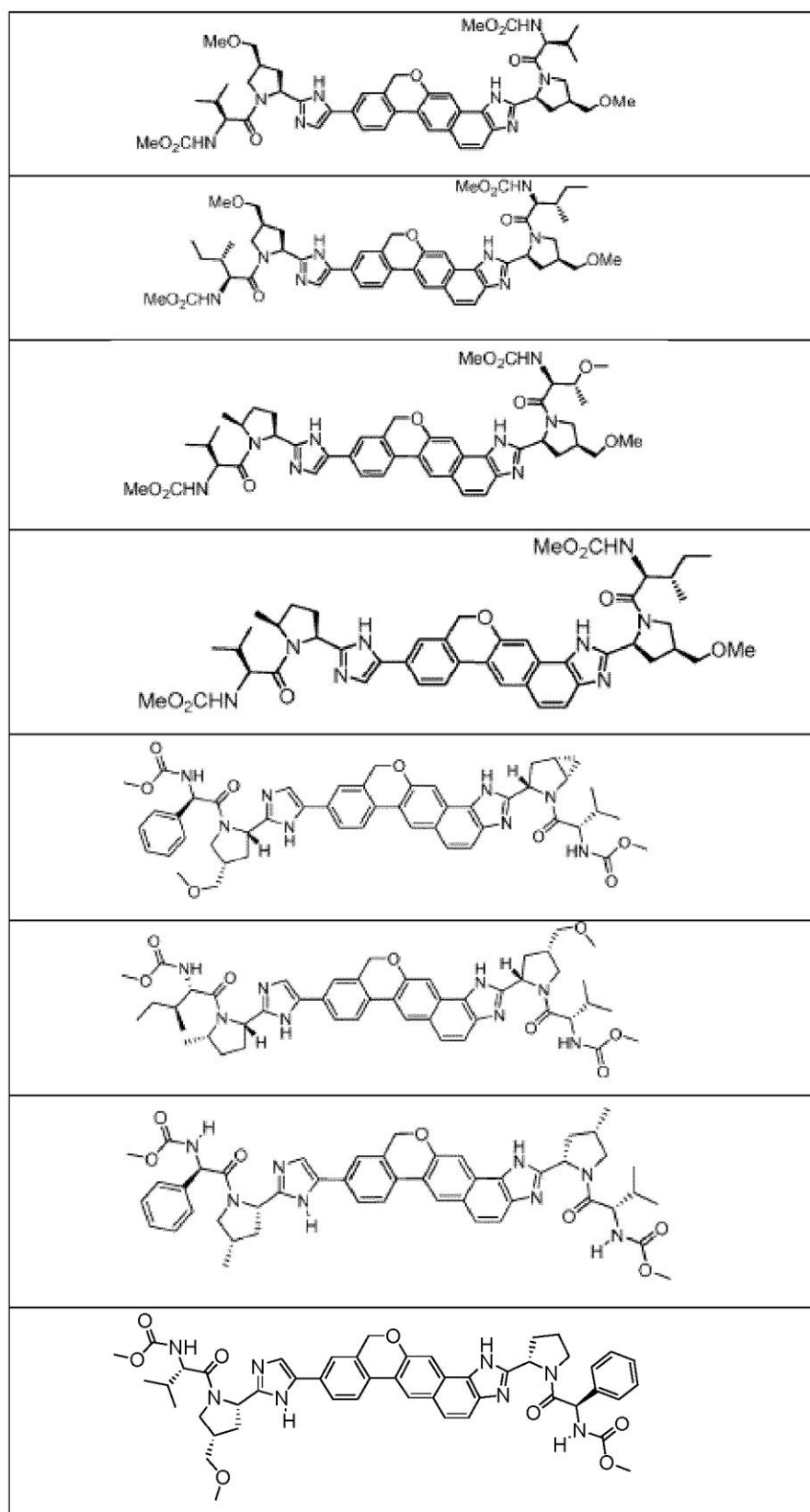


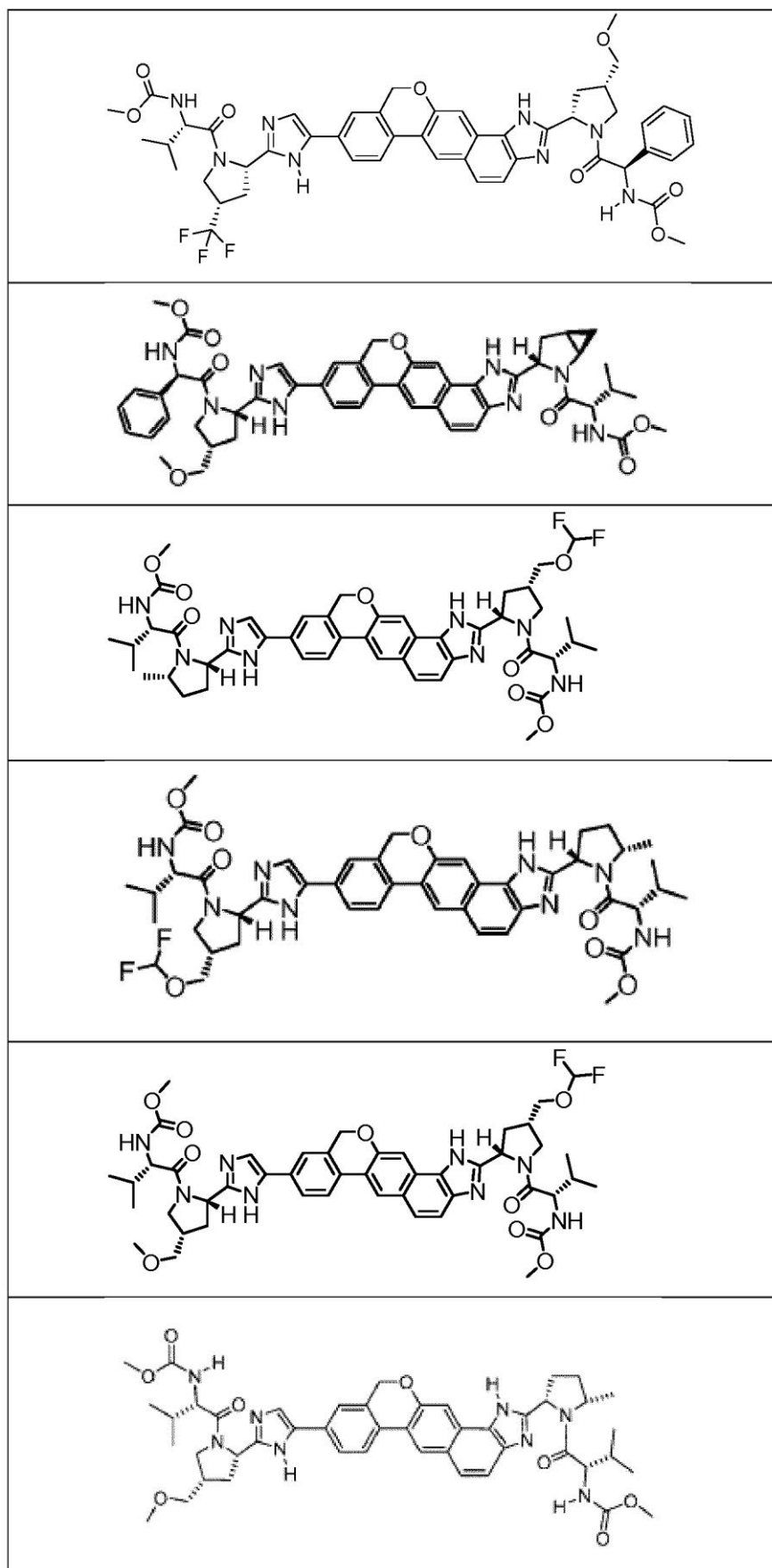
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
(2) un compuesto de fórmula:

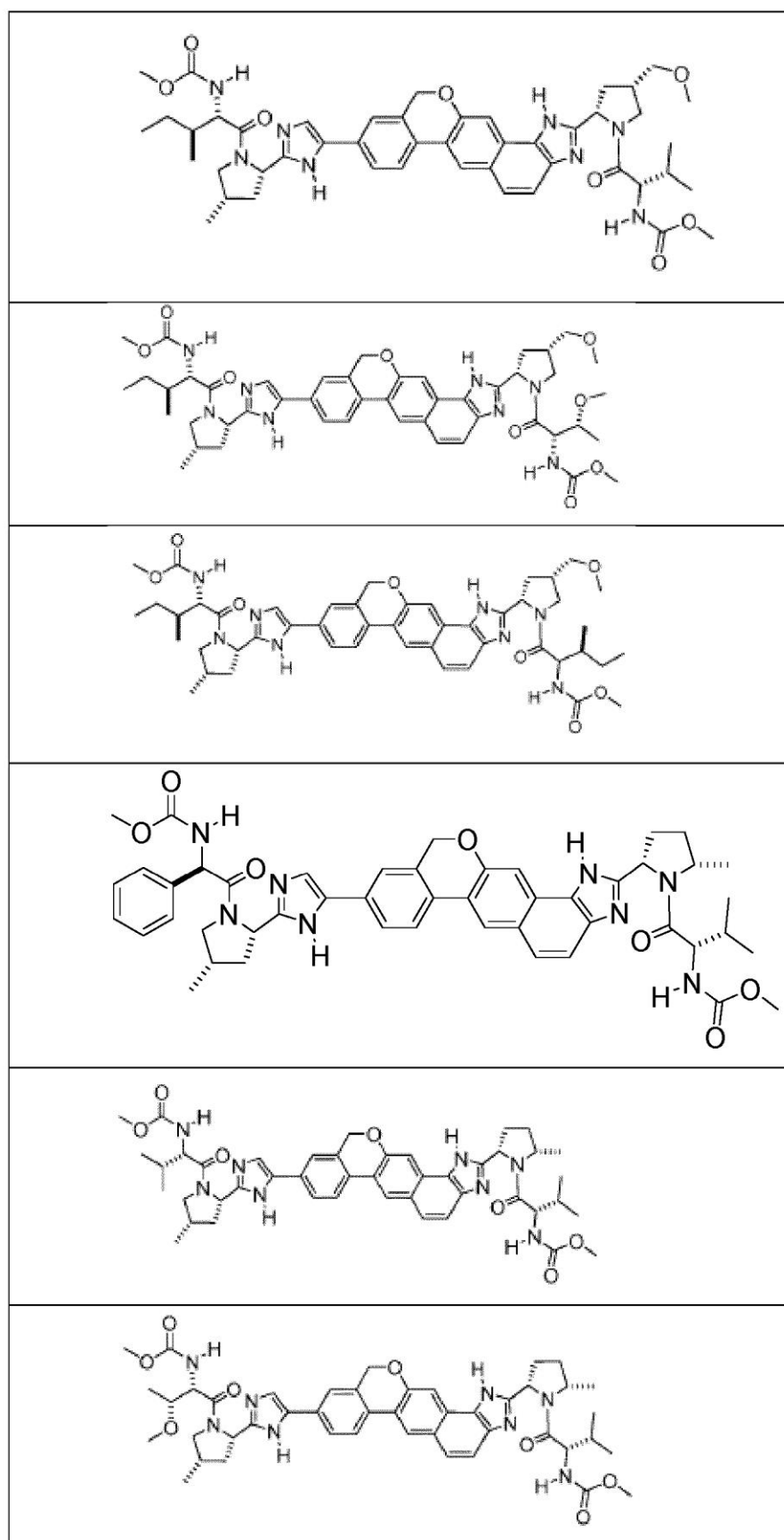
15

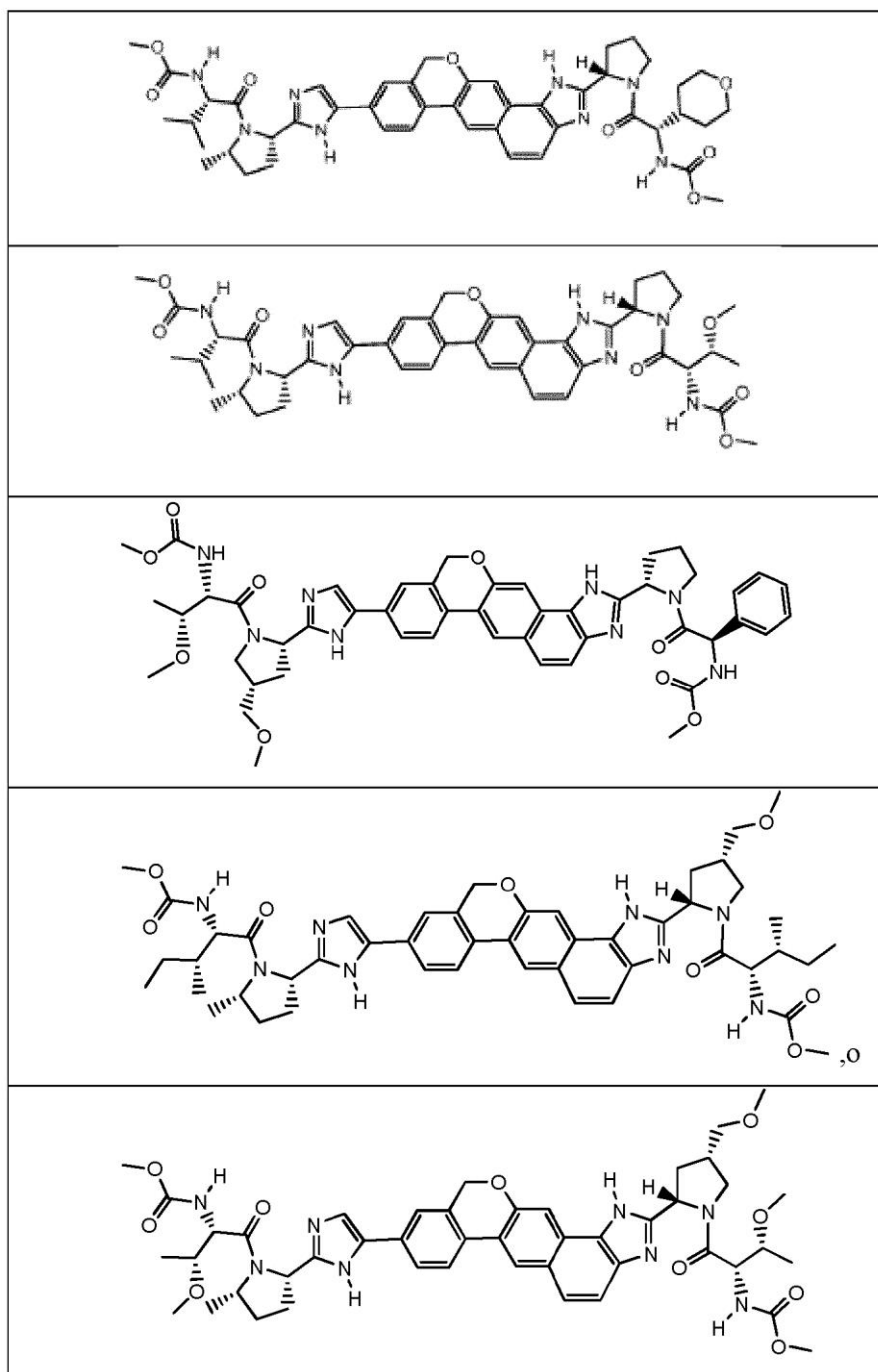












;

(3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable;

(4) la composición farmacéutica de acuerdo con (3), que comprende además un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de polimerasa NS5B;

(5) un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) para su uso en un método para tratar la hepatitis C;

(6) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con (5), en combinación con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de polimerasa NS5B;

(7) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con (2) y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable;

(8) una composición farmacéutica de acuerdo con (7), que comprende además un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de polimerasa NS5B;

(9) un compuesto de acuerdo con (2) para su uso en un método para tratar la hepatitis C;

(10) el compuesto para el uso de acuerdo con (9), en combinación con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos

de polimerasa NS5B del VHC;

(11) una composición farmacéutica de acuerdo con (3) o (4) para su uso en un método para tratar la hepatitis C;

y

(12) una composición farmacéutica de acuerdo con (7) u (8) para su uso en un método para tratar la hepatitis C.

Se ha descubierto que los compuestos de la invención poseen actividad útil contra los genotipos 1 del VHC. Además ciertos compuestos de la invención tienen una potencia significativa contra variantes resistente en GT1.

Por consiguiente, ciertos compuestos de la invención poseen propiedades farmacológicas beneficiosas que los hacen muy adecuados para satisfacer la necesidad actual de agentes contra el VHC con tales propiedades beneficiosas.

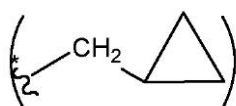
En una realización, la divulgación proporciona un compuesto que tiene propiedades inhibitoras o farmacocinéticas mejoradas, incluyendo una actividad mejorada contra el desarrollo de resistencia viral, una biodisponibilidad oral mejorada, una mayor potencia (por ejemplo, para inhibir la actividad del VHC) o una vida media eficaz prolongada *in vivo*. Ciertos compuestos de la divulgación pueden tener menos efectos secundarios, esquemas de dosificación menos complicados, o ser activos por vía oral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se hará referencia ahora con detalle a ciertas realizaciones de la divulgación, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la divulgación se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende que limite la divulgación a esas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la divulgación cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente divulgación como se define en las realizaciones.

Compuestos

"Alquilo" es un hidrocarburo C₁-C₁₈ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Algunos ejemplos son metilo Me, -CH₃, etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y ciclopropilometilo.



"Alquenilo" es un hidrocarburo C₂-C₁₈ de que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble carbono-carbono, *sp*². Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Alquinilo" es un hidrocarburo C₂-C₁₈ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple carbono-carbono, *sp*. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, acetilénico (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH).

"Alquileno" se refiere a un radical de hidrocarburos saturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico de 1 a 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o átomo de carbono o de dos diferentes de un alcano original. Los radicales alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares.

"Alquenileno" se refiere a un radical de hidrocarburos insaturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico de 2 a 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos diferentes de un alqueno original. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero no están limitados a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

"Alquinileno" se refiere a un radical de hidrocarburos insaturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico de 2 a 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos diferentes de un alquino original. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero no están limitados a, acetileno ($-C\equiv C-$), propargilo ($-CH_2\equiv C-$), y 4-pentinilo ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$).

El término "alcoxi" o "alquiloxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo unido a la fracción molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxycarbonilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxi unido a la fracción molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburos monocíclico saturado que tiene de tres a siete átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y $-NR^xR^y$ en donde el arilo y el heterociclilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y nitro.

El término "cicloalquilcarbonilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a la fracción molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término "cicloalquiloxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a la fracción molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquiloxicarbonilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquiloxi unido a la fracción molecular original a través de un grupo carbonilo.

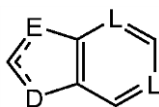
"Arilo" significa un radical de hidrocarburos aromático monovalente de 6 a 20 átomos de carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no están limitados a, radicales derivados de benceno, benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

"Arlalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no están limitados a, 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, la fracción alquilo, incluyendo los grupos alcanilo, alquenilo o alquinilo, del grupo arilalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción arilo tiene de 5 a 14 átomos de carbono.

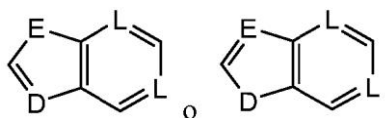
"Alquilo sustituido", "arilo sustituido" y "arilalquilo sustituido" significan alquilo, arilo y arilalquilo respectivamente, en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con un sustituyente que no es hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no están limitados a: halo (por ejemplo, F, Cl, Br, I), $-R$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-C(=O)R$, $-OC(=O)R$, $-C(O)OR$, $-C(=O)NRR$, $-S(=O)R$, $-S(=O)_2OR$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NRR$, y cada R es independientemente $-H$, alquilo, arilo, arilalquilo o heterociclo. Los grupos alquileno, alquenileno y alquinileno también pueden estar sustituidos de manera similar.

El término "opcionalmente sustituido" en referencia a una fracción particular (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a una fracción que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes.

El símbolo " $-----$ " en una estructura de anillo significa que un enlace es un enlace simple o doble. En un ejemplo no limitativo,



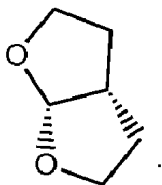
puede ser



"Haloalquilo", como se usa en la presente, 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 "heterociclilo", como se usa en la presente, incluye a modo de ejemplo y no de limitación estos 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 la presente, en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono han sido reemplazados por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S). El término heterociclo también incluye "heteroarilo" que es un heterociclo en el que por lo menos un anillo heterocíclico es aromático.

Los ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo y no de imitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, 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, cinnolinilo, 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, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahydrofuranilo:



A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos con enlaces de carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahydropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, los heterociclos con enlaces 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 con enlaces de nitrógeno están enlazados 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, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos con enlaces 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. Típicamente, un carbociclo tiene aproximadamente de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, aproximadamente de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo y hasta aproximadamente 25 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen típicamente de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] biciclo, o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema [5,6] o [6,6] biciclo. El término carbociclo incluye "cicloalquilo" que es un carbociclo saturado o insaturado. 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 la presente, se refiere a -NH_2 .

5 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su compañero de imagen especular.

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

15 "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 diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, como electroforesis y cromatografía.

Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

20 El término "tratamiento" o "tratar", en la medida en que se relacione con una enfermedad o afección, incluye evitar que se produzca 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.

25 Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en la presente siguen generalmente a 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 la luz polarizada en un plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos (D y L) o (R y S) se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro(s) quiral. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) o l que significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares entre sí. También puede hacerse referencia a un estereoisómero específico como enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. A una mezcla 50:50 de enantiómeros se hace referencia como una mezcla racémica o racemato, que puede producirse cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica. La divulgación incluye todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en la presente.

40 **Profármacos**

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

50 La "fracción de 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, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimático con los compuestos de profármacos de la divulgación incluyen, pero no están limitados a, amidasas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Las fracciones de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, la absorción y la lipofiliidad para optimizar la administración, la biodisponibilidad y la eficacia del fármaco. Una fracción de profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

60 Fracciones de profármaco ejemplares incluyen 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 donde 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 luego se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72:324; también las Patentes de Estados Unidos N° 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Posteriormente, se utilizó el éster de aciloxialquilo para administrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del éster de aciloxialquilo, el éster de alcocarboniloxialquilo (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como una fracción de profármaco en los compuestos de

las combinaciones de la divulgación. Un éster de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetoxi, (POM) - $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Una fracción de profármaco de carbonato de aciloximetilo ejemplar es el pivaloiloximetilcarbonato (POC) - $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Se informa que los ésteres de arilo de grupos de fósforo, especialmente los ésteres de fenilo, mejoran la biodisponibilidad oral (De Lombaert y col. (1994) J. Med. Chem. 37:498). También se han descrito ésteres de fenilo que contienen un éster carboxílico orto a un fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39 4109-4115). Se informa que los ésteres de bencilo generan ácidos fosfónicos originales. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto*- o *para*- posición 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 experimenta escisión en el enlace C-O bencilico para generar ácido fosfórico y un producto intermedio de metido de quinona. Mitchell et al. Ejemplos de esta clase de profármacos se describen por Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO 91/19721. Se han descrito otros profármacos de bencilo adicionales que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencilico (Glazier WO 91/19721). Se informa que los profármacos que contienen tio son útiles para la administración intracelular de fármacos de fosfonatos. Estos proésteres contienen un grupo etiltio en el que el grupo tiol o se esterifica con un grupo acilo o se combina con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el producto intermedio tio libre que posteriormente se descompone en ácido fosfórico y episulfuro (Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22:155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958).

Grupos protectores

En el contexto de la presente divulgación, los grupos protectores incluyen fracciones de profármaco y grupos protectores químicos.

"Grupo protector" se refiere a una fracción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. Los grupos protectores químicos y las estrategias de protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Ver, 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 eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, elaborando y rompiendo enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, como la polaridad, la lipofilicidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse con herramientas analíticas comunes. Los productos intermedios químicamente protegidos pueden ser ellos mismos biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden presentar propiedades alteradas y, en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, como el paso a través de las membranas celulares y la resistencia a la degradación enzimática o al secuestro. En esta función, puede hacerse referencia a los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco original en un profármaco, por lo que el fármaco original se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Como los profármacos activos pueden absorberse más eficazmente que el fármaco original, los profármacos pueden poseer una mayor potencia *in vivo* que el fármaco original. Los grupos protectores se eliminan o *in vitro*, en el caso de productos químicos intermedios, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los productos intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, los alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

Los grupos protectores están disponibles, se conocen y usan comúnmente y se usan opcionalmente para prevenir reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la divulgación. En su mayor parte, la decisión sobre qué grupos proteger, cuándo hacerlo, y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerá de la química de la reacción contra la que se protegerá (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductoras u otras) y la dirección pretendida de la síntesis. Los PG no necesitan ser, y generalmente no lo son, iguales si el compuesto se sustituye con múltiples PG. En general, el PG se usará para proteger grupos funcionales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y para prevenir por tanto reacciones secundarias o para facilitar de otro modo la eficacia sintética. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección pretendida de la síntesis y las condiciones de reacción que se van a encontrar, y puede producirse en cualquier orden según lo determine el experto.

Pueden protegerse varios grupos funcionales de los compuestos de la divulgación. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (ya sea 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 sintéticos expuestos en la presente. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni de éster, como entenderán los expertos en la técnica, y se

incluyen con las amidas, que se analizan a continuación.

Un gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amidas y las correspondientes reacciones de escisión química se describen en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Ver también Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. En particular, Capítulo 1, Grupos protectores: una descripción general, páginas 1-20, Capítulo 2, Grupos protectores de hidroxilo, páginas 21-94, Capítulo 3, Grupos protectores de diol, páginas 95-117, Capítulo 4, Grupos protectores de carboxilo, páginas 118-154, Capítulo 5, Grupos protectores de carbonilo, páginas 155-184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos, ver Greene como se expone a continuación.

A modo de ejemplo y no de limitación, las variables descritas en la presente pueden ser sustituyentes recurrentes en ciertas realizaciones. Típicamente, cada una de estas puede producirse 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 típicamente, cada una de estas puede producirse independientemente 12 o menos veces en una realización dada. Siempre que un compuesto descrito en la presente esté sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R¹" o "R³", 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 enlaces covalentes a los grupos, fracciones o átomos contiguos.

En una realización de la divulgación, el compuesto está en forma aislada y purificada. Generalmente, el término "aislado y purificado" 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 por lo menos aproximadamente en un 50% en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está por lo menos aproximadamente en un 75% en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está por lo menos aproximadamente en un 90% en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está por lo menos aproximadamente en un 98% en peso libre de materiales biológicos; y en otra realización, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está por lo menos aproximadamente en un 99% en peso libre de materiales biológicos. 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 quirales de carbono o fósforo. Los compuestos de la divulgación incluyen por tanto mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la divulgación incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes en las representaciones se proporcionan como isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la divulgación. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales sustancialmente ópticamente puros mediante técnicas bien conocidas como, por ejemplo, la separación de sales diaesterioméricas formadas con coadyuvantes, por ejemplo, ácidos o bases seguido de 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, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

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

Sales e hidratos

Ejemplos de sales fisiológica o farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la divulgación incluyen sales derivadas de una base apropiada, como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX₄⁺ (en donde X es alquilo C₁-C₄). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos como ácido metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado como Na⁺ y NX₄⁺ (en

donde X se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo C₁-C₄).

Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la divulgación serán típicamente fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente divulgación.

Las sales metálicas se preparan típicamente haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de esta divulgación. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li⁺, Na⁺ y K⁺. Puede precipitarse una sal metálica menos soluble a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado.

Además, las sales pueden formarse a partir de la adición ácida de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, típicamente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, debe entenderse que las composiciones de la presente comprenden compuestos de la divulgación en su forma no ionizada, así como su forma zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

También se incluyen dentro del alcance de esta divulgación las sales de los compuestos originales con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales es adecuado, especialmente los aminoácidos de origen natural que se encuentran como componentes proteicos, aunque el aminoácido típicamente es uno que lleva una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina o leucina.

Métodos de inhibición del VHC

En la presente se divulgan métodos para inhibir la actividad del VHC que comprenden el paso de tratar una muestra que se sospecha que contiene VHC con un compuesto o composición de la divulgación.

Los compuestos de la divulgación pueden actuar como inhibidores del VHC, como productos intermedios para tales inhibidores o tener otras utilidades como se describe a continuación. Los inhibidores generalmente se unirán a localizaciones en la superficie o en una cavidad del hígado. Los compuestos que se unen al hígado pueden unirse con varios grados de reversibilidad. Los compuestos que se unen sustancialmente de manera irreversible son candidatos ideales para su uso en este método de la divulgación. Una vez marcados, los compuestos que se unen sustancialmente de manera irreversible son útiles como sondas para la detección del VHC. Por consiguiente, en la presente se divulgan métodos para detectar NS3 en una muestra que se sospecha que contiene VHC que comprenden los pasos: tratar una muestra que se sospecha que contiene VHC con una composición que comprende un compuesto de la divulgación unido a un marcador; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad del marcador. Los marcadores adecuados son bien conocidos en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de la presente se marcan de manera convencional usando grupos funcionales como hidroxilo o amino. Dentro del contexto de la divulgación, las muestras que se sospecha que contienen VHC incluyen materiales naturales o artificiales, como organismos vivos; cultivos de tejidos o células; muestras biológicas como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de comida, agua o aire; muestras de bioproductos, como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente, se sospechará que la muestra contiene VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de solventes orgánicos y agua. Las muestras incluyen organismos vivos como humanos y materiales artificiales como los cultivos celulares.

El paso de tratamiento de la divulgación comprende añadir el compuesto de la divulgación a la muestra o comprende añadir un precursor de la composición a la muestra. El paso de adición comprende cualquier método de administración como se ha descrito anteriormente.

Si se desea, la actividad del VHC después de la aplicación del compuesto puede observarse mediante cualquier método, incluyendo métodos directos e indirectos para detectar la actividad del VHC. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar la actividad del VHC. Típicamente se aplica uno de los métodos de detección descritos anteriormente, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

Muchos organismos contienen VHC. Los compuestos de esta divulgación son útiles en el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con la activación del VHC en animales o en el hombre.

Sin embargo, en la detección de compuestos capaces de inhibir la actividad del VHC debe tenerse en cuenta que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no siempre correlacionarse con los ensayos de cultivos celulares. Por tanto, un ensayo basado en células debería ser típicamente la principal herramienta de detección.

Formulaciones farmacéuticas

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, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se pretenden administrar mediante una administración distinta a la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes como los establecidos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero normalmente es de aproximadamente 7 a 10. Típicamente, 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 aproximadamente 50 o 100 miligramos. En una realización, la dosificación será de aproximadamente 100 miligramos. Se contempla que el compuesto pueda administrarse una, dos o tres veces al día.

Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la divulgación comprenden por lo menos un ingrediente activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables para el mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El portador(es) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo para el receptor del mismo.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente divulgación adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o una 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 ingrediente activo también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se elabora mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y opcionalmente se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo a partir de ellos.

Para la administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, el 0,075 al 20% p/p (incluyendo ingredientes activos en un intervalo entre el 0,1% y el 20% en incrementos del 0,1% p/p como del 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferiblemente del 0,2 al 15% p/p y lo más preferible del 0,5 al 10% p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, por lo menos el 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta divulgación puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante (también conocido como emulgente), es deseable que comprenda una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere que incluya tanto un aceite como una grasa. Juntos, los emulsionantes con o sin estabilizadores forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la divulgación incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárilico, alcohol bencílico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada, como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol 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 conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación comprenden uno o más compuestos de la divulgación junto con uno o más portadores 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 de administración pretendido. Cuando se usa para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para 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, para proporcionar una preparación apetecible. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y disgregación como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo solo o con una cera.

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

Las suspensiones acuosas de la divulgación contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes como un fosfátido 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, heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones de aceite se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el 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 ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los divulgados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

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, como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

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

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada pretendida para la administración oral a humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador 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 mensurables para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración ocular incluyen gotas para los ojos en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10%, particularmente aproximadamente del 1,5% p/p.

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

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprenda, 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 micrones (incluyendo tamaños de partículas en un intervalo entre 0,1 y 500 micrones en incrementos de micrones como de 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación por la boca para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con la actividad del VHC.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, portadores que se sabe en la técnica que son apropiados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles

acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en envases de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (lío-filizado) que solo requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha mencionado anteriormente en la presente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

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

La divulgación proporciona además composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un portador veterinario para el mismo.

Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otra manera 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 por cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la divulgación también pueden formularse para proporcionar una 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 divulgación formulados para liberación sostenida o controlada.

La dosis eficaz de ingrediente activo depende por lo menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis más bajas), el método de administración y la formulación farmacéutica, y será determinada por el practicante clínico usando estudios convencionales de escalada de dosis.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la divulgación (a los que se hace referencia en la presente como ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías 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 condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta divulgación es que están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia combinada contra el VHC

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

Más específicamente, uno o más compuestos como se describen en la presente pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

- 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, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, 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 (Albupharm), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 PEGilado (IL-29 PEGilado) y belerofon;
- 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidina);
- 3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, 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;
 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 de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128
 5 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, sofosbuvir (GS-7977 (anteriormente
 PSI-7977)) e INX-189 (ahora BMS986094);
 7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, 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,
 10 A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, ABT-072, ABT-333, GS-9669, PSI-
 7792 y GS-9190;
 8) inhibidores de NS5A del VHC, 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;
 15 10) inhibidores de ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811;
 11) inhibidores de IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067;
 12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-
 9585 y roxitromicina; y
 13) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-
 20 401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (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, EMZ-702, AVI
 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida y VX-497 (merimepodib).

Más específicamente, uno o más compuestos como se describen en la presente pueden combinarse con
 25 uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de del
 NS5B (ABT-072 y ABT-333), inhibidores de NS5A del VHC (ACH-3102 y ACH-2928) e inhibidores de la proteasa
 NS3 del VHC (ABT-450 y ACH-1625).

En otra realización más, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un
 30 compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en
 combinación con por lo menos un agente terapéutico adicional, y un portador o excipiente farmacéuticamente
 aceptable.

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

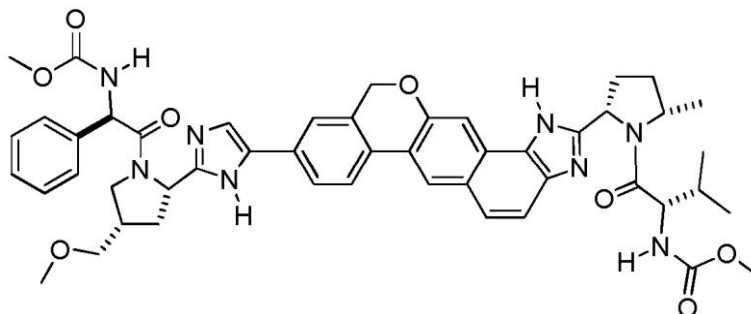
En otra realización, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un
 compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con por lo menos un
 agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado,
 45 rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen,
 IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega
 con DUROS, albuferon, rebetol, copegus, levovirin, VX-497, viramidina (taribavirin), 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),
 50 UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y
 derivados de fenilalanina, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostato), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702,
 AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN- 7000, civacir, GI-5005, ANA-
 975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18 y NIM811 y un portador o excipiente
 farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico en combinación que
 55 comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 60 b) una segunda composición farmacéutica que comprende por lo menos un agente terapéutico adicional
 seleccionado del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no
 nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa,
 inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de
 gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina,
 65 inhibidores de la proteasa de NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no

nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC y combinaciones de los mismos.

En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se describe en la presente e inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa de NS5B del VHC y opcionalmente un interferón o ribavirina. En una realización, el compuesto es metilo {(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-dihidroiso-cromeno [4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato que tiene la fórmula:



y el inhibidor es sofosbuvir.

Pueden seleccionarse combinaciones de los compuestos de la invención y agentes terapéuticos activos adicionales para tratar pacientes infectados con VHC y otras afecciones como infecciones por VIH. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más compuestos útiles en el tratamiento del VIH, por ejemplo, compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa de NS3, inhibidores de polimerasa de NS5b, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

Más específicamente, uno o más compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de 1) inhibidores de la proteasa del VIH, 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 del VIH de la transcriptasa inversa, 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 de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, alovudinalV- 210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamidovudina, 4) un inhibidor de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, 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 fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la 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 gp41, 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 NADH-oxidasa, por ejemplo, inmunitina, 10) un inhibidor de CCR5, por ejemplo, aplaviviroc, 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 de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, feron, reaferon, intermax alpha, 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 la polimerasa de 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 proteasa de 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 VHC, por ejemplo, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar la hepatitis C, por ejemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN -7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100 y SPI452, 20) Inhibidores de ARNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, por ejemplo, VGV-1, PA-457 (bevrimat), ampligen, HRG214, citolina, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889 y PA-1050040.

Se contempla que el segundo agente terapéutico se administre de una manera conocida en la técnica y la dosificación puede ser seleccionada por alguien con experiencia 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 entran dentro del alcance de esta divulgación los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la divulgación incluye compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta divulgación con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican típicamente mediante la preparación de un compuesto radiomarcado (por ejemplo, C^{14} o H^3) de la divulgación, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal como una rata, ratón, cobaya, mono o al hombre, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (normalmente de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a los epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS o NMR. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de la conversión, siempre que no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la divulgación incluso si no poseen actividad inhibidora del VHC propia.

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

Métodos ejemplares para elaborar los compuestos

La divulgación también se refiere a métodos para elaborar las composiciones de la divulgación. Las composiciones se preparan mediante cualquiera de las técnicas aplicables de síntesis orgánica. Muchas de estas técnicas son bien conocidas en la técnica. Sin embargo, muchas de las técnicas conocidas se elaboran en 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; así 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-in-Chief (Pergamon Press, Nueva York, impresión de 1993). Otros métodos adecuados para preparar compuestos de la divulgación se describen en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 2006/020276.

En los esquemas y ejemplos siguientes se proporcionan una serie de métodos ejemplares para la preparación de las composiciones de la divulgación. Se pretende que estos métodos ilustren la naturaleza de tales preparaciones y no se pretende que limiten el alcance de los métodos aplicables.

Generalmente, las condiciones de reacción tales como temperatura, tiempo de reacción, solventes, procedimientos de tratamiento y similares, serán las habituales en la técnica para la reacción particular a realizar. El material de referencia citado, junto con el material allí citado, contiene descripciones detalladas de tales condiciones. Típicamente, las temperaturas serán de -100°C a 200°C , los solventes serán apróticos o próticos y los tiempos de reacción serán de 10 segundos a 10 días. El tratamiento normalmente consiste en inactivar cualquier reactivo que no haya reaccionado seguido de una división entre un sistema de agua/capas orgánicas (extracción) y separar la capa que contiene el producto.

Las reacciones de oxidación y reducción se llevan a cabo típicamente a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (alrededor de 20°C), aunque para las reducciones de hidruro metálico frecuentemente la temperatura se reduce a de 0°C a -100°C , los solventes son típicamente apróticos para las reducciones y pueden ser próticos o apróticos para las oxidaciones. Los tiempos de reacción se ajustan para lograr las conversiones

deseadas.

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

Las técnicas sintéticas estándar tales como la eliminación azeotrópica de los subproductos de la reacción y el uso de condiciones de reacción anhidras (por ejemplo, entornos de gas inerte) son comunes en la técnica y se aplicarán cuando sea aplicable.

Los términos "tratado", "tratar", "tratamiento" y similares, cuando se usan en relación con una operación química sintética, significan poner en contacto, mezclar, reaccionar, permitir reaccionar, poner en contacto y otros términos comunes en la técnica para indicar que una o más entidades químicas se tratan de tal manera que las convierten en 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", "reaccionado", "se dejó reaccionar", etc., con el compuesto dos. Por ejemplo, el tratamiento indica la manera razonable y habitual en la que se permite que reaccionen los productos químicos orgánicos. Se pretenden concentraciones normales (de 0,01 M a 10 M, típicamente de 0,1 M a 1 M), temperaturas (de -100° C a 250° C, típicamente de -78° C a 150° C, más típicamente de -78° C a 100° C, aún más típicamente de 0° C a 100° C), recipientes de reacción (típicamente de vidrio, plástico, metal), solventes, presiones, atmósferas (típicamente aire para reacciones insensibles al oxígeno y al agua o nitrógeno o argón para reacciones sensibles al oxígeno o al agua), etc. a menos que se indique lo contrario. El conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de la 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 síntesis orgánica selecciona condiciones y aparatos que se espera razonablemente que lleven a cabo las reacciones químicas de los procesos descritos en base al conocimiento en la técnica.

Las modificaciones de cada uno de los esquemas ejemplares y en los Ejemplos (de ahora en adelante "esquemas ejemplares") llevan a varios análogos de los materiales ejemplares específicos producidos. Las citas citadas anteriormente que describen métodos adecuados de síntesis orgánica son aplicables a tales modificaciones.

En cada uno de los esquemas ejemplares puede resultar ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o serie de pasos se separan y/o purifican (en lo sucesivo se separan) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización de un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unir o hacer separable de otro modo un producto deseado, material de partida sin reaccionar, subproducto de reacción o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos como éteres corona, reactivos de extracción de iones líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de los métodos apropiados de separación 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 materia aplicará las técnicas más probables para lograr la separación deseada.

Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse mediante la resolución de la mezcla racémica usando un método como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) por E.L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, CH, (1975) J. Chromatogr., 113, 3) 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la divulgación pueden separarse y aislarse mediante 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 quirales derivatizantes, separación de los diastereoisómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los

estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

Según el método (1), las sales diastereoisómeras pueden formarse mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diastereoisómeras mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede resultar en la formación de las sales diastereoméricas.

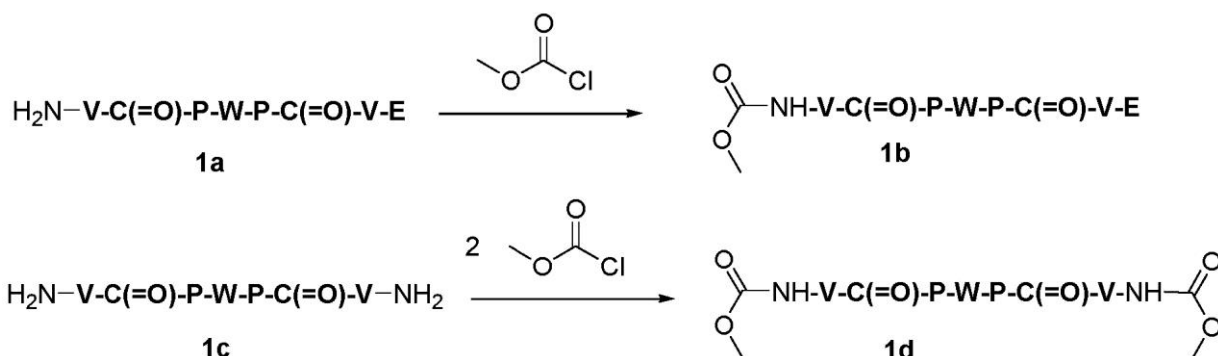
Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el sustrato libre enantioméricamente enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica elaborar ésteres quirales, como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-) mentilo en presencia de una base, o 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 de NMR para la presencia de los dos diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse mediante cromatografía en fase normal y en fase inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse mediante 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). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, como rotación óptica y dicroísmo circular.

Esquemas y ejemplos

Los aspectos generales de estos métodos ejemplares se describen a continuación y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procesos se separa, aísla y/o purifica opcionalmente antes de su uso en procesos posteriores.

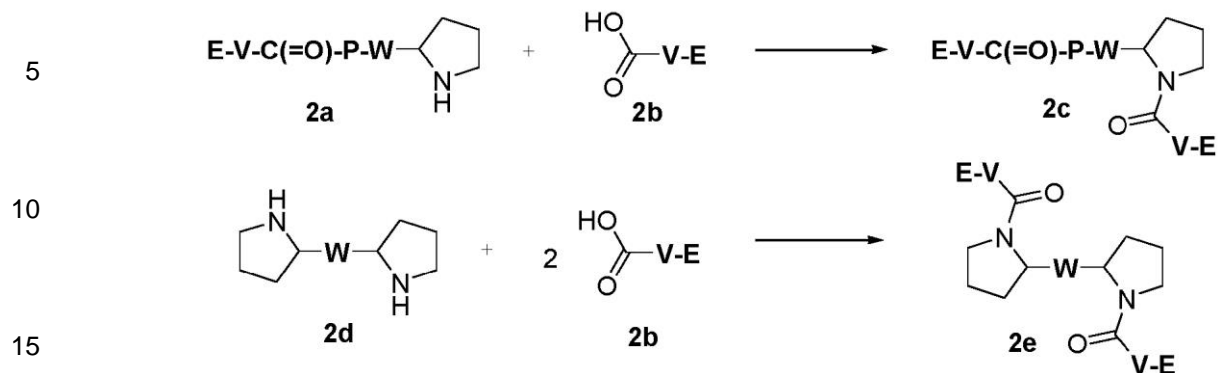
En la presente se proporcionan una serie de métodos ejemplares para la preparación de compuestos de la divulgación, por ejemplo, en los Ejemplos siguientes. Se pretende que estos métodos ilustren la naturaleza de tales preparaciones y no se pretende que limiten el alcance de los métodos aplicables. Ciertos compuestos de la divulgación pueden usarse como productos intermedios para la preparación de otros compuestos de la divulgación. En los métodos ejemplares descritos en la presente, el fragmento **E-V**- también puede escribirse como **R9**-. PG representa un grupo protector común para el grupo funcional dado al que está unido. La instalación y eliminación del grupo protector puede lograrse usando técnicas estándar, 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**

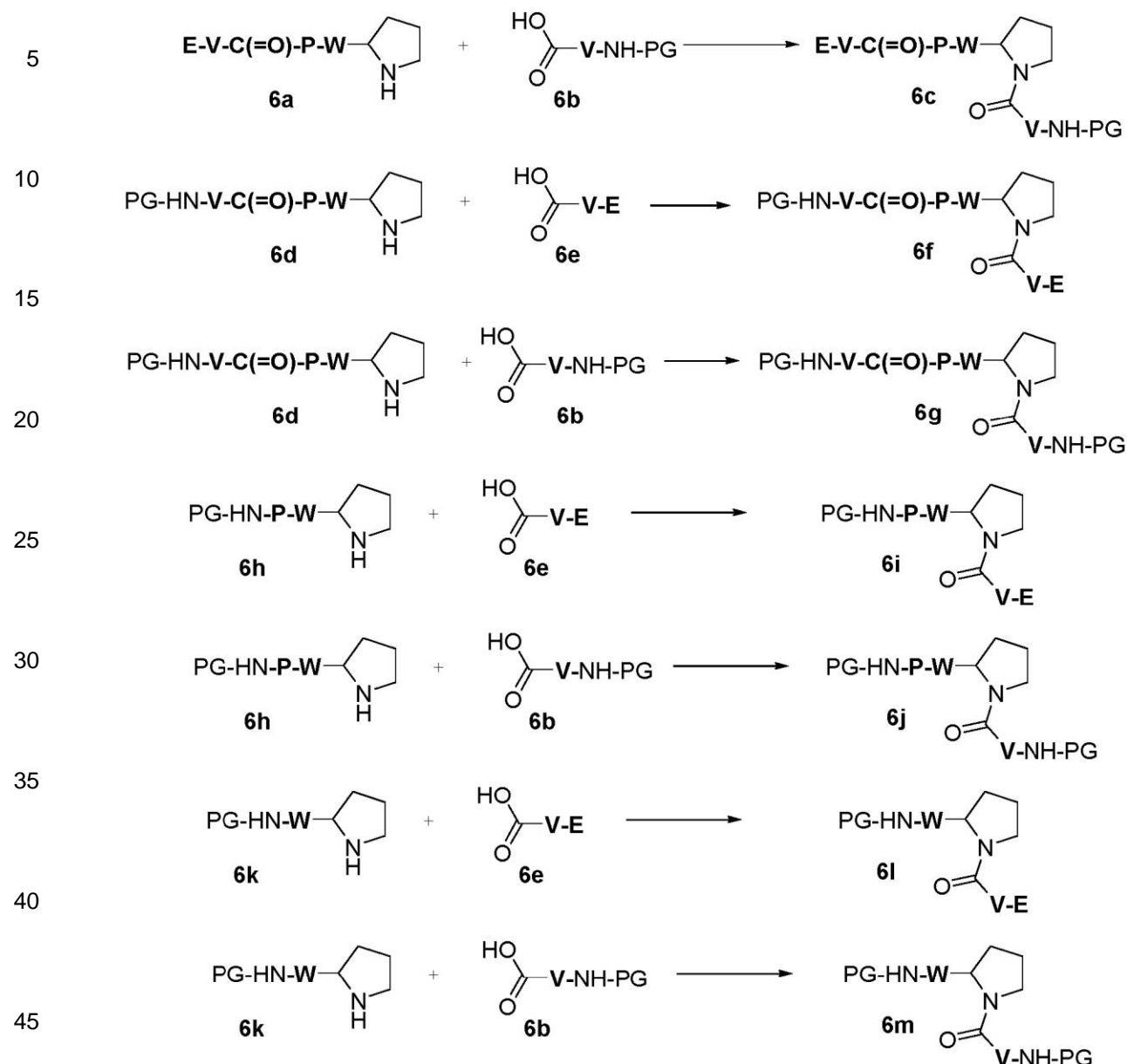


El esquema 1 muestra una síntesis general de una molécula de **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** de la divulgación en la que, con propósitos ilustrativos, **E** es metoxycarbonilamino. El tratamiento de **1a** o **1c** con uno o dos equivalentes respectivamente de cloroformiato de metilo en condiciones básicas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

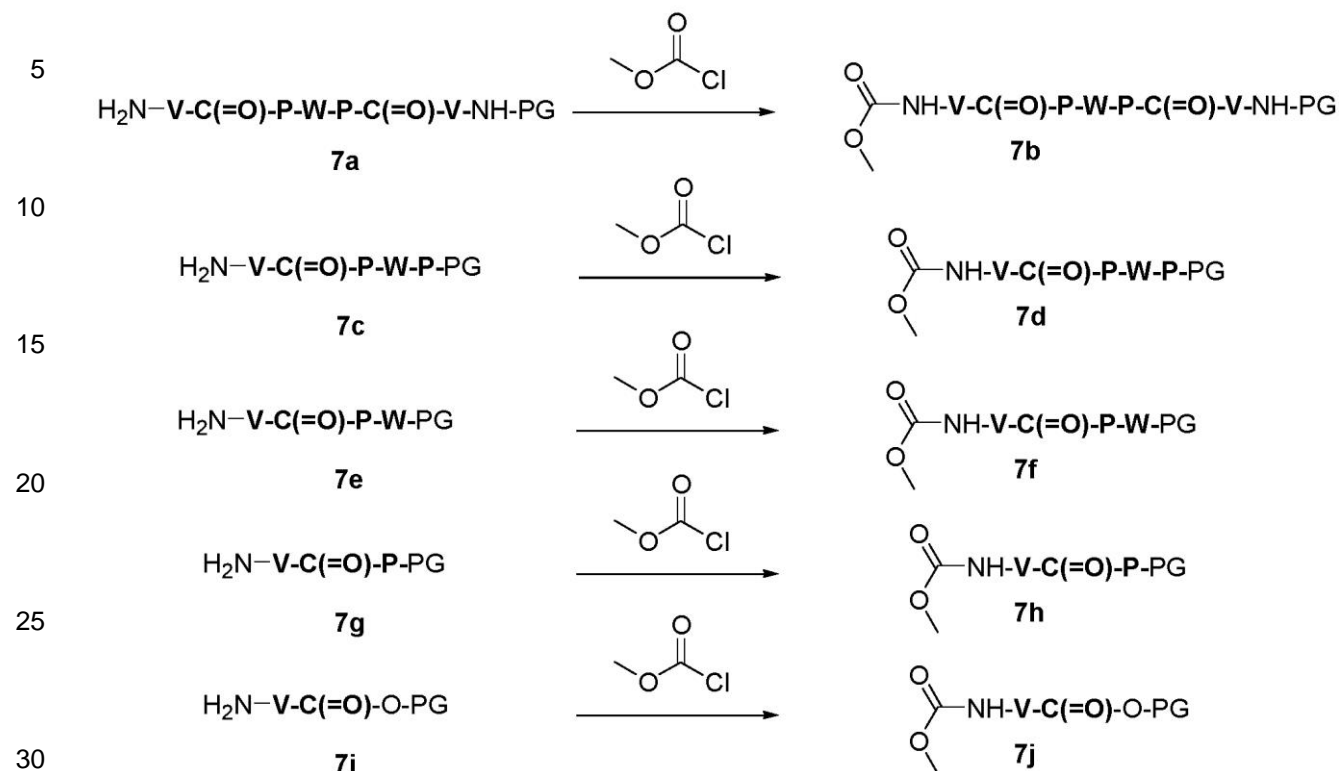
Esquema 2. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



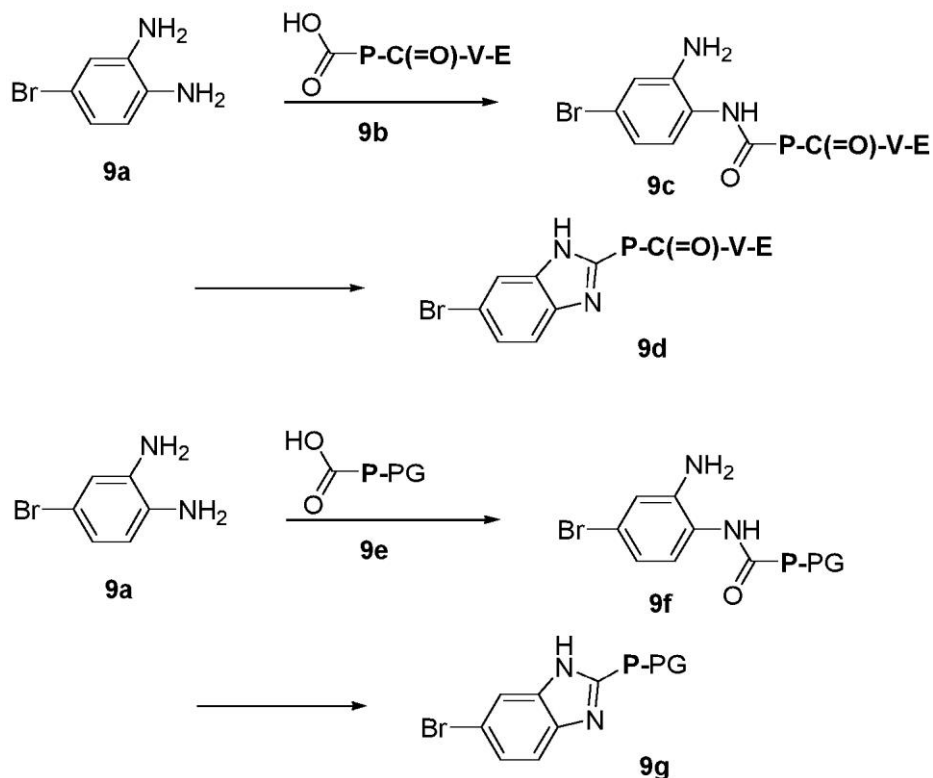
El esquema 2 muestra una síntesis general de una molécula de **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** de la divulgación en donde, con propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina. El acoplamiento de la amina **2a** con el ácido **2b** se logra usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) para producir **2c**. Alternativamente, la amina **2d** se acopla con dos equivalentes de **2b** en condiciones similares para proporcionar **2e**.

Esquema 6. Síntesis representativa de R^1 -V-C(=O)-P-R²

El esquema 6 muestra una síntesis general de un producto intermedio R^1 -V-C(=O)-P-R² en el que, con propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina, R^1 es un grupo genérico que se representa como **-E** o un grupo protector de amino y R^2 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 logra usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) para producir **6c** (o **6f**, **6g**, **6i**, **6j**, **6l**, **6m**) respectivamente.

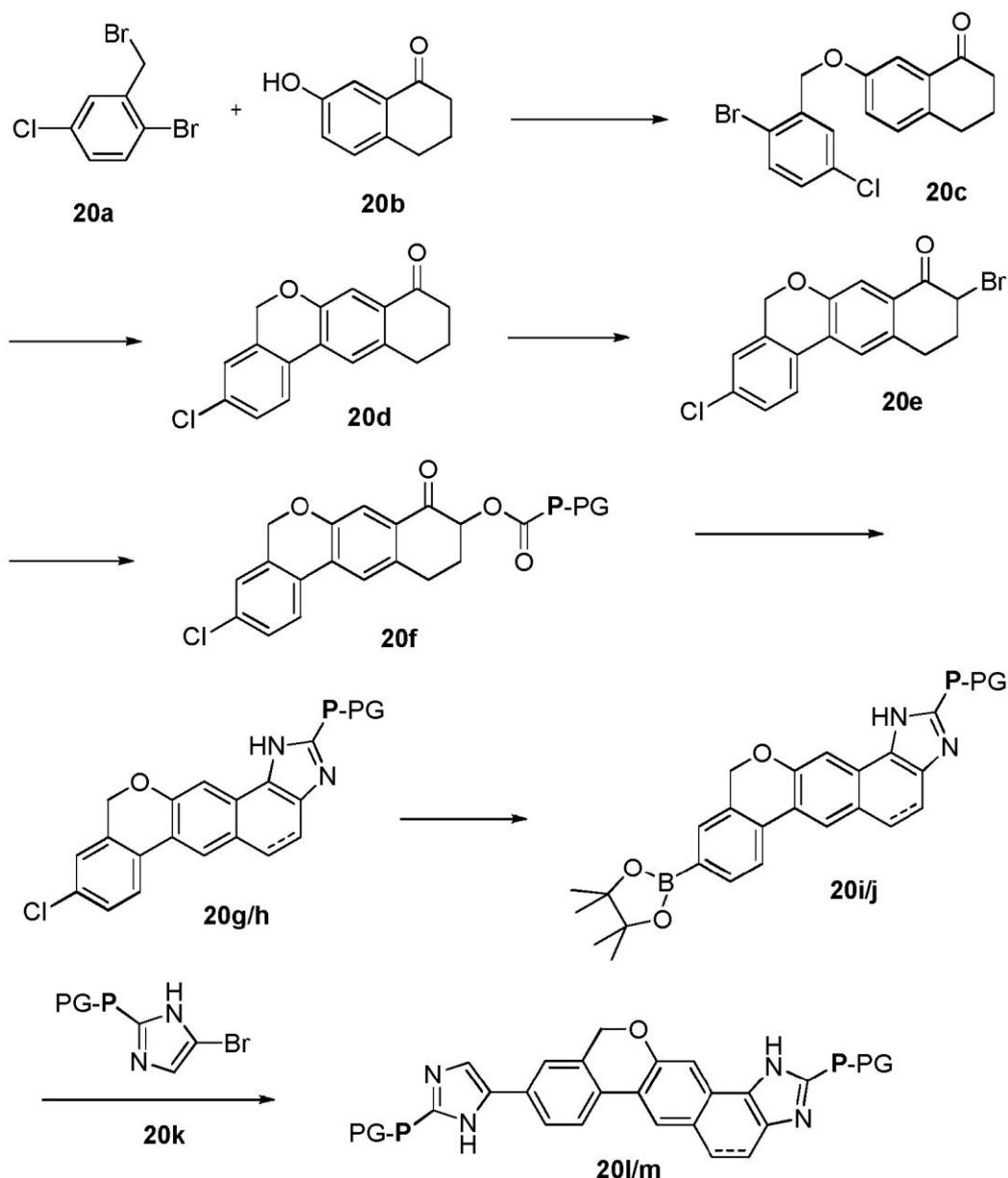
Esquema 7. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-R¹

El Esquema 7 muestra una síntesis general de un producto intermedio E-V-C(=O)-R¹ en el que, con propósitos ilustrativos, E es metoxycarbonilamino y R¹ es un grupo genérico que se representa o 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 cloroformiato de metilo en condiciones básicas (por ejemplo, hidróxido de sodio) proporciona la molécula 7b (o 7d, 7f, 7h, 7j).

Esquema 9. Síntesis representativa de R^1 -P- R^2 

El esquema 9 muestra una síntesis general de un producto intermedio R^1 -P- R^2 en el que, con propósitos ilustrativos, R^1 es -C(=O)-V-E o un grupo protector y R^2 es un bencimidazol sustituido. La formación del bencimidazol se logra acoplando el ácido **9b** o **9e** con una arilamina **9a**, usando un reactivo de acoplamiento de péptidos como HATU, para producir **9c** o **9f**. La ciclación de la amida en presencia de un ácido (como ácido acético) proporciona la molécula que contiene bencimidazol **9d** o **9g**.

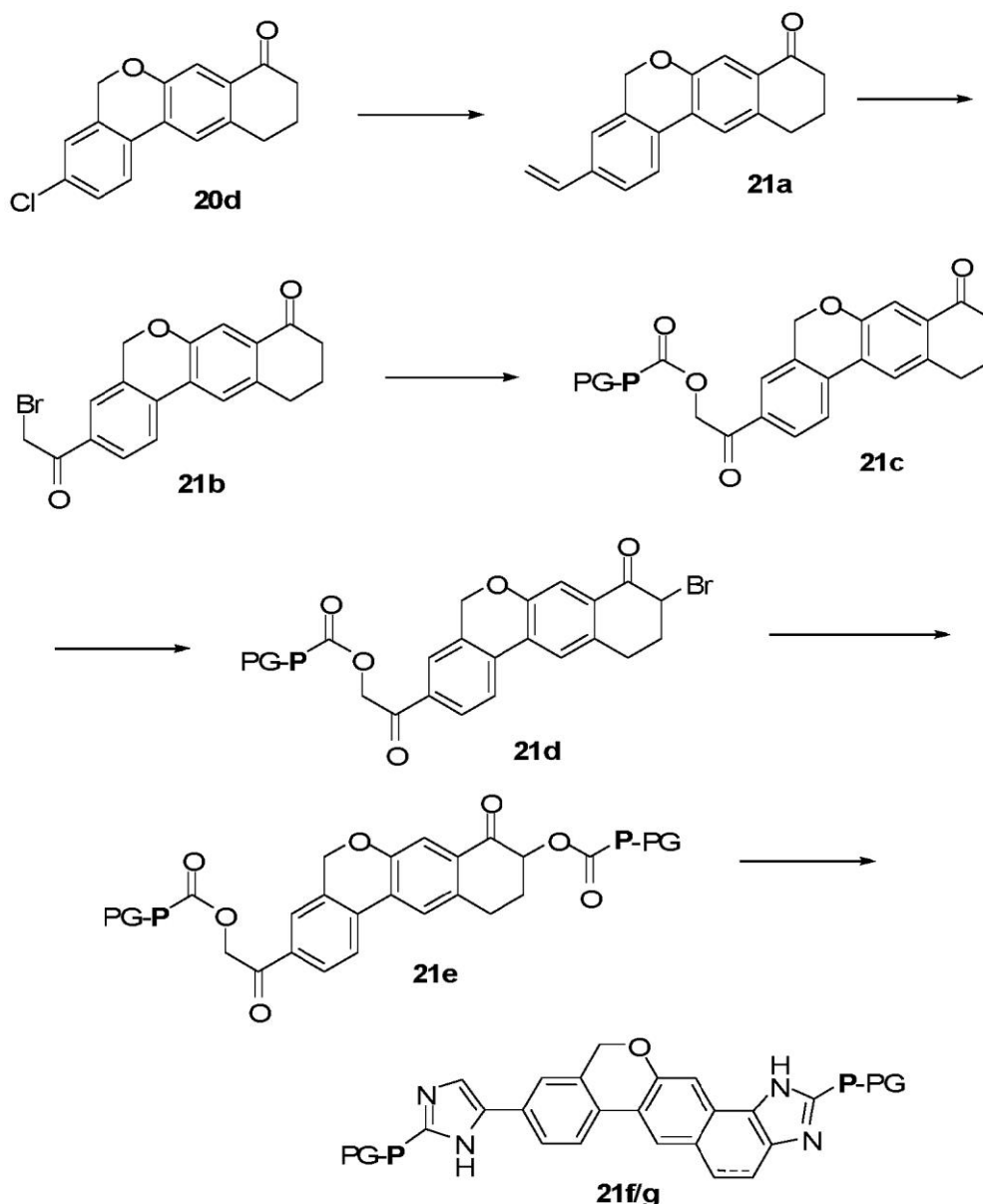
La formación de múltiples bencimidazoles se realiza de la misma manera, comenzando con una bis-diamina para proporcionar el bis-bencimidazol correspondiente.

Esquema 20. Síntesis representativa de R^1 -P-W-P- R^2 

El esquema 20 muestra una síntesis general de un producto intermedio R^1 -P-W-P- R^2 de la divulgación en la que, con 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 del fenol **20b** con un bromuro de alquilo, 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 de amonio) proporciona la molécula que contiene imidazol **20g**. La oxidación de **20g**, **20i**, o **20j** puede llevarse a cabo calentando en presencia de MnO_2 para proporcionar **20h**, **20j**, o **20m**, respectivamente. La conversión de **20g** o **20h** con un catalizador de paladio, como Pd_2dba_3 y X-Phos, y una fuente de boro como bis(pinacolato)diboro proporciona el éster borónico **20i** o **20j**. El éster borónico se acopla con un compañero de acoplamiento apropiado (por ejemplo, **20k**) usando un catalizador de paladio, como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, para producir **20i** o **20m**. Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metales 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 que emplean compañeros de acoplamiento y reactivos alternativos, incluyen, pero no están limitados a, los acoplamientos de Negishi, Kumada, Stille y Ullman. Para la preparación de dos anillos aromáticos alternativos que contienen grupos **W**, este esquema general puede aplicarse mediante la elección adecuada de los reactivos de

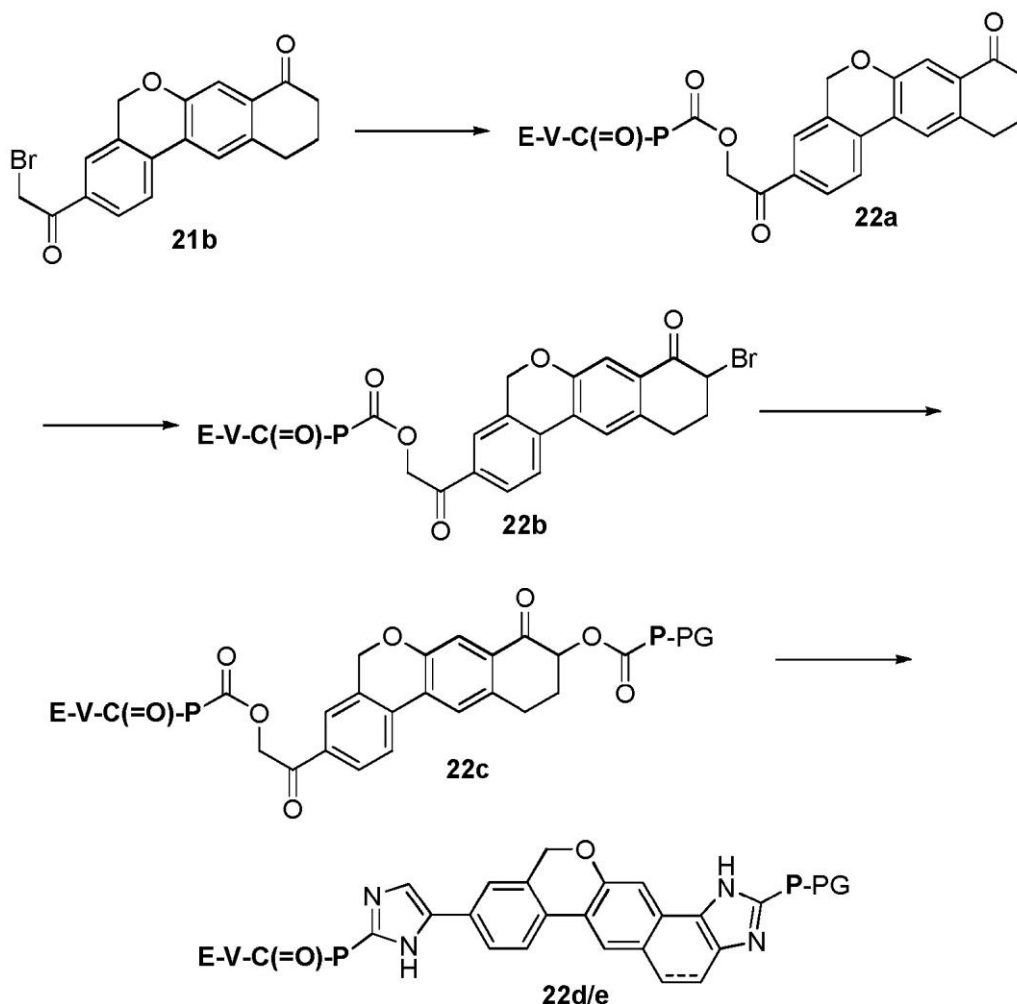
partida.

Esquema 21. Síntesis representativa de R^1 -P-W-P- R^2



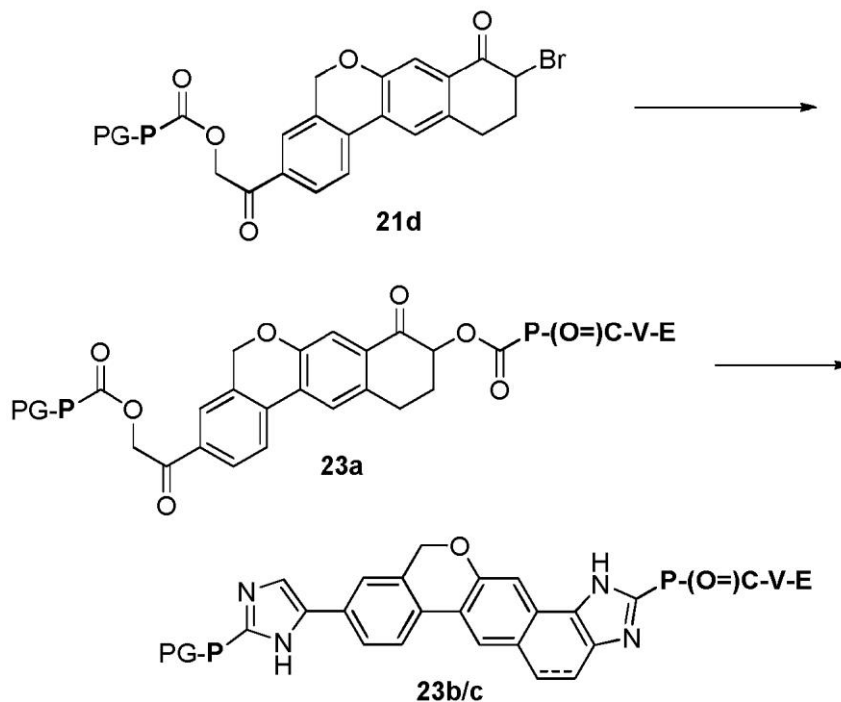
El Esquema 21 muestra una síntesis general de un producto intermedio R^1 -P-W-P- R^2 de la divulgación en el que, con propósitos ilustrativos, R^1 y R^2 son grupos protectores independientes y **W** es una unidad de dos anillos aromáticos construida mediante una ciclación mediada por metales de transición. El tratamiento de **20d** con un reactivo de vinilo activado (por ejemplo, viniltrifluoroborato de potasio) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio y S-Phos) proporciona el compuesto de vinilo **21a**. La conversión a la α -halo cetona correspondiente puede lograrse mediante bromación con N-bromosuccinimida, seguida de oxidación con MnO_2 . El desplazamiento de la α -halo cetona se produce mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N). La bromación de **21d** sigue tras el tratamiento con tribromuro de piridinio, y es seguida por 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 de amonio) proporciona la molécula que contiene imidazol **21f**. La oxidación de **21f** puede lograrse en presencia de MnO_2 para proporcionar **21g**.

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



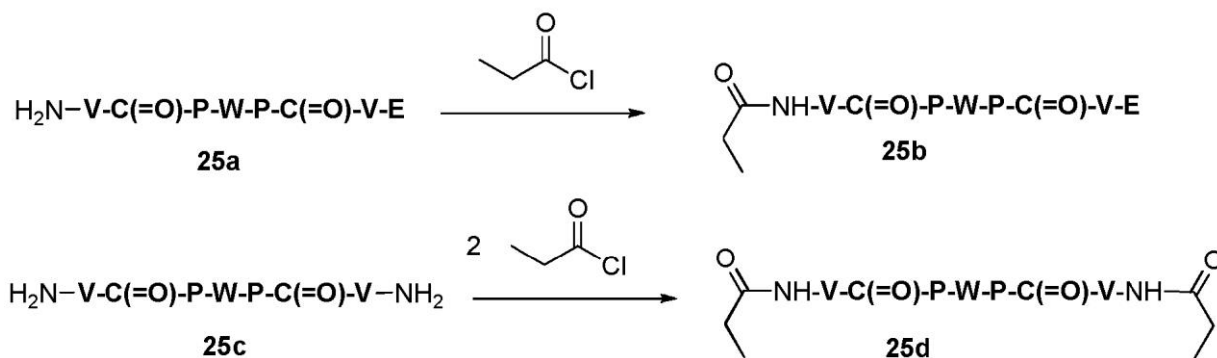
El esquema 22 muestra una síntesis general de un producto intermedio **E-V-C(=O)-P-W-P-R** de la divulgación en el que, con propósitos ilustrativos, R es un grupo protector y W es una unidad de dos anillos aromáticos. El desplazamiento de la α -haloacetona **21b** se produce mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N). La bromación de **22b** procede tras el tratamiento con tribromuro de piridinio, y es seguida por 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 de amonio) proporciona la molécula **22d** que contiene imidazol. La oxidación de **22d** puede lograrse en presencia de MnO_2 para proporcionar **22e**.

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

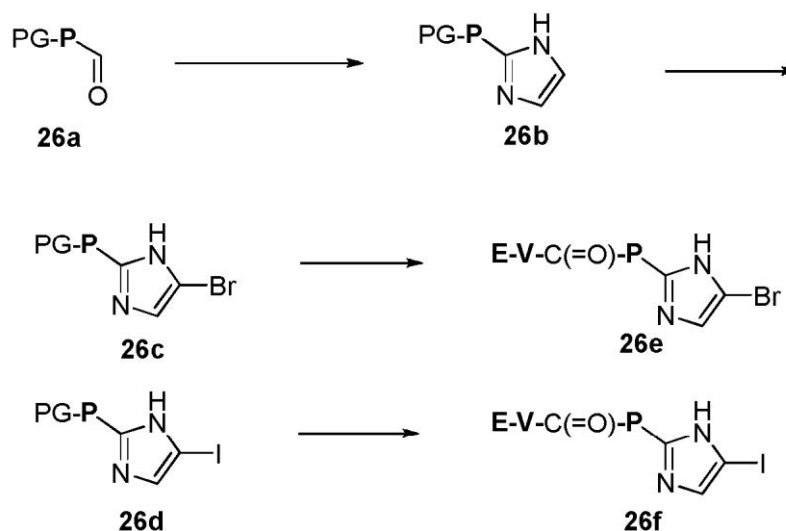


El Esquema 23 muestra una síntesis general de un producto intermedio **E-V-C(=O)-P-W-P-R** de la divulgación en el que, con propósitos ilustrativos, **R** es un grupo protector y **W** es una unidad de dos anillos aromáticos. El desplazamiento de la α -halo cetona **21d** se produce mediante la adición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

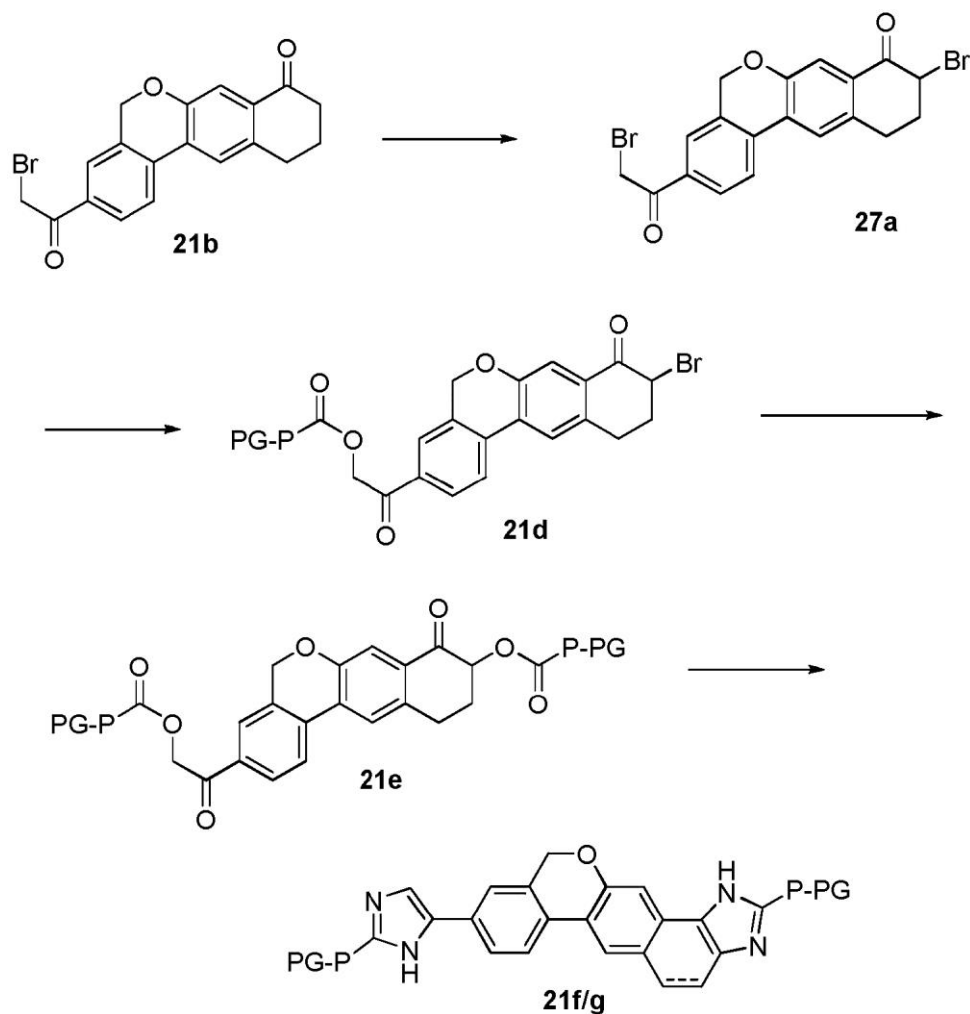
Esquema 25. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



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, con propósitos ilustrativos, **E** es etilcarbonilamino. El tratamiento de **25a** o **25c** con uno o dos equivalentes respectivamente de cloruro de propionilo en condiciones básicas (por ejemplo, hidróxido de sodio) proporciona la molécula **25b** o **25d**.

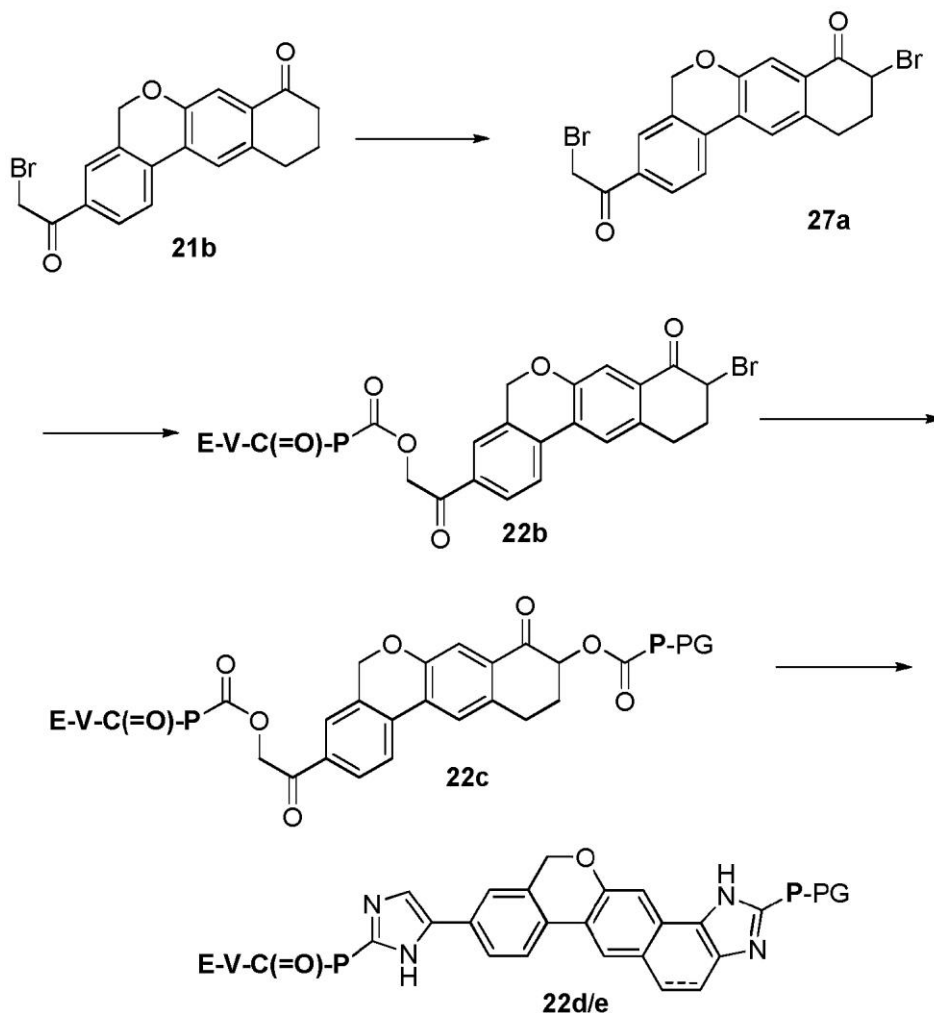
Esquema 26. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-R and R¹-P-R

El Esquema 26 muestra una síntesis general de un **E-V-C(=O)-P-R** y una molécula **R¹-P-R** de la divulgación, en la que, con propósitos ilustrativos R es un haloimidazol. El tratamiento del aldehído **26a** con glioxal, 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-halogenado correspondiente puede lograrse mediante cromatografía HPLC preparativa. La conversión del bis-haloimidazol en mono-haloimidazol también puede lograrse tras calentar en presencia de sulfito de sodio. Puede lograrse una funcionalización adicional del grupo **P** tras la eliminación del grupo protector y el acoplamiento con un ácido apropiado (**EV-C(=O)-OH**).

Esquema 27. Síntesis representativa de R^1 -P-W-P- R^2 

El Esquema 27 muestra una síntesis general alternativa de un producto intermedio R^1 -P-W-P- R^2 en el que, con 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 metales de transición. La bromación de **21b** con un agente bromante (es decir, tribromuro de piridinio) proporciona el dibromuro **27a**. Luego, el desplazamiento del bromuro primario procede mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, K_2CO_3) para proporcionar **21d**. La conversión a **21f** o **21g** puede lograrse siguiendo los métodos descritos en el Esquema 21.

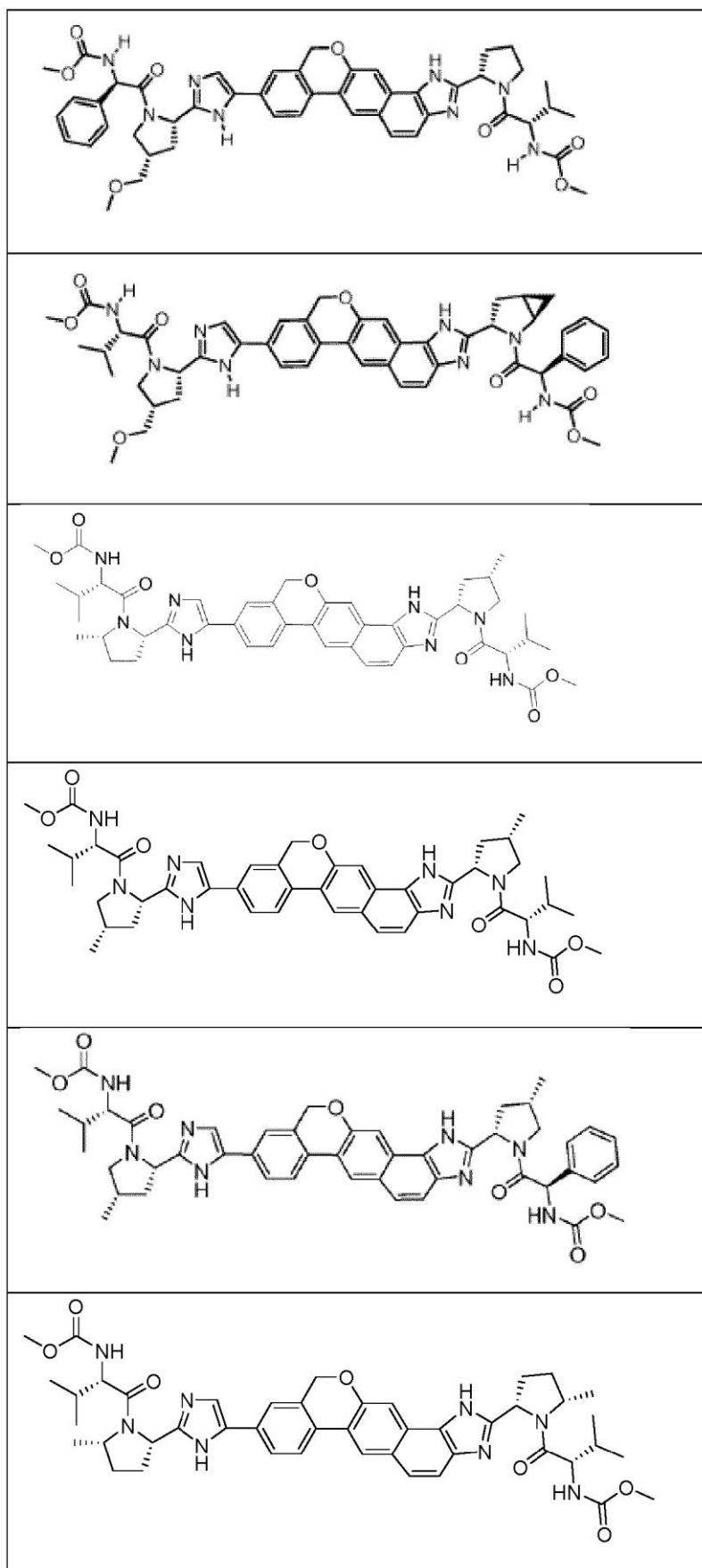
Esquema 28. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-R

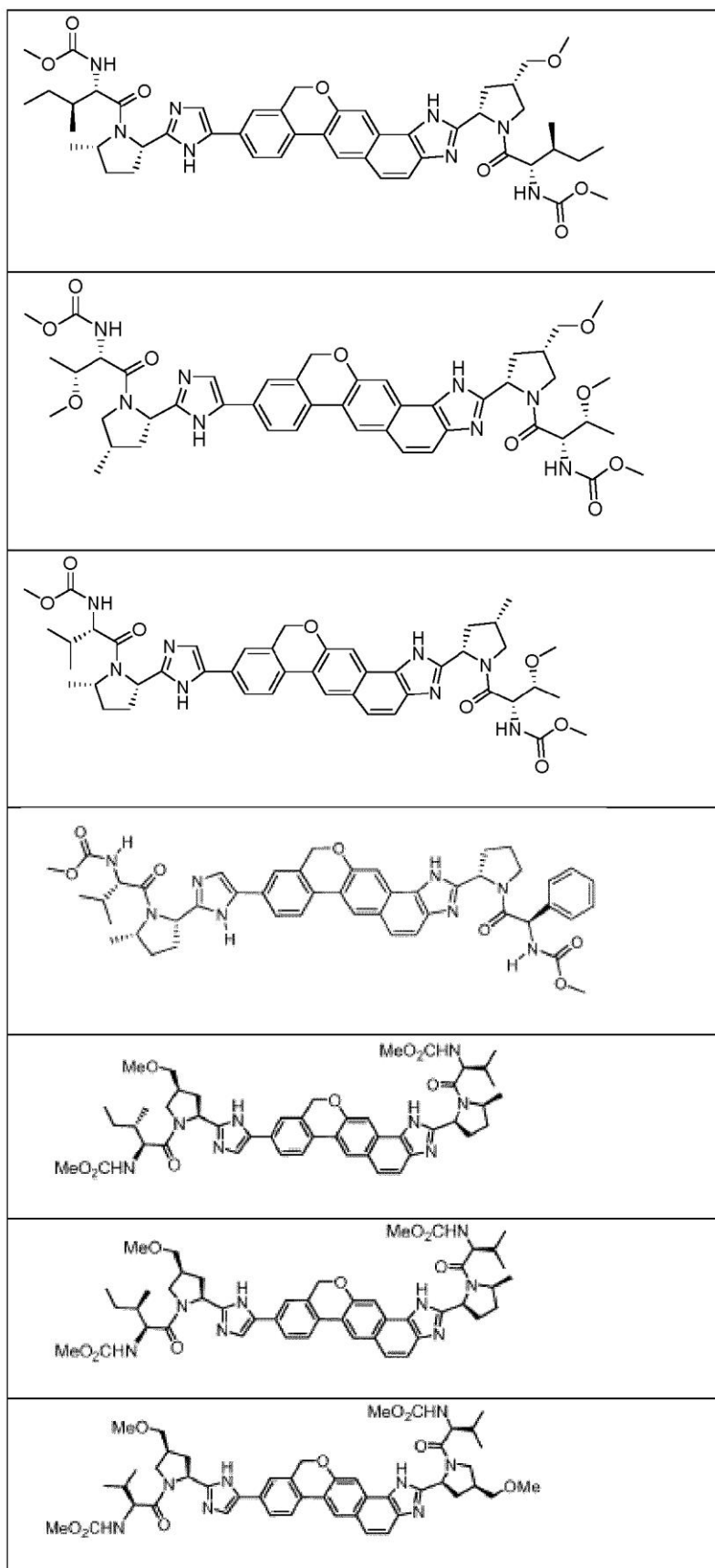


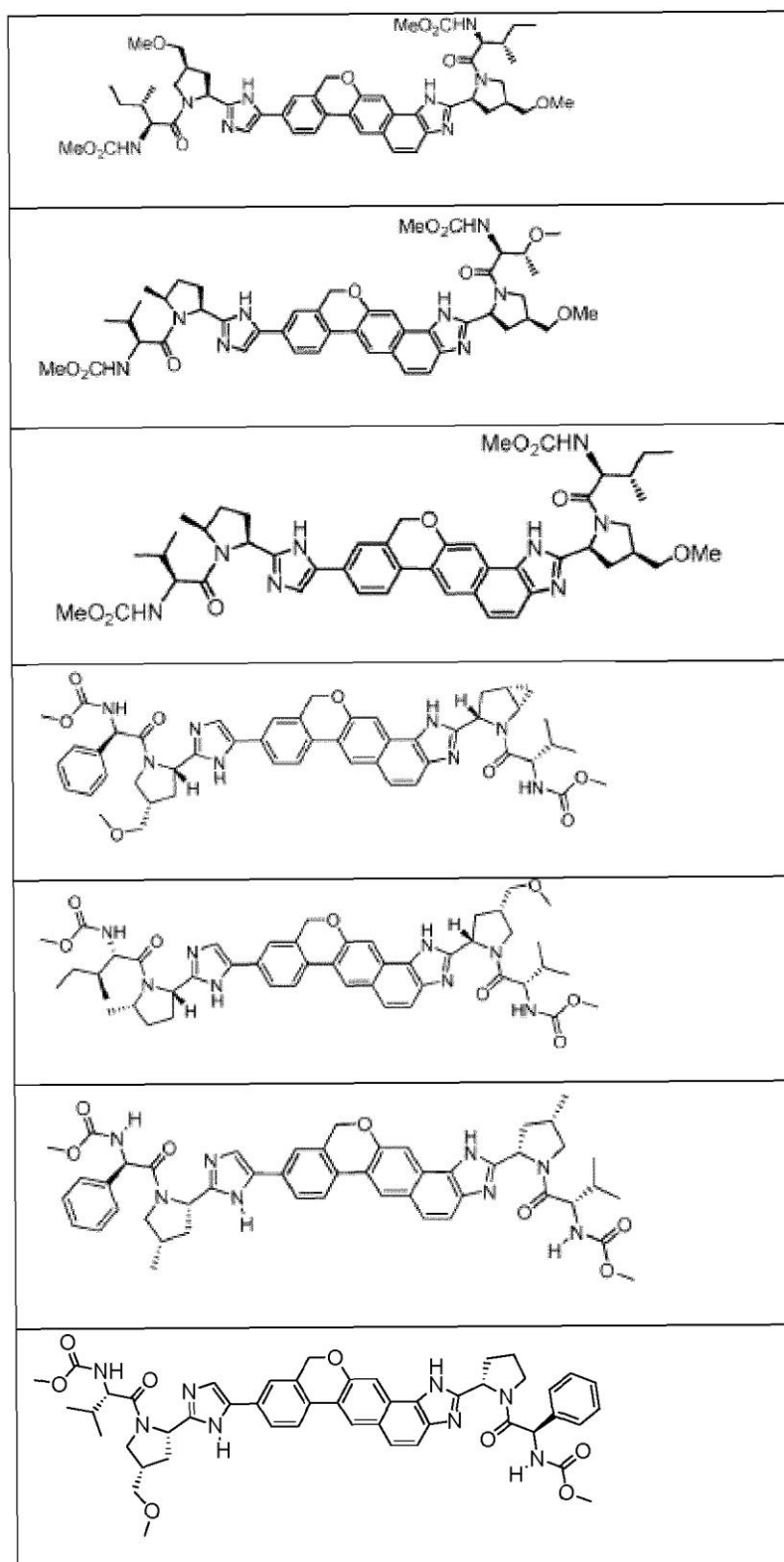
El Esquema 28 muestra una síntesis general alternativa de un producto intermedio **E-V-C(=O)-P-W-P-R** en el que, con propósitos ilustrativos, R es un grupo protector y W es una unidad de dos anillos aromáticos. La bromación de **21b** con un agente bromante (es decir, tribromuro de piridinio) proporciona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

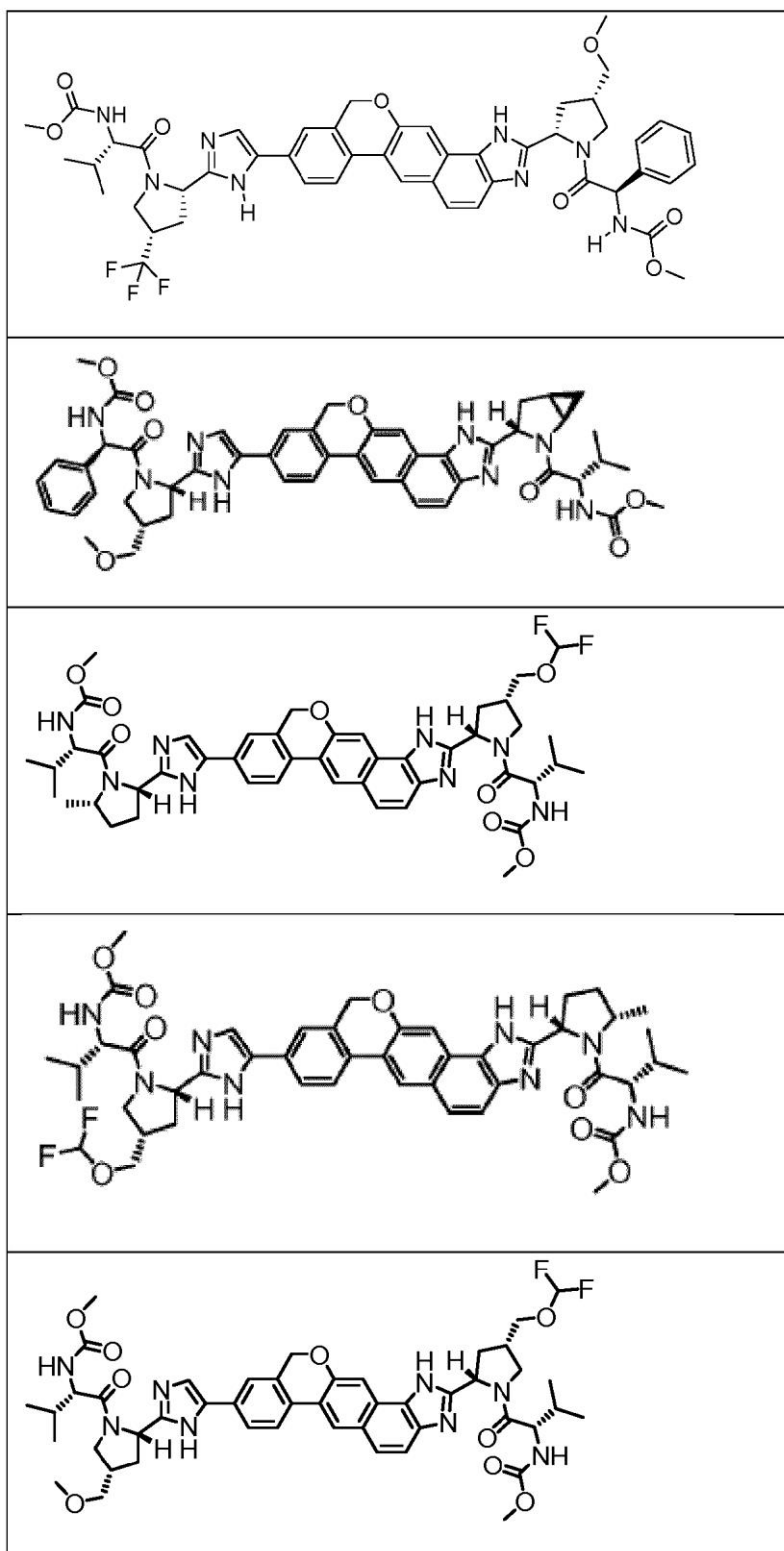
Realizaciones específicas

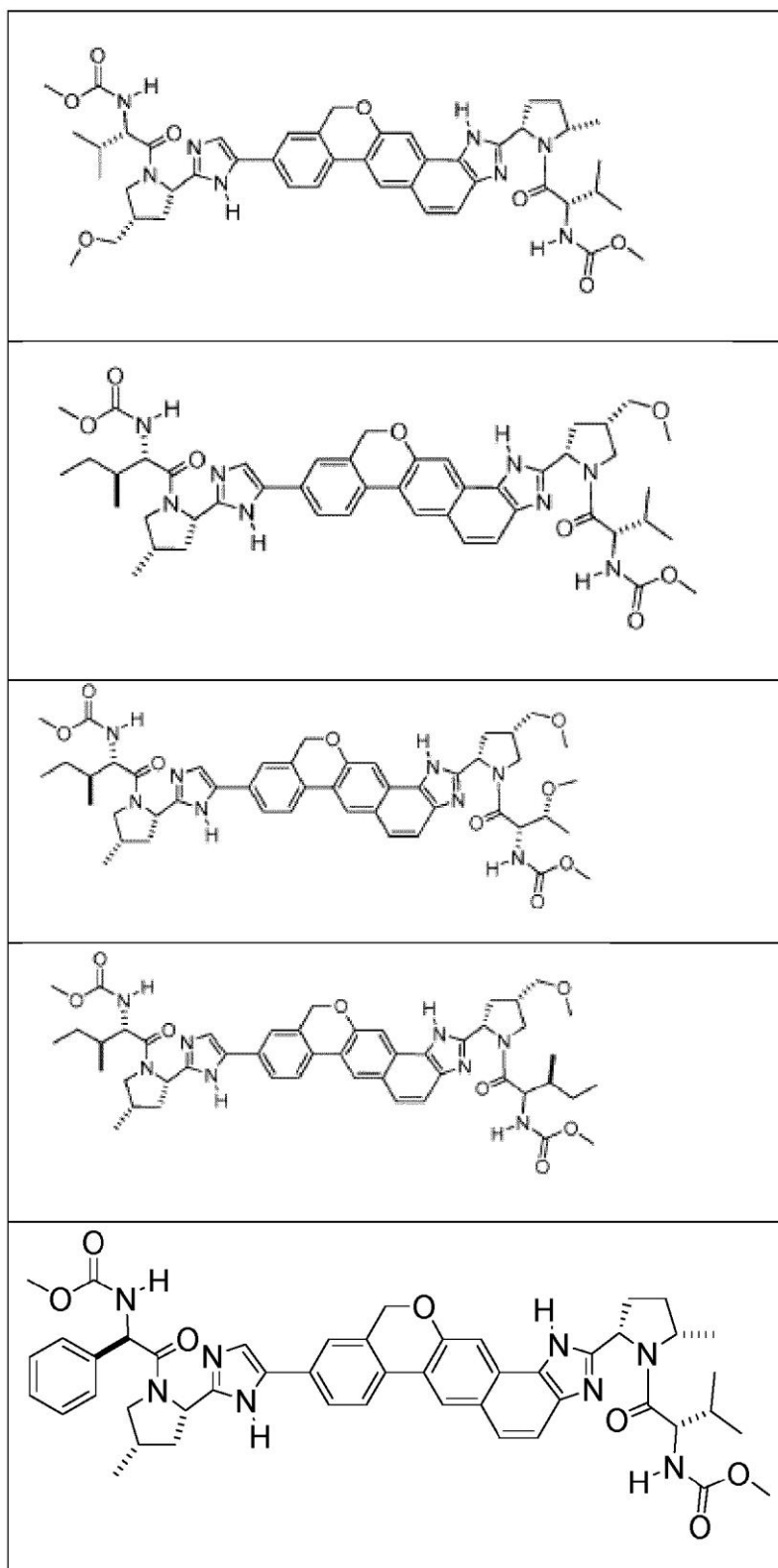
En una realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:

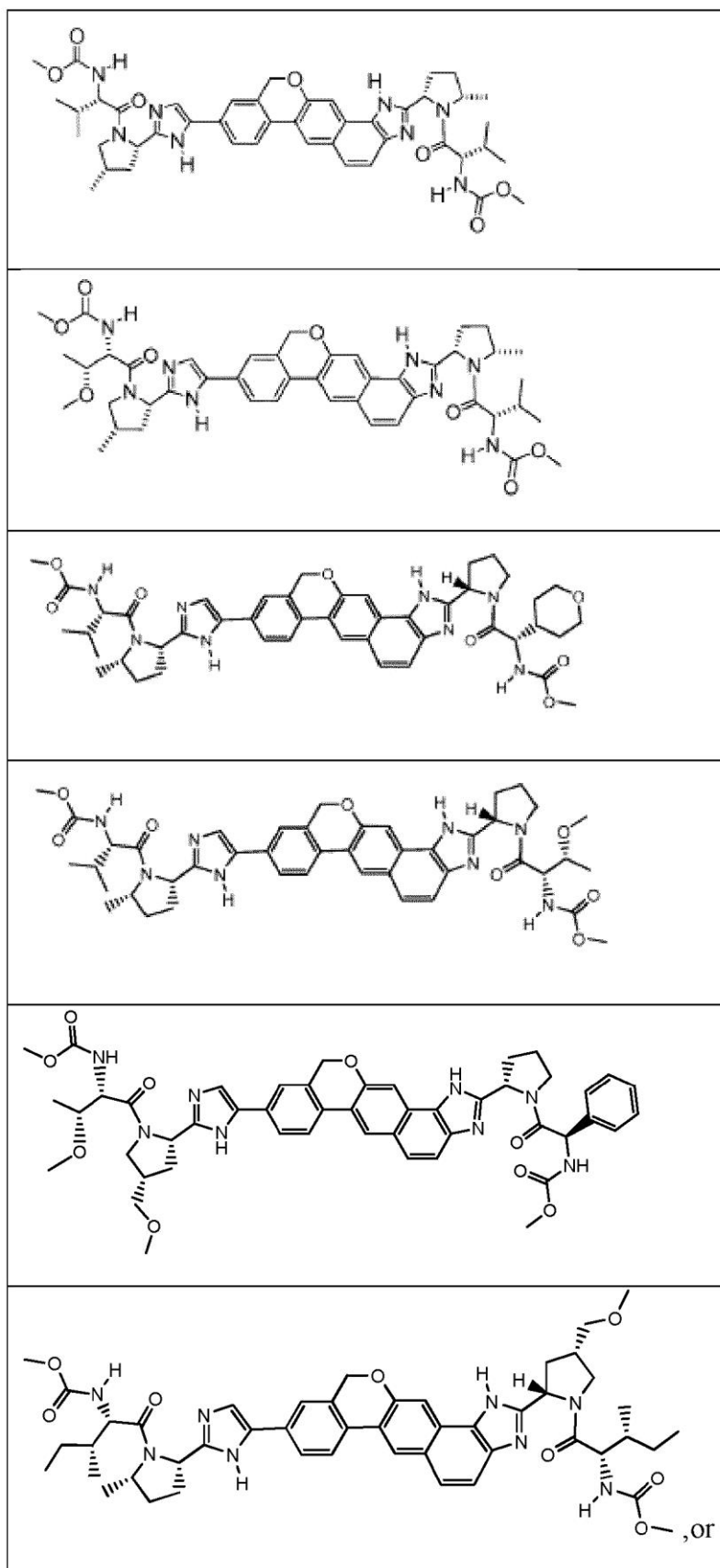


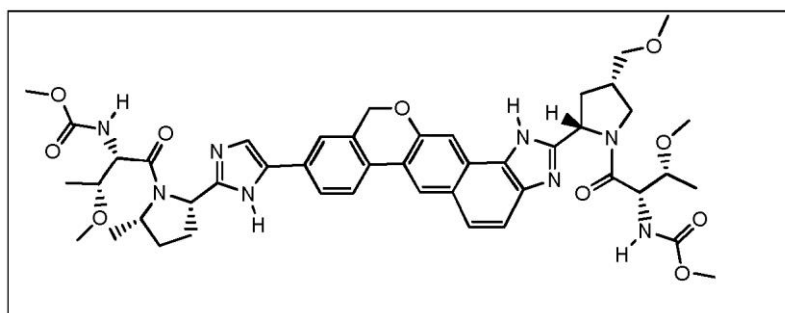












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La divulgación se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos no limitativos. Las siguientes abreviaturas se usan en toda la especificación, incluyendo los Ejemplos.

(aq)	Acuoso
(g)	Gas
(s)	Sólido
°C	Grados Celsius
Ac	Acetato
ACN	Acetonitrilo
apprx	Aproximado
Bis-pinB/(Bpin) ₂ / (pinB) ₂	Bis(pinacolato)diboron
BOC/Boc	terc-Butoxicarbonilo
calc'd	Calculado
CC ₅₀	50% de concentración de citotoxicidad
COMU	hexafluorofosfato de 1-[(1-(Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoamino)oxi)dimetilaminomorfolino]] uronio
d	Doblete
dba	dibenzalacetona
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de doblete 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

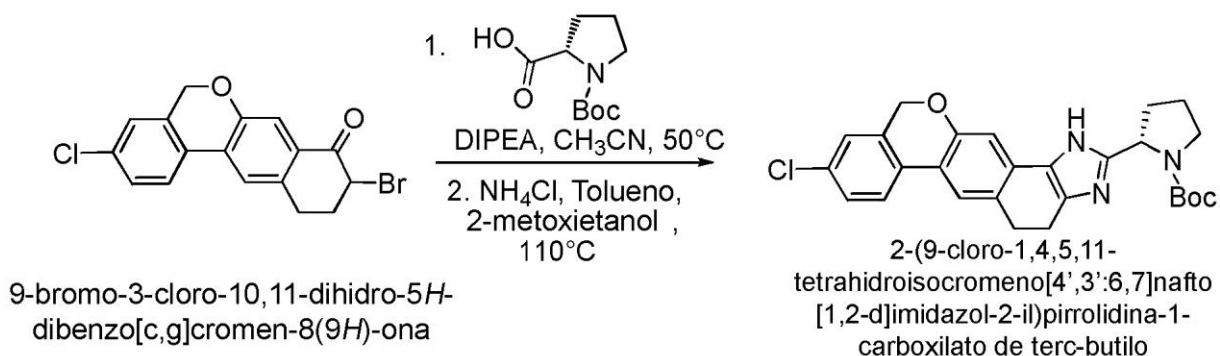
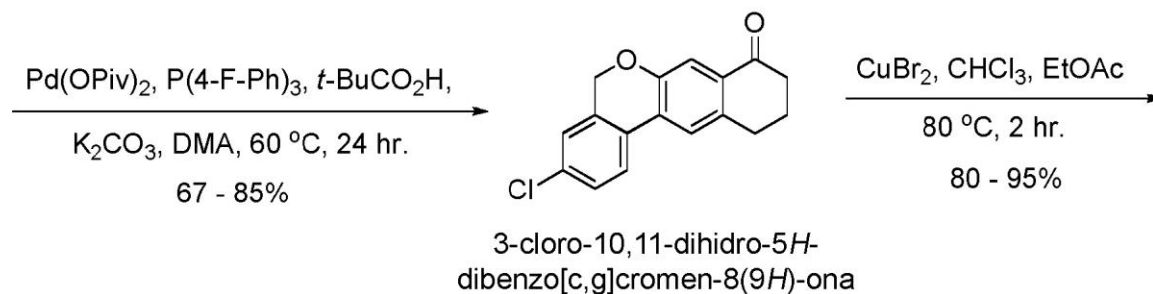
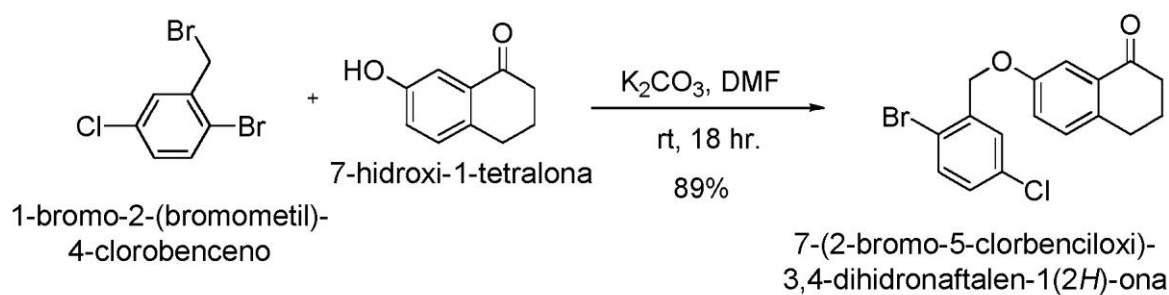
(continuación)

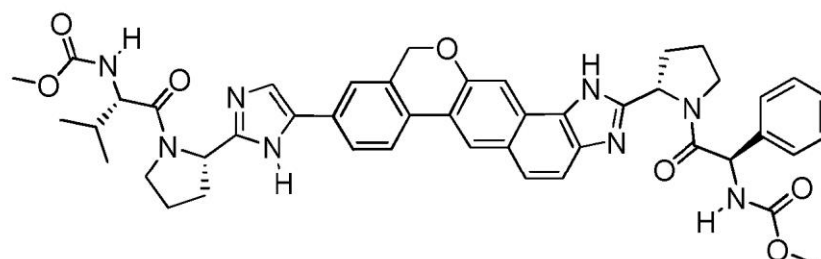
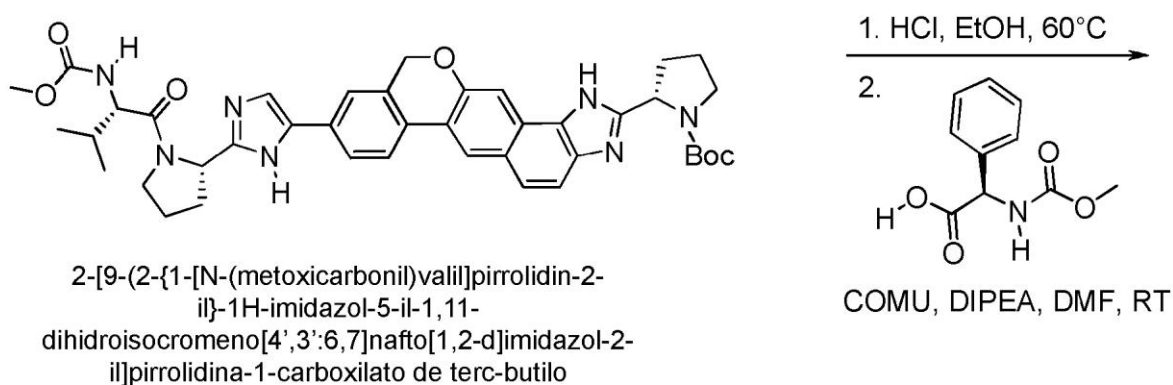
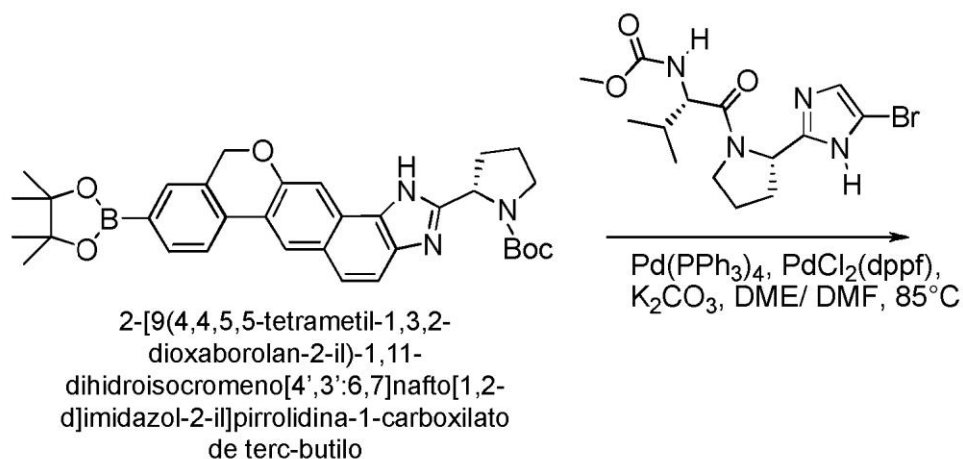
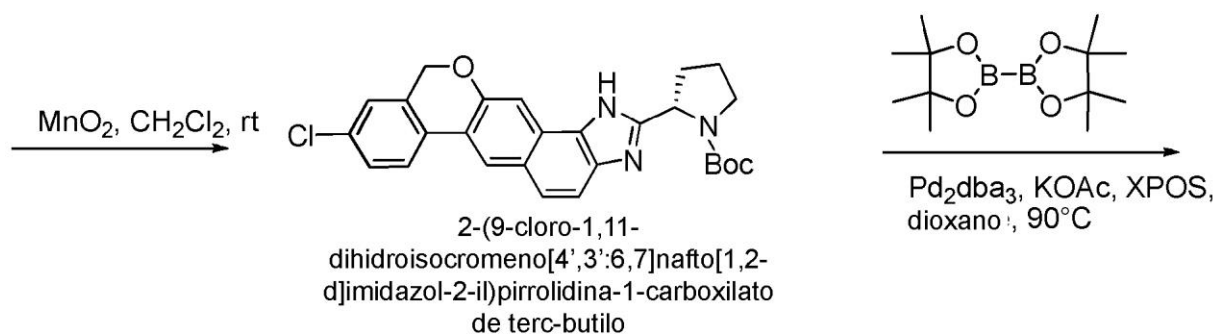
ESI	Ionización por electropulverización
Et	Etilo
ext.	Externo
FBS	Suero bovino fetal
g	Gramo
HATU	2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato Metanaminium
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
hr/h	Hora
Hz	Hertzio
J	Constante de acoplamiento
LCMS	Cromatografía líquida espectrometría de masas
M	Molar
m	Multiplete
m/z	Masa a cargar
M+	Pico de masa
Me	Metilo
mg	Milligramo
MHz	Megahertzio
min	Minuto
ml	Mililitro
mmol	Millimol
Moc	Metoxicarbonilo
MS	Espectrometría de masas
MTBE	Metil terc-butil éter
N	Normal
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NBS	N-Bromosuccinimida
NMM	N-Metilmorfolina
NMR	Resonancia magnética nuclear
o/n	Durante la noche
Papp	Permeabilidad aparente
PBS	Sistema de tampón de fosfato
Pd/C	Paladio sobre carbono
Ph	Fenilo
Phg/PhGli	Fenil glicina
Piv	Pivalato
Pro	Prolina
pir	Piridina

(continuación)

5	q	Cuarteto
	qd	Cuarteto de dobletes
	quant	Cuantitativo
10	quint	Quinteto
	rt/RT	Temperatura ambiente
	s	Singlete
15	SPhos	2-Diciclohexilphosphino-2',6'-dimethoxibiphenil
	t	Triplete
	t-Bu	terc-Butilo
20	TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-1-il)oxilo
	Tf	Trifluorometanosulfonato
	TFA	ácido trifluoroacético
25	THF	Tetrahidrofurano
	Thr	Treonina
	TLC	Cromatografía de capa fina
30	tol.	Tolueno
	UV	Ultravioleta
	Val	Valina
35	p/v	Peso a volumen
	p/p	Peso a peso
	X-Phos/XPOS/ Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
40	δ	Desplazamiento químico
	μg	Microgramo
	μl	Microlitro

EJEMPLOS**Ejemplo LQ (Referencia)**





ácido [1-(2-{5-[2-(1-
 {{{(metoxicarbonil)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

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

A una solución agitada 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 de potasio (24 g, 172 mmol). La reacción se agitó bajo argón durante 18 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (1 l). Los orgánicos se lavaron tres veces con agua y una vez con salmuera. Luego, 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. Se aisló mediante filtración 7-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (27,8 g, rendimiento del 89%).

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 de potasio (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 volvió a llenar con argón 5 veces y luego se agitó bajo 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, enjuagando con MTBE. La capa orgánica del filtrado se separó y luego se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. Luego, los orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Hexanos/DCM) para proporcionar 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (14,4 g, rendimiento del 67%) como un sólido 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 luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con una solución 5:1 de cloruro de amonio acuoso saturado 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, >95 % de rendimiento) con >95% de pureza.

Nota: esta reacción no siempre es tan limpia. A veces hay bromación excesiva y a veces hay material de partida significativo. Estas impurezas pueden eliminarse mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

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

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 en acetonitrilo (50 ml) se le añadió diisopropiletilamina (11,11 ml, 64 mmol). La reacción se agitó a 50° C durante 4 horas y luego se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-nafto[c,g]cromen-9-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S)-1-terc-butilo (4,52 g, 58%). A una solución de 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-nafto[c,g]cromen-9-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S)-1-terc-butilo (3,27 mg, 6,56 mmol) en una mezcla de tolueno (11 ml) y 2-metoxietanol (0,7 ml) se le añadió con acetato de amonio (5,06 g, 65,6 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 110° C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 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 (1,95 g, 61%). LCMS-ESI⁺: calculated for C₂₇H₂₈ClN₃O₃: 477.98; observed [M+]⁺: 478.47

2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-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)pirrolidina-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) a 1-carboxilato. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,52 g, 81%). LCMS-ESI⁺: calculated for C₂₇H₂₆ClN₃O₃: 475.9; observed [M+]⁺: 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]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se calentó una mezcla desgasificada de 2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,52 g, 3,17 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,21 g, 4,75 mmol), acetato de

potasio (934 mg, 9,52 mmol), tris(dibencilideneacetona)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) a 90° C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante 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%).

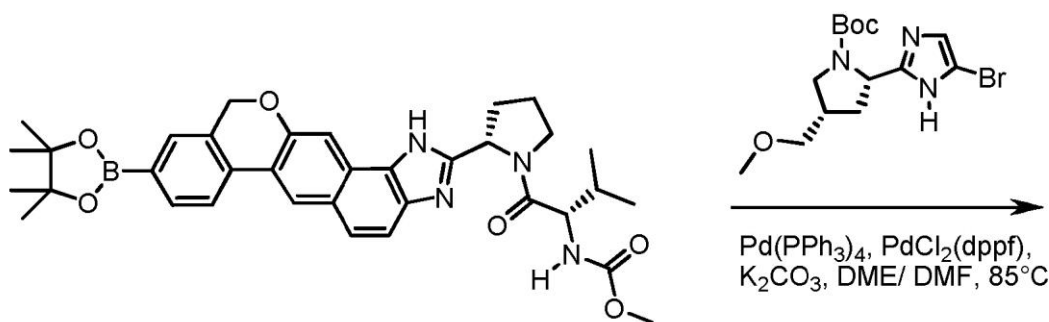
2-[9-(2-{1-[N-(metoxycarbonil)valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

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 terc-butilo (1,88 g, 1,48 mmol), tetraquis(trifenil fosfina)paladio (0) (191 mg, 0,16 mmol) y dicloro1,1'-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 de potasio (2 M en agua, 5 ml, 9,93 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y luego se calentó a 85° C bajo argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante 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 terc-butilo (1,45 mg, 59%). LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₁H₄₇N₇O₆ 733.86; observed [M+1]⁺: 734.87.

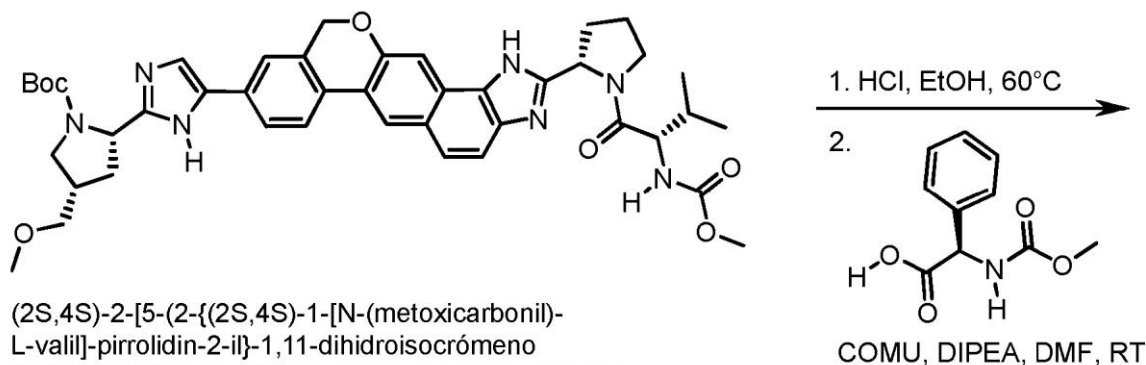
Ácido [1-(2-{5-[2-(1-[[N-(metoxycarbonil)amino](fenil)acetil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbámico

Se calentó 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]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (462 mg, 0,63 mmol), etanol (6 ml) y HCl concentrado (2 ml) a 60° C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material bruto se disolvió en DCM (6 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético (172 mg, 0,82 mmol) y COMU (311 mg, 0,73 mmol) en DMF (6 ml). A la solución resultante se le 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 (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, del 15 al 45% de ACN/H₂O + 0,1% TFA). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar ácido [1-(2-{5-[2-(1-[[N-(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%). LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₆H₄₈N₈O₇: 824.92; observed [M+1]⁺: 826.00

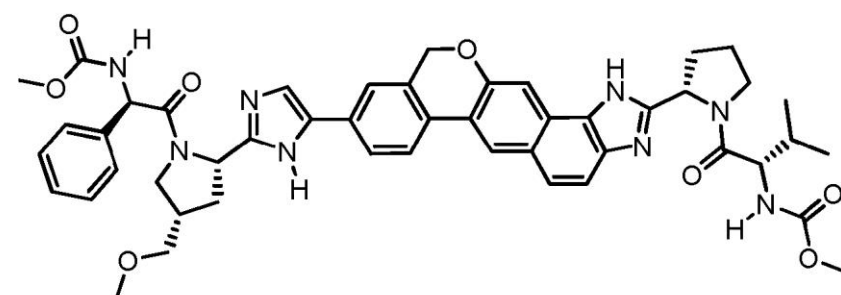
Ejemplo MU



(2S)-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]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato



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



metil{(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

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

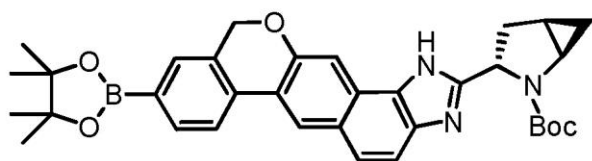
A una solución de (2S)-metil {-2-[9(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato (460 mg, 0,74 mmol), 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (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 le añadió una solución de carbonato de potasio (2 M en agua, 0,92 ml, 1,84 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y luego se calentó a 85°C bajo argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo

bruto se purificó mediante 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)

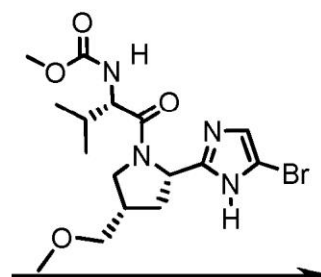
5 **Metil** **{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-pirrolidina-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato**

10 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 bruto se disolvió en DCM (3 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (43 mg, 0,2 mmol) y COMU (77 mg, 018 mmol) en
15 DMF (3 ml). A la solución resultante se le 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, del 15 al 44% de ACN/H₂O + 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar metil {{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-pirrolidina-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 (60 mg, 44%). MS (ESI) *m/z* 870 [M + H]⁺.
20 ¹H NMR (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).

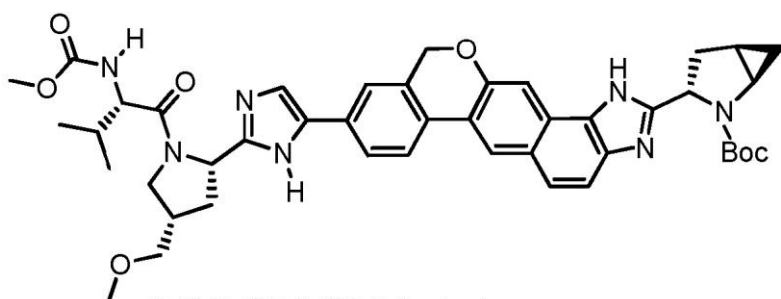
25 **Ejemplo MV**



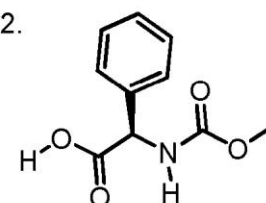
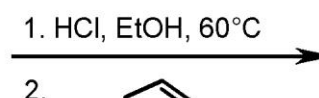
3-(9-(4,4,5,5-tetrametil-
1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno
[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo
[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo



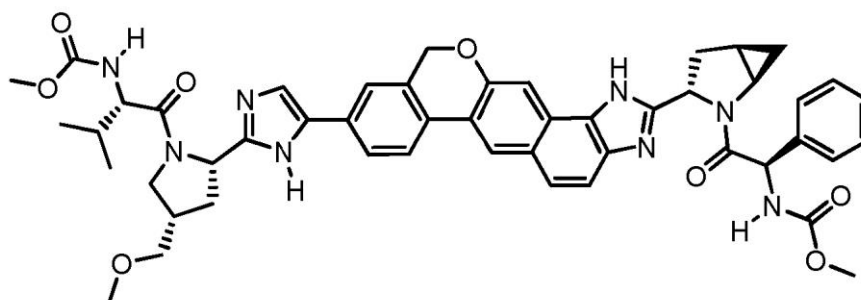
$\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$,
 K_2CO_3 , Dioxano / DMSO,
 95°C



3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxi
carbonilamino)-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)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato
de (1R,3S,5R)-terc-butilo



COMU, DIPEA, DMF, RT



metil {(1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(metoxi
carbonil)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

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 (1R,3S,5R)-terc-butilo

A una solución de (1R,3S,5R)-terc-butyl-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 (213 mg, 0,37 mmol), metil (S)-1-((2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (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 le añadió una solución de carbonato de potasio (2 M en agua, 0,46 ml, 0,9 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y luego se calentó a 95°C bajo argón durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron.

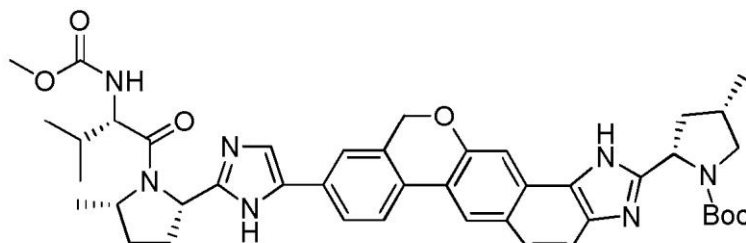
El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida a 3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-metoximetilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo (101 mg, 42%).

5 Metil **{{(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**

Una solución de 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 (1R,3S,5R)-terc-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 bruto se disolvió en DCM (3 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (35 mg, 0,17 mmol) y COMU (63 mg, 015 mmol) en DMF (3 ml). A la solución resultante se le 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, del 15 al 44% de ACN/H₂O + 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar m metil {{(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 (71 mg, 63%). MS (ESI) *m/z* 882 [M + H]⁺.

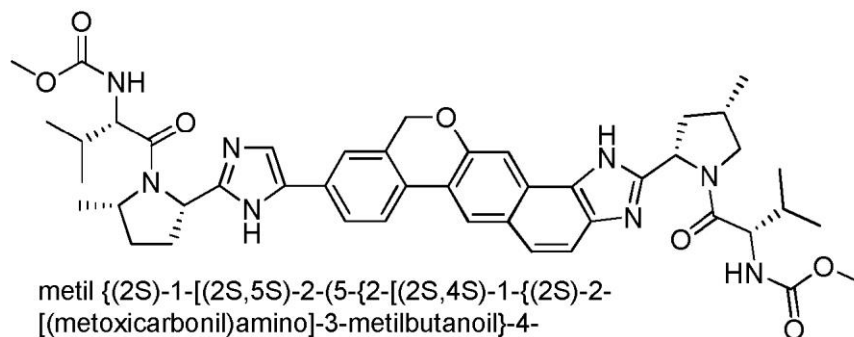
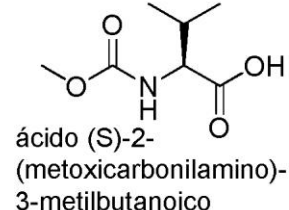
¹H NMR (400 MHz, dmsó) δ 8.66 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 8.04 (s, 1H), 7.87 - 7.59 (m, 6H), 7.39 - 7.22 (m, 6H), 5.72 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 5.68 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 2H), 3.81 - 3.00 (m, 13H), 2.60 (m, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 3H), 1.92-1.82 (m, 3H), 0.83 - 0.58 (m, 7H), 0.59 (s, 1H), 0.00 (s, 1H).

25 Ejemplo NC



(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-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-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

1. HCl
2. HATU, DIPEA, DMF



metil {{(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)-5-metilpirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

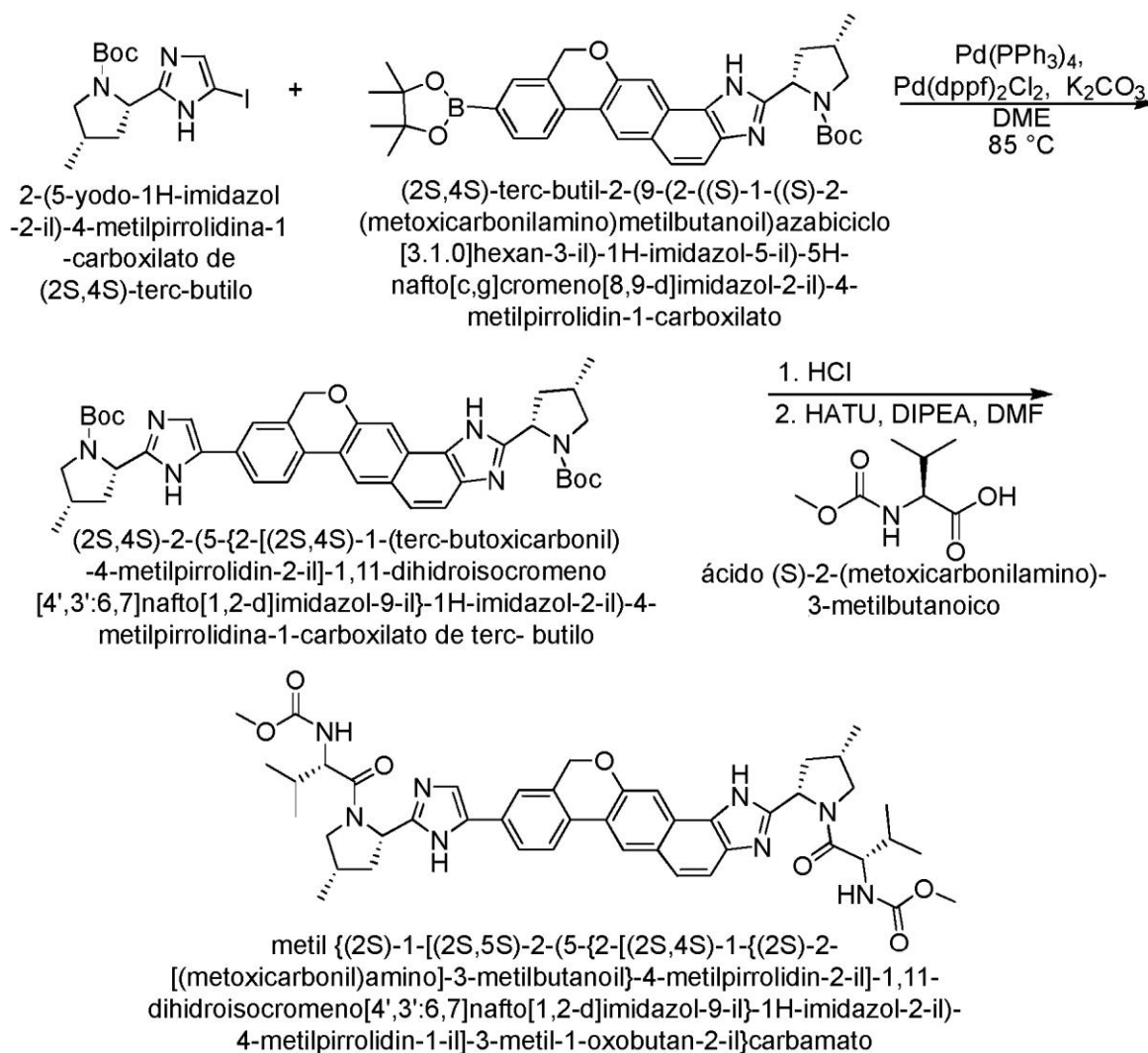
Metil **{{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato**

Se disolvió (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-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)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo en DCM (3 ml) y se añadió HCl concentrado (1 ml). Se calentó a 60° C durante 1 hora. Se concentró y se disolvió en DCM (3 ml). Se concentró y se añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (35 mg, 0,17 mmol) y COMU (63 mg, 015 mmol) en DMF (3 ml). Se añadió diisopropiletilamina (70 µl, 0,38 mmol). Se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. 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, del 15 al 44% de ACN/H₂O + 0,1% de TFA). Se liofilizaron las fracciones de producto para dar m metil {{(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)-5-metilpirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato (71 mg, 63%).

1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (164 mg, 0,23 mmol) en DCM (2,57 ml), se añadió MeOH (0,7 ml) y HCl (4 M en dioxano, 0,7 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo 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), se añadió gota a gota luego DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol). Después de 45 min, la mezcla se diluyó con 10% de MeOH/EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC para producir Metil {(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 (23 mg, 16%).

LCMS-ESI+: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₇: 818.41; observado [M+1]⁺: 820.70.

Ejemplo ND



(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

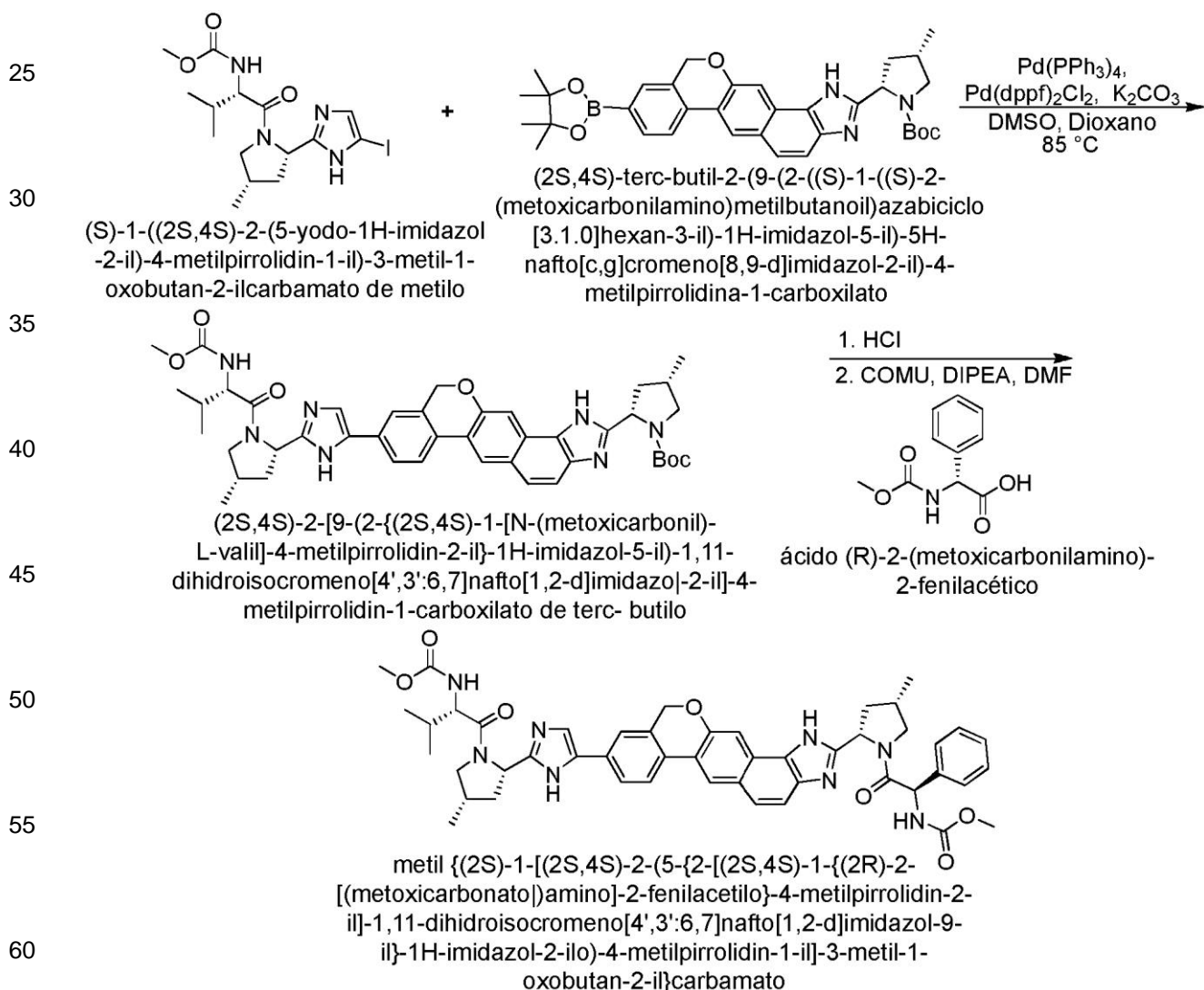
Se combinaron (2S,4S)-*tert*-butil-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (293 mg, 0,078 mmol), 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo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

silíce (EtOAc al 100%) para producir (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(terc-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 terc-butilo (183 mg, 50%).

5 Metil {(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

Se disolvió ((2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(terc-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 terc-butilo (183 mg, 0,26 mmol) en DCM (4 ml), se añadió MeOH (1 ml) y HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (91 mg, 0,52 mmol), HATU (198 mg, 0,52 mmol) y DMF (5 ml), luego se añadió gota a gota DIPEA (0,45 ml, 2,6 mmol). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con 10% de MeOH/EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC para producir Metil {(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 (6 mg, 3%). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₇: 818.41; observado [M+]⁺: 819.41.

Ejemplo NF



(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-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

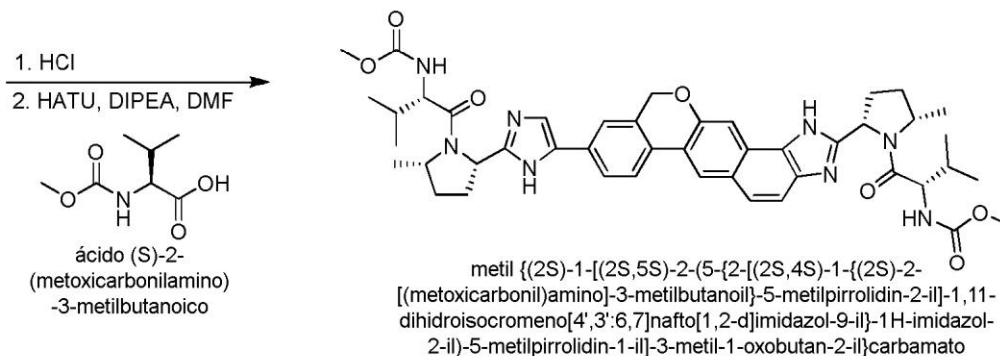
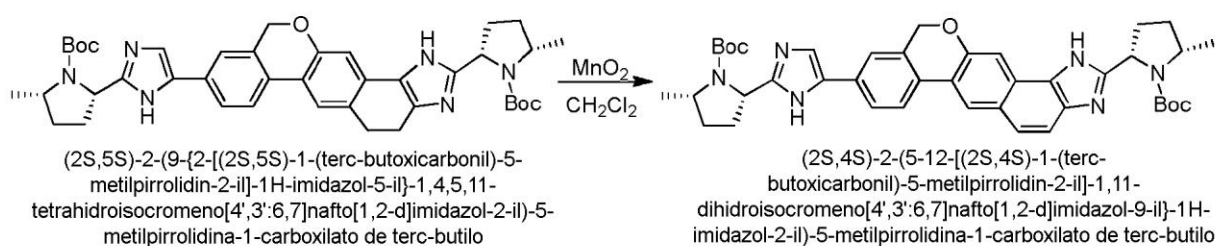
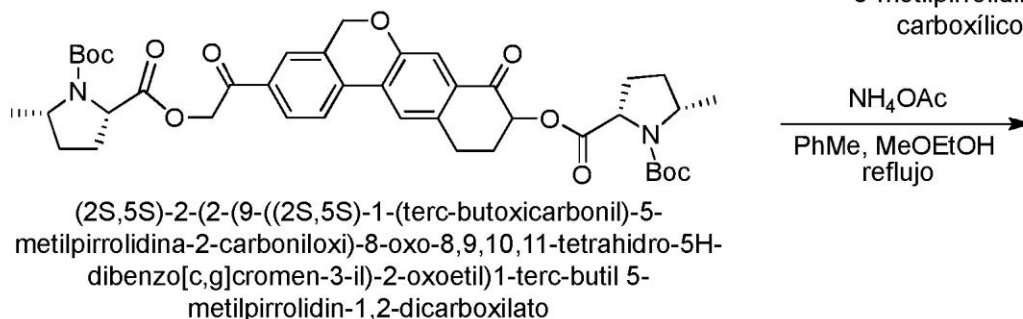
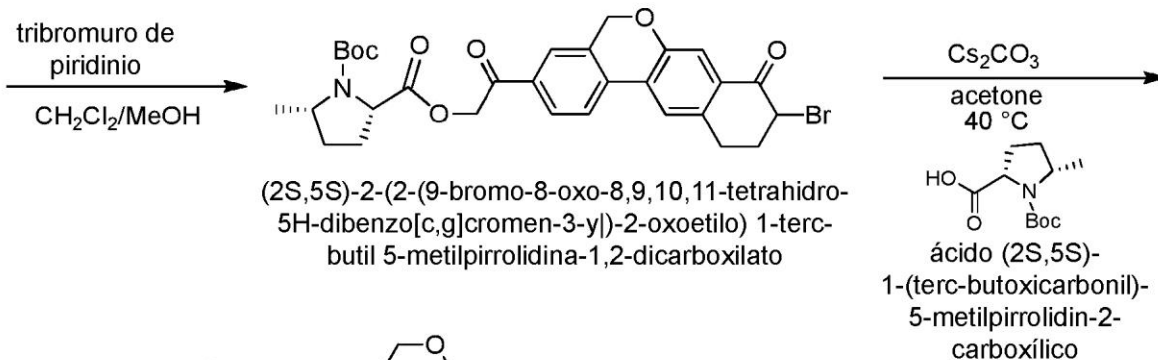
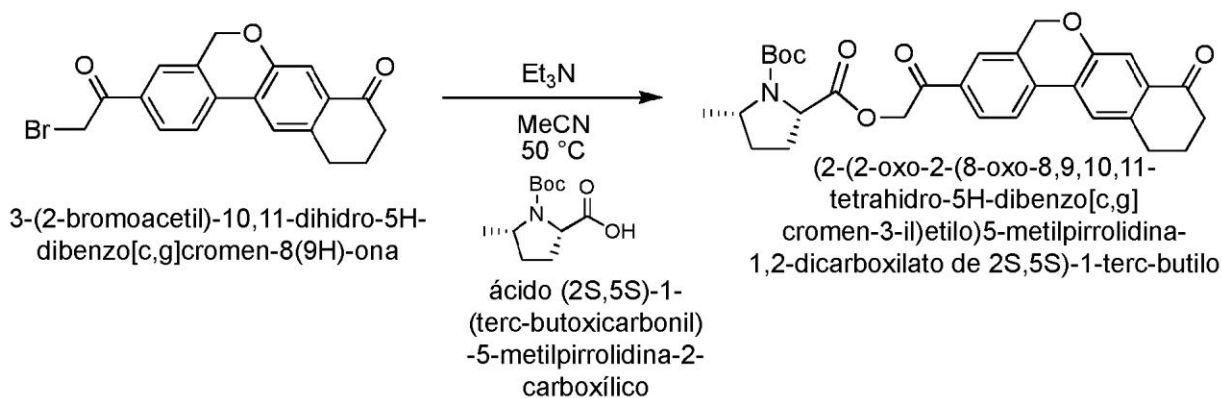
Se combinaron (2S,4S)-terc-butil-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato (558 mg, 0,96 mmol), (S)-1-((2S,4S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato 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) en DMSO (6 ml) y dioxano (6 ml). La mezcla se desgasificó con burbujeo de N₂ durante 10 min y se calentó a 95° C durante 14 h. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (0%-30% MeOH/EtOAc) para producir (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]imidazo[2-il]-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc- butilo (257 mg, 35%).

Metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(metoxycarbonato)]amino)-2-fenilacetilo)-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

Se disolvió (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]imidazo[2-il]-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (257 mg, 0,34 mmol) en DCM (4 ml), MeOH (1 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trató con ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético (71 mg, 0,34 mmol), COMU (161 mg, 0,34 mmol) y DMF (6 ml), se añadió gota a gota luego DIPEA (0,3 ml, 1,67 mmol). Después de 15 h, la mezcla se diluyó con un 10% de MeOH/EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC para producir metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(metoxycarbonato)]amino)-2-fenilacetilo)-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato (152 mg, 53%).

LCMS-ESI+: calculado para C₄₈H₅₂N₈O₇: 852.40; observado [M+1]⁺: 854.26. ¹H NMR (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 (q, 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



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

A una solución de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona en MeCN (30 ml) se le añadió ácido (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 rt y se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (del 20% al 50% de EtOAc/hexanos) para producir (2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etilo)5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2S,5S)-1-terc-butilo (1,09 g, 65%).

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

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

(2S,5S)-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-oxoetil)1-terc-butil 5-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato

Se trató (2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoetilo) 1-terc-butil 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (700 mg, 1,17 mmol) con una solución de ácido (2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico (375 mg, 1,64 mmol) en acetona (6 ml) y CS₂CO₃ (267 mg, 0,82 mmol). La mezcla de la reacción agitada se calentó a 40° C durante 16 h, luego se enfrió a RT y se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo 3 veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (40% a 100% de EtOAc/hexanos) para producir (2S,5S)-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-oxoetil)1-terc-butil 5-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato (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

Se suspendieron (2S,5S)-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-oxoetil)1-terc-butil 5-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato (464 mg, 0,62 mmol) y NH₄OAc (8,48 g, 110,0 mmol) en una solución de PhMe/2-metoxietanol 10:1 (22 ml). La mezcla de la reacción agitada se calentó a 110° C durante 20 h, luego se enfrió a RT y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (0% a 30% de MeOH/EtOAc) para producir (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-(5-12-[(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

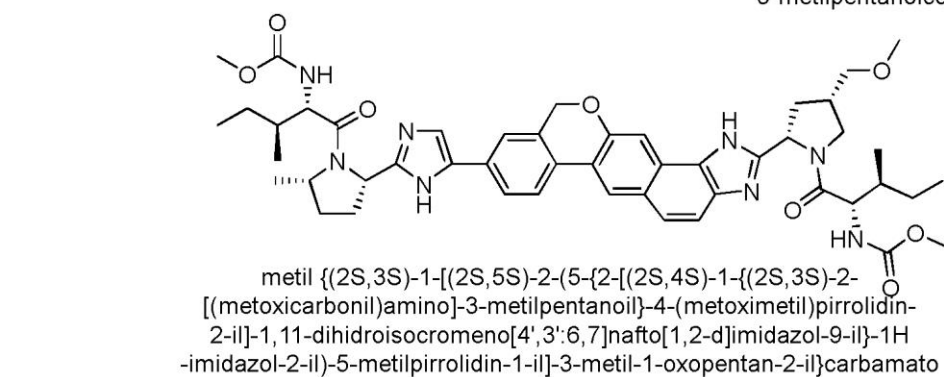
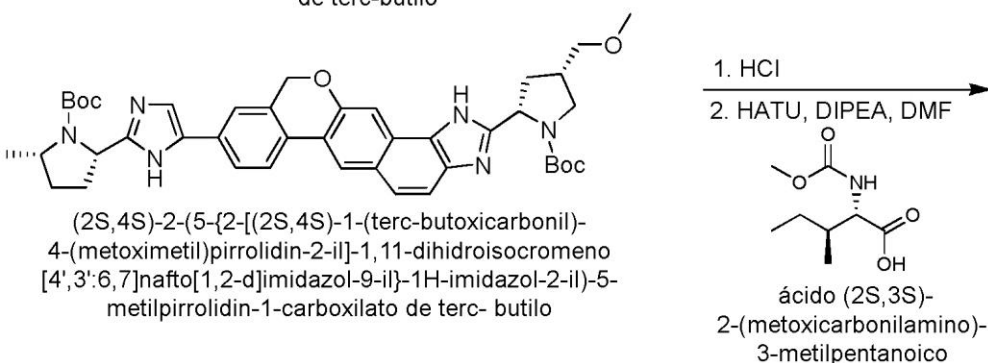
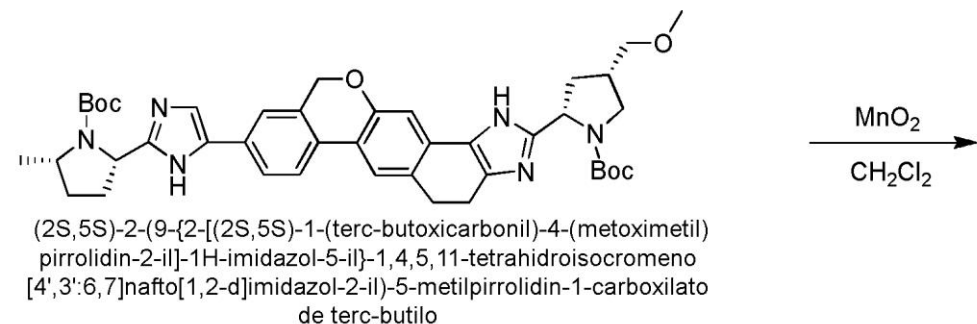
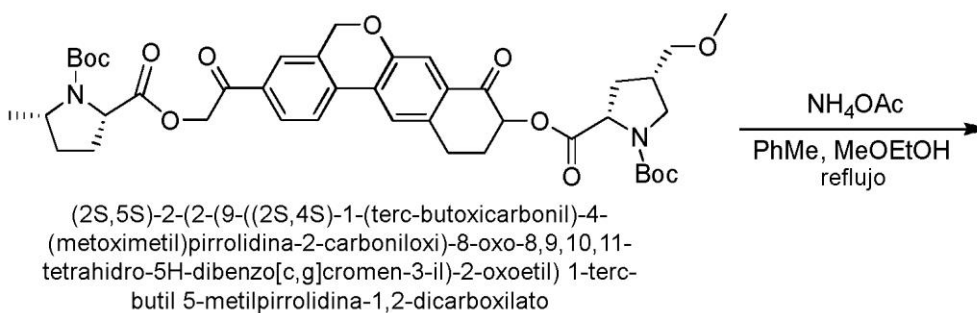
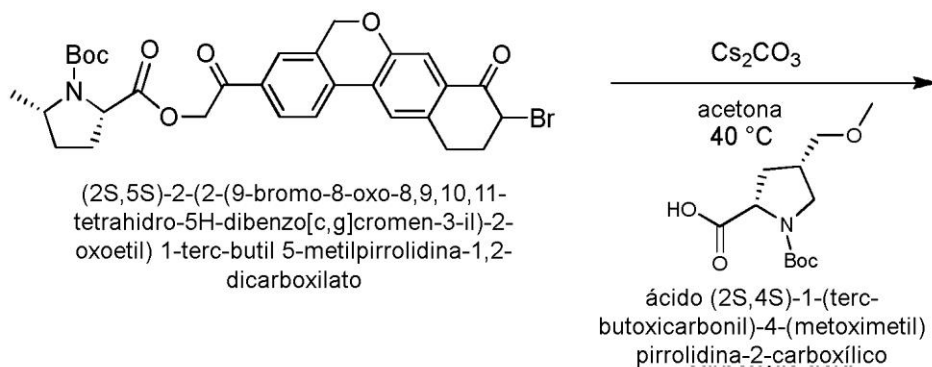
Se suspendió (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (393 mg, 0,55 mmol) en DCM (7 ml) y se añadió MnO₂ activado (1,45 g, 16,7 mmol) en una sola porción. La mezcla de la reacción se calentó a 40° C. Después de agitar durante 2,5 h, la mezcla se enfrió a rt y la lechada se filtró sobre celite. La torta del filtro se lavó con abundante CH₂Cl₂ y MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se llevó al siguiente paso sin purificación adicional para producir (2S,4S)-2-(5-12-[(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%).

Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-12-[(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

Se disolvió (2S,4S)-2-(5-12-[(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) en DCM (7 ml), se añadió MeOH (1,5 ml) y HCl (4M en dioxano, 1,5 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (81 mg, 0,46 mmol), HATU (175 mg, 0,46 mmol) y DMF (5 ml), luego se añadió gota a gota DIPEA (0,4 ml, 2,34 mmol). Después de 35 min, la mezcla se diluyó con un 10% de

MeOH/EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC para producir metil
 5 {(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 (132 mg, 69%). LCMS-ESI+: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₇: 818.41; observado [M+1]⁺: 820.19. ¹H NMR (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).

10 Ejemplo NJ



(2S,5S)-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-oxoetil) 1-terc-butil 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato

Se trató (2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butil 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (800 mg, 1,34 mmol) 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 la reacción agitada se calentó a 40° C durante 16 h, luego se enfrió a RT y se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo 3 veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (40% a 100% de EtOAc/hexanos) para producir (2S,5S)-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-oxoetil) 1-terc-butil 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (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-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

se suspendieron (2S,5S)-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-oxoetil) 1-terc-butil 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (680 mg, 0,87 mmol) y NH₄OAc (10,0 g, 130,0 mmol) en una solución de PhMe/2-metoxietanol 10:1 (22 ml). La mezcla de la reacción agitada se calentó a 110° C durante 24 h, luego se enfrió a RT y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (0% a 30% de MeOH/EtOAc) para producir (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-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (461 mg, 72%).

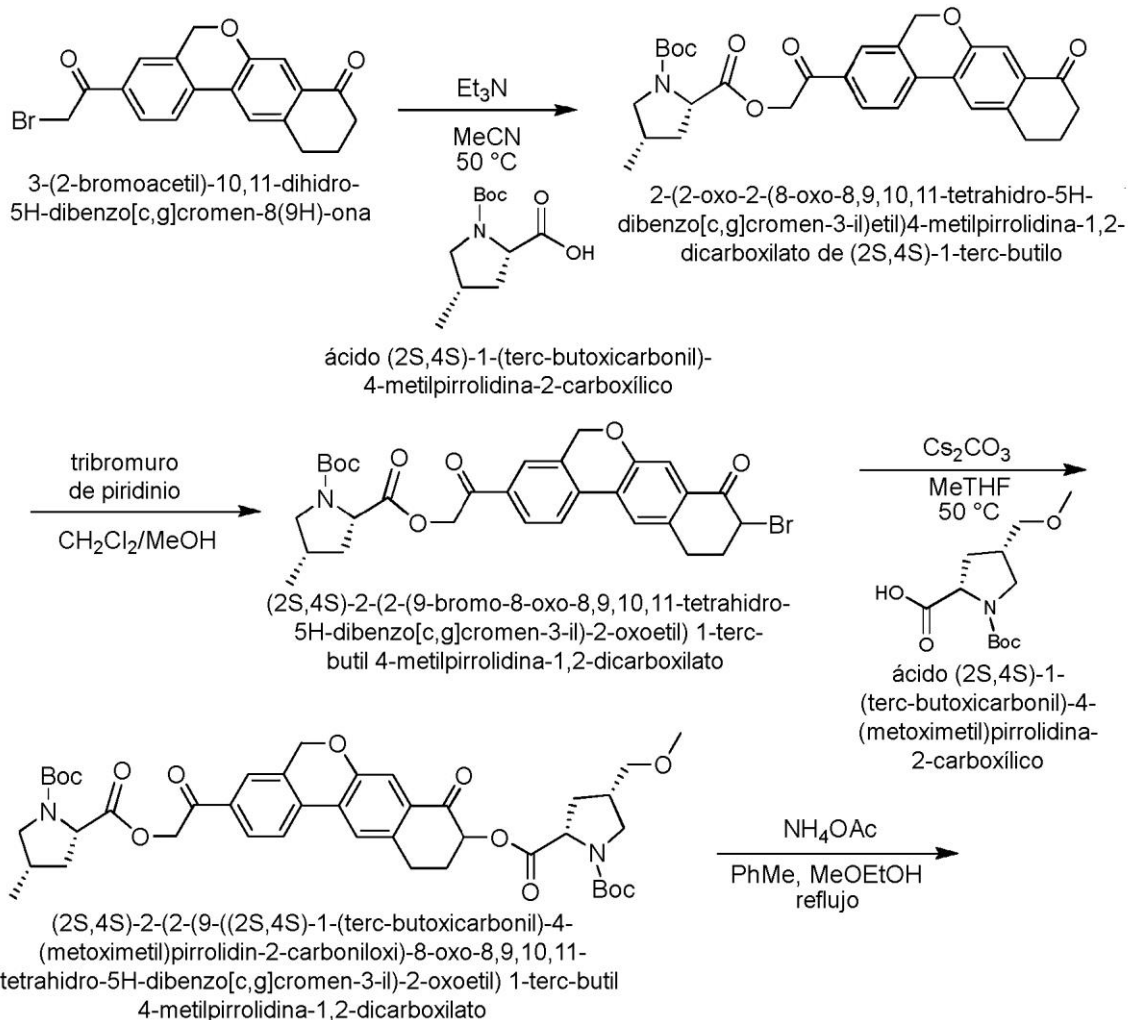
(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

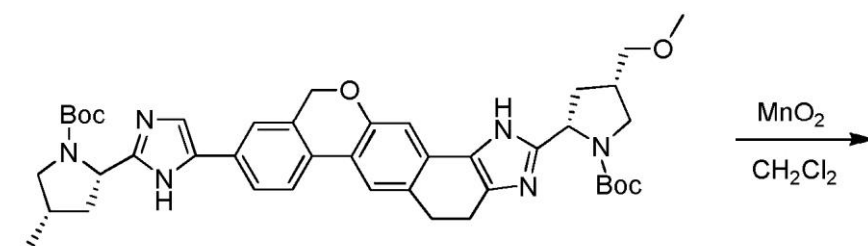
Se suspendió (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (461 mg, 0,62 mmol) en DCM (7 ml) y se añadió MnO₂ activado (1,6 g, 18,8 mmol)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

Metil {(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

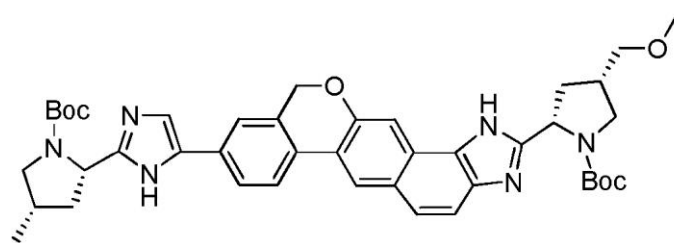
Se disolvió (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (207 mg, 0,28 mmol) en DCM (4 ml), se añadió MeOH (1 ml) y HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 1,5 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto 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), luego se añadió gota a gota DIPEA (0,49 ml, 2,8 mmol). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con un 10% de MeOH/EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC para producir metil {(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 (132 mg, 69%). LCMS-ESI+: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₇: 876.45; observado [M+1]⁺: 879.02

Ejemplo NK



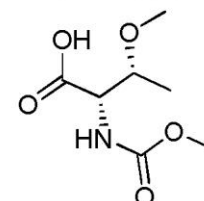


(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

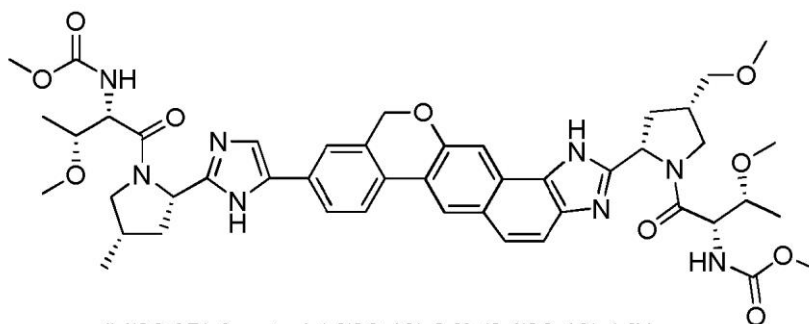


(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

1. HCl
2. HATU, DIPEA, DMF



ácido ((2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico



metil {(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-dihidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamato

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 (2S,4S)-1-*tert*-butilo

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 le añadió ácido (2S,4S)-1-(*tert*-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 rt, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice. (20% a 50% de EtOAc/hexanos) para producir 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 (2S,4S)-1-*tert*-butilo (621 mg, 69%).

(2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butil 4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato

Se disolvió 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 (2S,4S)-1-*tert*-butilo (621 mg, 1,19 mmol) en una solución de DCM (10 ml) y MeOH (4 ml), luego se trató con tribromuro de piridinio (421 mg, 1,3 mmol). Después de agitar a RT durante 1,5 h, la mezcla de la reacción

se diluyó con DCM y HCl al 10% y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y el material bruto se continuó sin purificación adicional.

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

Se trató (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butil 4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (709 mg, 1,18 mmol) 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 la reacción agitada se calentó a 50° C durante 16 h, luego se enfrió a RT y se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo 3 veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (40% a 100% de EtOAc/hexanos) para producir (2S,4S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butil 4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (651 mg, 71%).

(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-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se suspendieron (2S,4S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butil 4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (651 mg, 0,84 mmol) y NH₄OAc (10,0 g, 129,7 mmol) en una solución de PhMe/2-metoxietanol 10:1 (22 ml). La mezcla de la reacción agitada se calentó a 110° C durante 20 h, luego se enfrió a RT y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (del 0% al 30% de MeOH/EtOAc) para producir (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-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (382 mg, 62%).

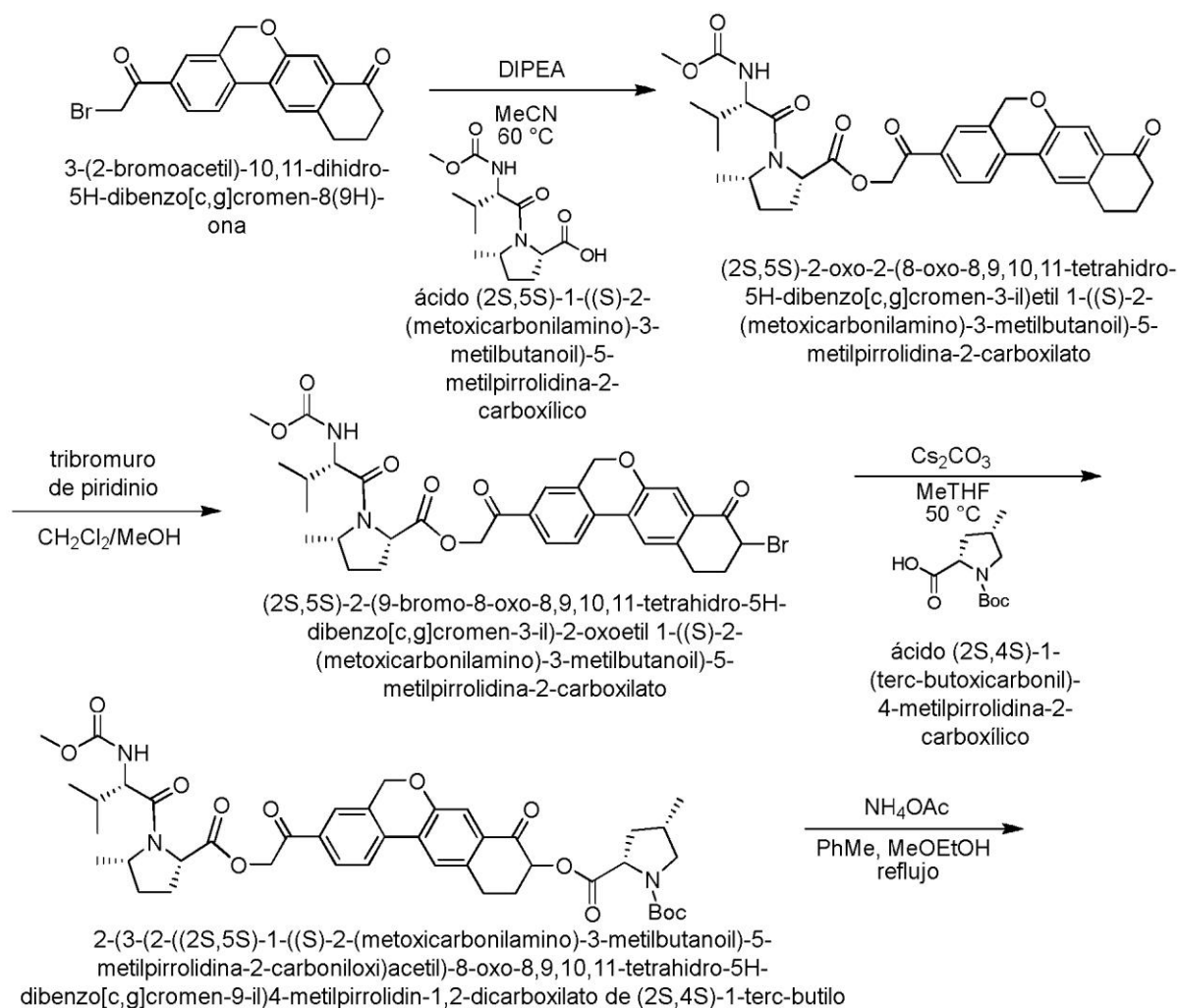
(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

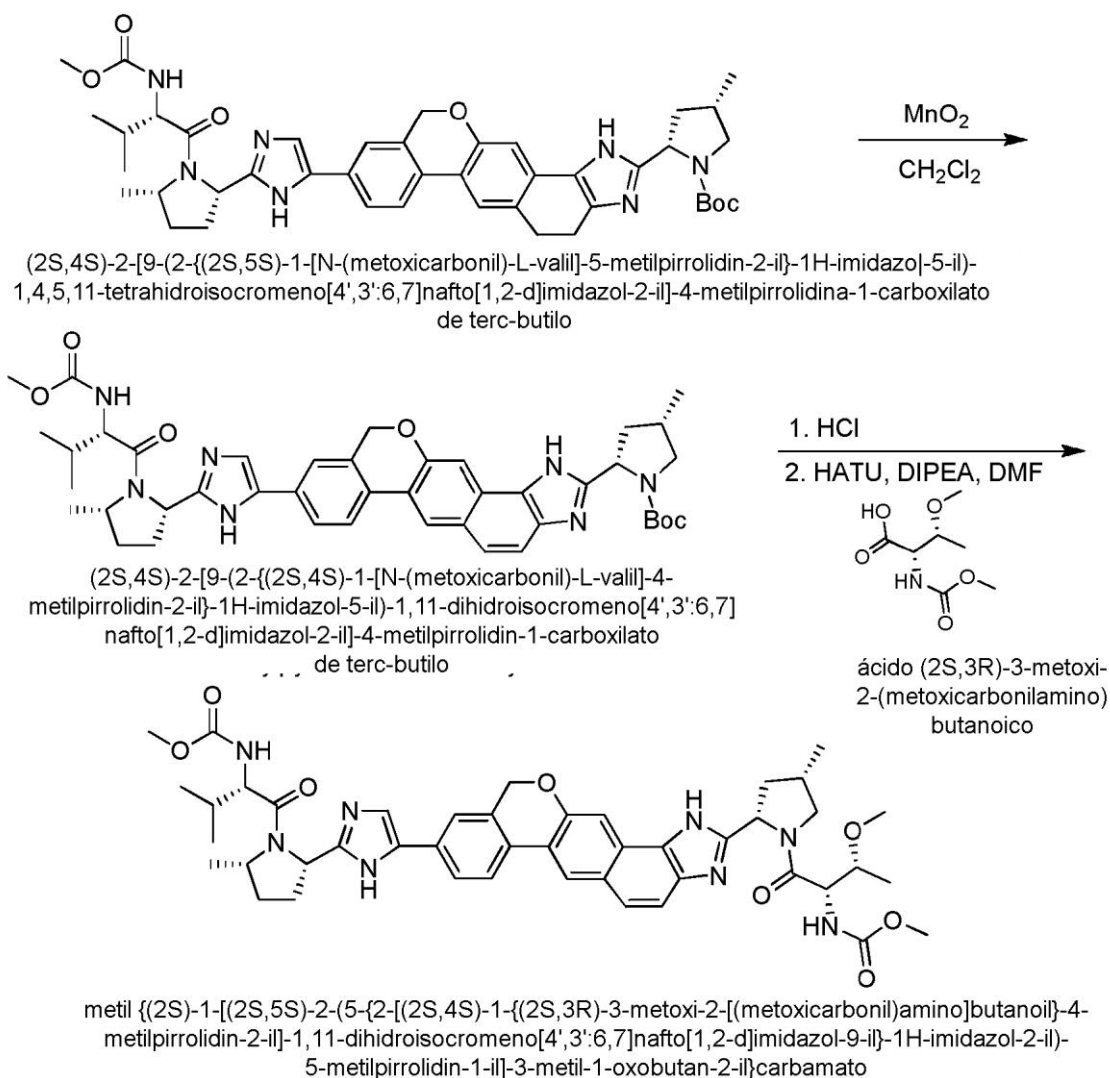
Se suspendió (2S,5S)-2-(9-(2-((2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (382 mg, 0,52 mmol) en DCM (8 ml) y se añadió MnO₂ activado (1,35 g, 15,5 mmol) en una sola porción. La mezcla de la reacción se calentó a 35° C. Después de agitar durante 15 h, la mezcla se enfrió a rt y la lechada se filtró sobre celite. La torta del filtro se lavó con CH₂Cl₂ y MeOH abundante y el filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó al paso siguiente sin purificación adicional para producir (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 (347 g, 91 %).

Metil {(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

Se disolvió (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) en DCM (4 ml), se añadió MeOH (1 ml) y HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 5 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo 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), luego se añadió gota a gota DIPEA (0,31 ml, 2,4 mmol). Después de 35 min, la mezcla se diluyó con un 10% de MeOH/EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC para producir metil {(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 (72 mg, 34%). LCMS-ESI+: calculado para C₄₆H₅₆N₈O₁₀: 880.41; observado [M+1]⁺: 882.39. ¹H NMR (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).

Ejemplo NL





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

A una solución de 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 ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-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 rt y se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (del 40% al 80% de EtOAc/hexanos) para producir (2S,5S)-2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato (1,16 g, cuant.).

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

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

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

Se trató (2S,5S)-2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato 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 la reacción agitada se calentó a 50° C durante 2,5 h, luego se enfrió a RT y se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo 3 veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (del 50% al 100% de EtOAc/hexanos) para producir 2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carbonilo)acetil)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il)-4-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-*terc*-butilo (441 mg, 90%).

(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-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se suspendieron 2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carbonilo)acetil)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il)-4-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-*terc*-butilo (441 mg, 0,55 mmol) y NH₄OAc (5 g, 65,0 mmol) en una solución de PhMe/2-metoxietanol 10:1 (11 ml). La mezcla de la reacción agitada se calentó a 110° C durante 7 h, luego se enfrió a RT y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (del 0% al 30% de MeOH/EtOAc) para producir (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-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (266 mg, 63 %).

(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-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

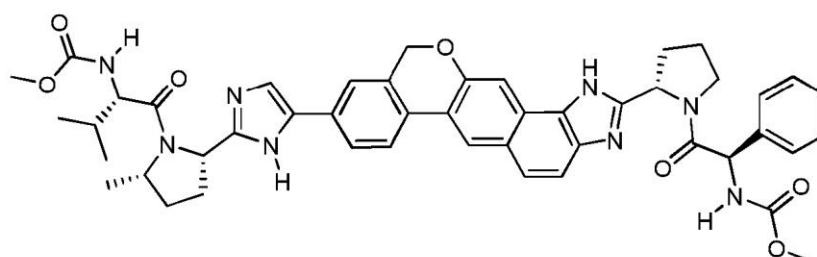
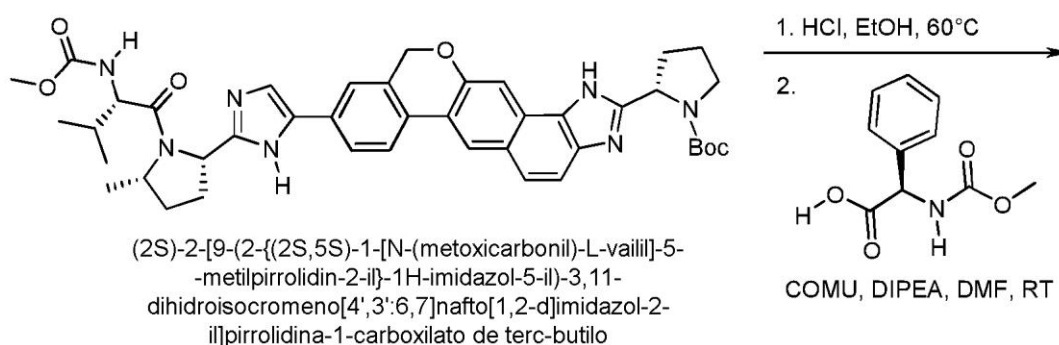
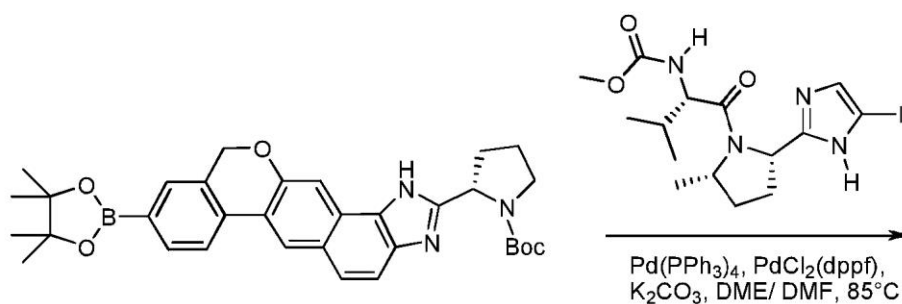
Se suspendió (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (266 mg, 0,35 mmol) en DCM (7 ml) y se añadió MnO₂ activado (908 mg, 10,45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

Después de agitar 2 h a 35°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión se filtró sobre celite. La torta del filtro se lavó con CH₂Cl₂ y MeOH abundantes y el filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó al paso siguiente sin purificación adicional para producir (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-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (266 mg, cuant.).

Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)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

Se disolvió (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-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (266 mg, 0,23 mmol) en DCM (4 ml), se añadió MeOH (1 ml) y HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 1,5 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trató con ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (44 mg, 0,23 mmol), HATU (87 mg, 0,23 mmol) y DMF (5 ml), luego se añadió gota a gota DIPEA (0,3 ml, 1,75 mmol). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con un 10% de MeOH/EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC para producir metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)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 (59 mg, 31%). LCMS-ESI+: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,41; observado [M+1]⁺: 836,89. ¹H NMR (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 NQ

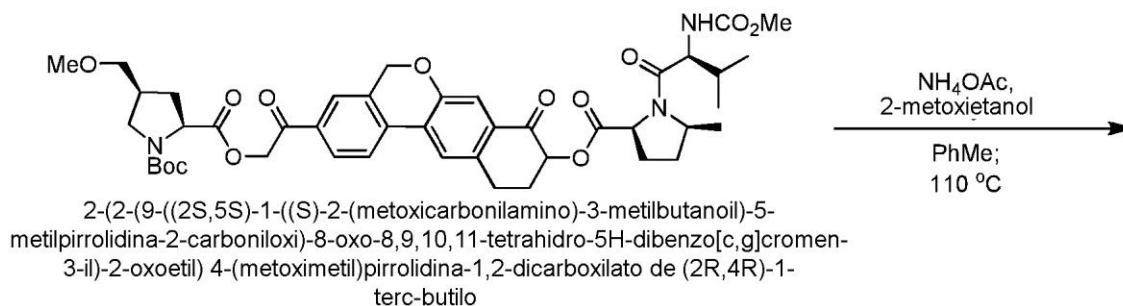
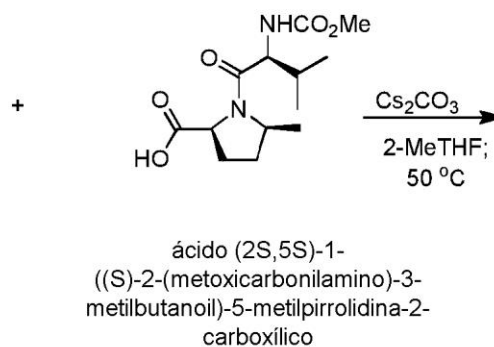
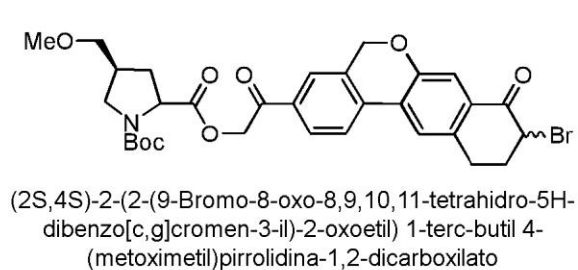
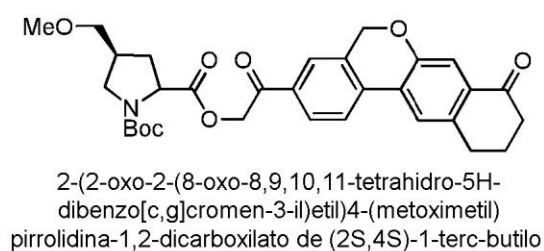
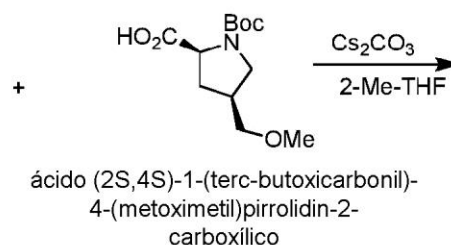
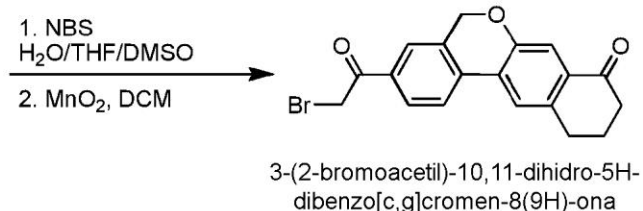
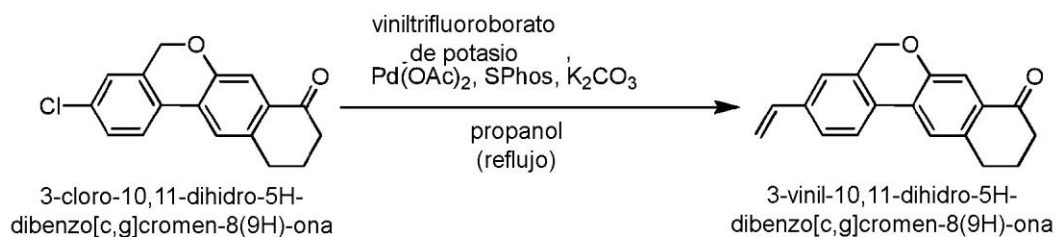


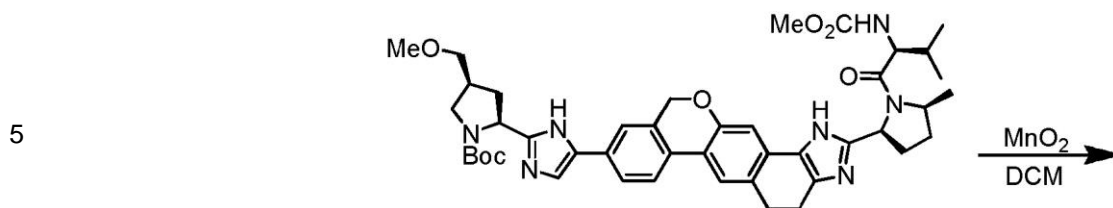
metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

Metil {(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

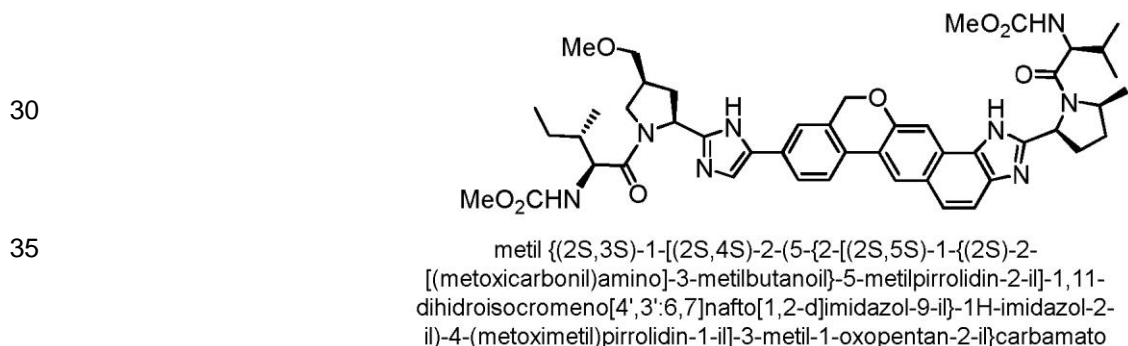
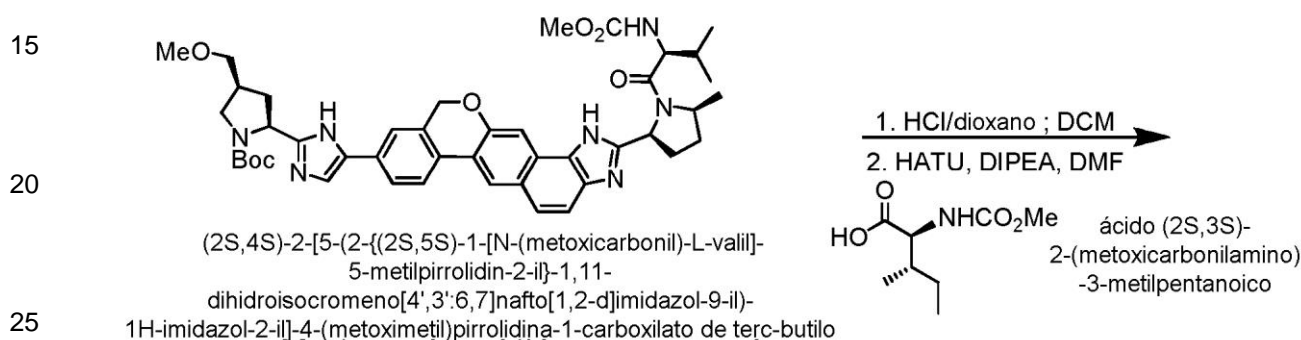
La síntesis de este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo LQ con la siguiente modificación. Durante el acoplamiento de Suzuki, se usó (2S)-1-[(2S,SS)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona en lugar de (2S)-1-[(2S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar metil {(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 como un sólido blanco (110 mg, 0,131 mmol, 57%). ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) 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 OF





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



40 3-vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

Un matraz de fondo redondo de 500 ml secado al horno de 3 bocas se enfrió bajo Ar, luego se cargó con 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (12,0 g, 42,1 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (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 la reacción se roció con Ar durante 16 min, luego se calentó a reflujo durante 5,5 h. Una vez completada, la mezcla de la reacción se enfrió a RT y se concentró a presión reducida. El residuo 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 mediante un tapón de sílice, eluyendo con DCM para producir 3-vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (10,2 g, 87%).

50 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

Se disolvió 3-vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (9,98 g, 36,1 mmol) en una solución agitada de THF (70 ml), DMSO (70 ml) y H₂O (35 ml). Se añadió NBS (6,75 g, 37,9 mmol) en una sola porción y la mezcla de la reacción se agitó a RT durante 33 min. Una vez completada, 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 bruta 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 RT, la mezcla de la reacción se filtró sobre celite y la torta de filtración se lavó varias veces con DCM. El filtrado combinado (~400 ml) se trató con MeOH (~100 ml) y la mezcla se concentró gradualmente a presión reducida, haciendo que el material sólido precipitara de la solución. Cuando el volumen de líquido alcanzó ~200 ml, el sólido se filtró y se enjuagó con MeOH. La secuencia de concentración/precipitación/filtración/enjuague se realizó 2 veces más, lo que dio como resultado la recogida de 3 cosechas de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona en polvo (7,49 g, 56% en 2 pasos).

65 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil)4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-

dicarboxilato de (4S)-1-terc-butilo

Se suspendieron 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) en 2-Me-THF (75 ml) y se trataron con CS₂CO₃ (3,27 g, 10,1 mmol). Después de agitar 4 h a RT, la mezcla de la reacción se diluyó con DCM diluido. La capa orgánica se lavó con H₂O. 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (del 10% al 50% de EtOAc/DCM) para producir 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil)4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (4S)-1-terc-butilo (7,73 g, 70%).

(2S,4S)-2-(2-(9-Bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butil 4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato

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

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

Se trató (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butil 4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (8,76 g, 13,94 mmol) con una solución de ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-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 la reacción agitada se calentó a 50° C durante 20 h, luego se enfrió a RT y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (del 0% al 30% de MeOH/EtOAc) para producir 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carbonilo)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo (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)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se suspendieron 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carbonilo)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo (10,47 g, 12,56 mmol) y NH₄OAc (50,9 g, 660 mmol) en una solución de PhMe/2-metoxietanol 10:1 (132 ml). La mezcla de la reacción agitada se calentó a 110° C durante 4,5 h, luego se enfrió a RT y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó 3 veces con NaHCO₃ acuoso saturado, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (del 0% al 30% de MeOH/EtOAc) para producir (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 (8,33 g, 84%).

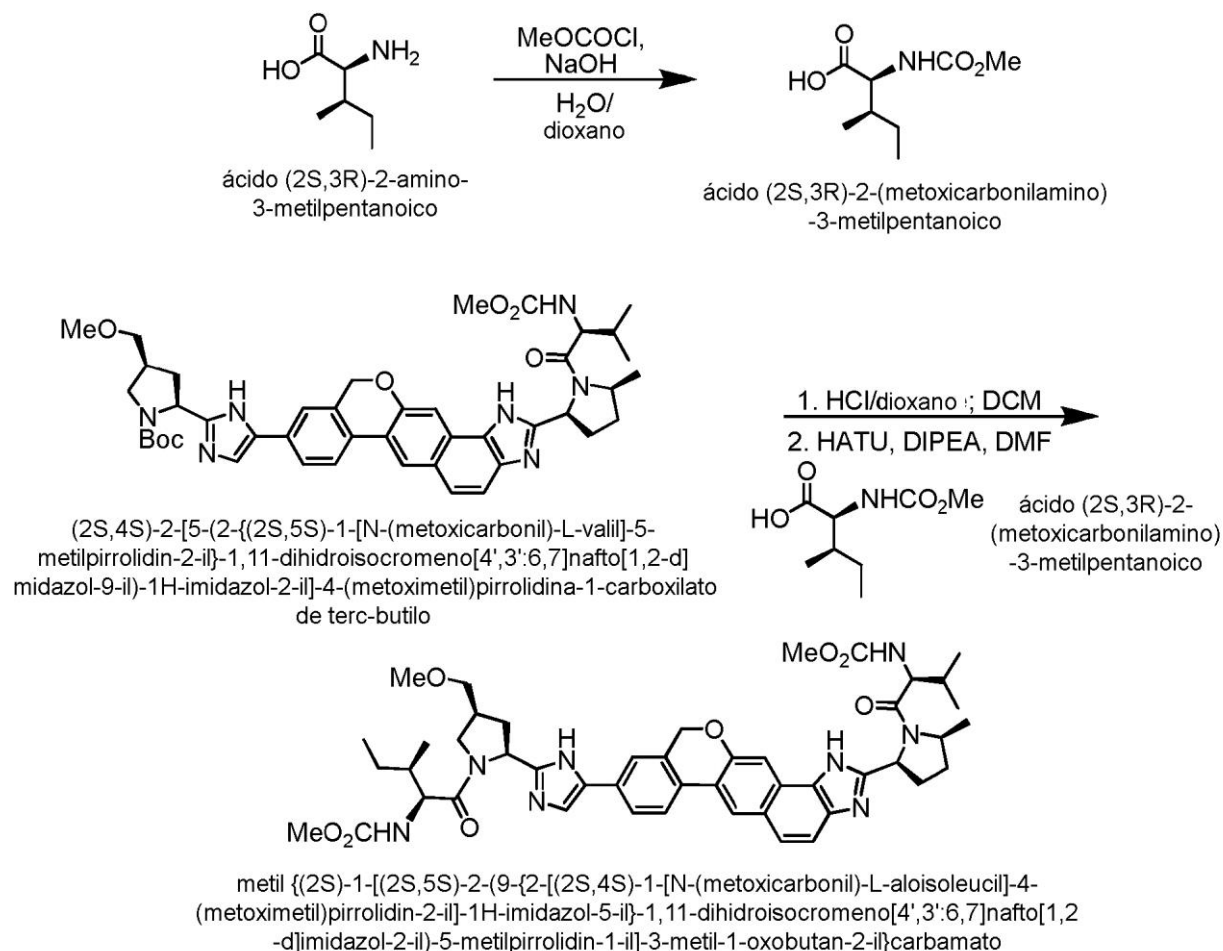
(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

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)pirrolidina-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 sola porción. Después de 13 h, se añadió MeOH (200 ml) y la lechada se filtró sobre celite. La torta del filtro se lavó con MeOH (600 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (del 0% al 45% de MeOH/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-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,85 g, 58%).

Metil {(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

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)pirrolidina-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 la reacción se agitó durante 1 h a RT y luego 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 inactivó con H₂O, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir metil {(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 (116 mg, 59%). MS (ESI) *m/z* 864 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) 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).

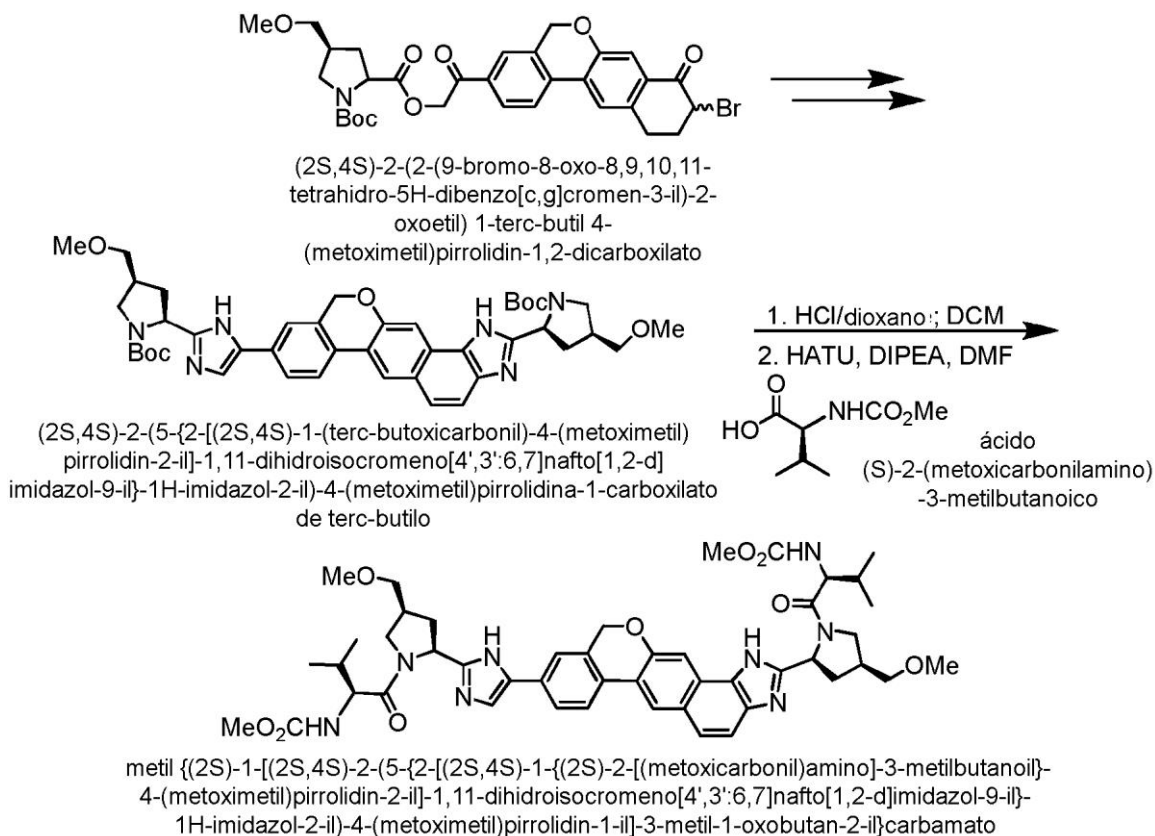
Ejemplo OG



Se preparó metil{(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 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-butilo mediante el mismo método empleado 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, reemplazando el ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico por ácido (2S,3R)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico. MS (ESI) *m/z* 864 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) 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 OI

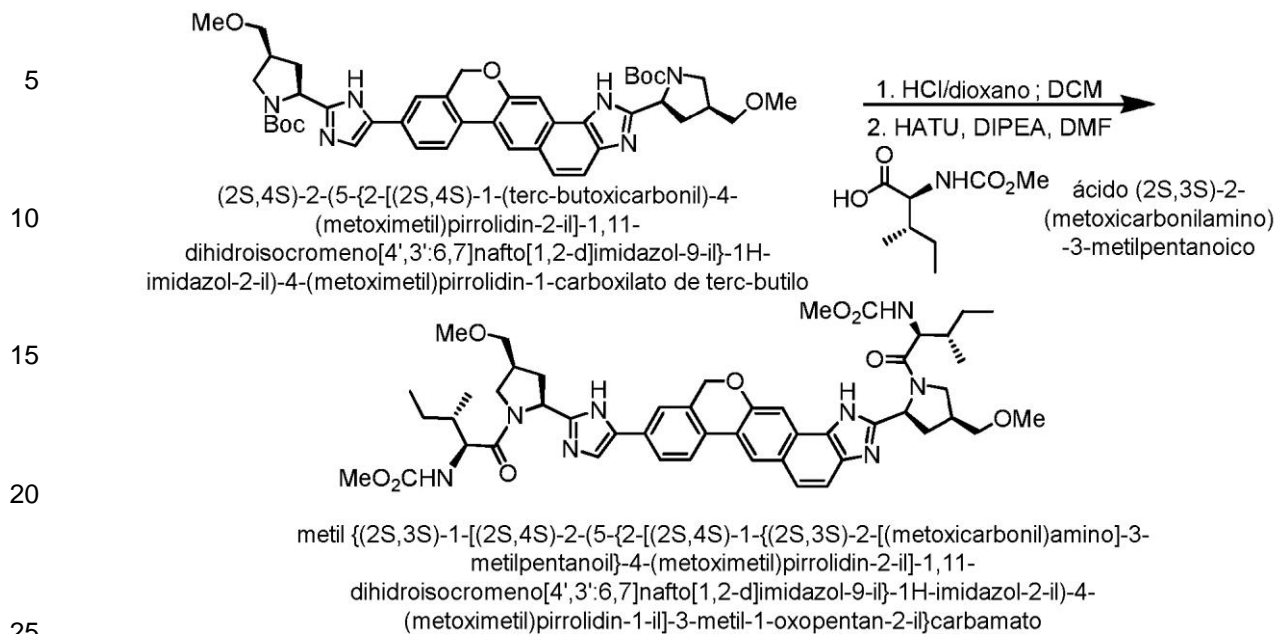


Se preparó (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo a partir de (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoetil) 1-terc-butyl 4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato mediante el mismo método empleado en 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 ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico con ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-carboxílico.

Metil {(2S)-1-[(2S,4S)-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)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo} ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico

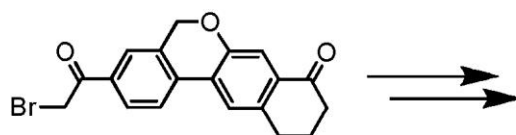
Se disolvió (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (137 mg, 0,179 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 1 ml). Después de agitar a RT durante 1,5 h, la mezcla de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (69 mg, 0,39 mmol), HATU (149 mg, 0,393 mmol), DMF (2,0 ml) y DIPEA (0,31 ml, 1,8 mmol). Después de agitar durante 15 min a RT, la mezcla de la reacción se inactivó con agua y se purificó por HPLC para proporcionar metil {(2S)-1-[(2S,4S)-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)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo} ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (123 mg). MS (ESI) m/z 880 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.48 (s, 1H), 8.05 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 19.7, 10.1$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.40 (dt, $J = 16.3, 8.1$ Hz, 1H), 5.31 - 5.15 (m, 3H), 4.47 - 4.10 (m, 4H), 3.86 - 3.44 (m, 12H), 3.39 (dd, $J = 13.2, 7.1$ Hz, 6H), 2.94 - 2.57 (m, 4H), 2.25 - 1.94 (m, 4H), 1.02 - 0.82 (m, 12H).

Ejemplo OJ

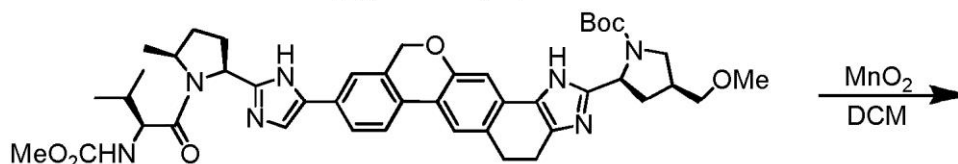


Se preparó metil {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato a partir de (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo usando el mismo método empleado en la síntesis de metil {(2S)-1-[(2S,4S)-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)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato, reemplazado el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico por ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico. MS (ESI) m/z 908 $[M + H]^+$.

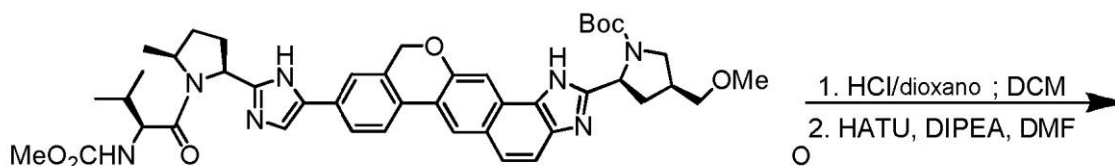
Ejemplo OM



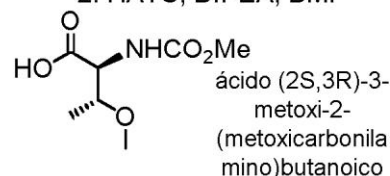
3-(2-bromoacetyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona



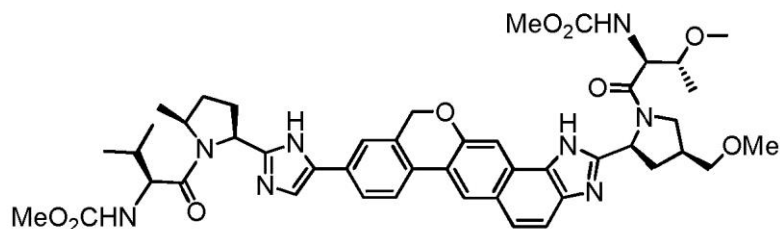
(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



(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-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonila mino)butanoico



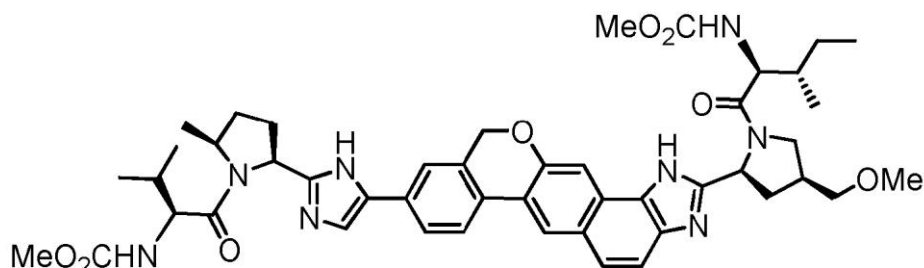
metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-[5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxycarbonil)amino]butanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

Se sintetizó (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-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo a partir de 3-(2-bromoacetyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, por los mismos métodos empleados en la síntesis de (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 *tert*-butilo, sustituyendo el ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico por ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico por ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico.

Se preparó (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-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para la síntesis de (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, sustituyendo (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-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por (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)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Se preparó metil {(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-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 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-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el mismo método descrito para la síntesis de metil (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-il}carbamato, sustituyendo 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 de (2S,4S)-terc-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)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI) m/z 866 [M + H]⁺. ¹H NMR (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).

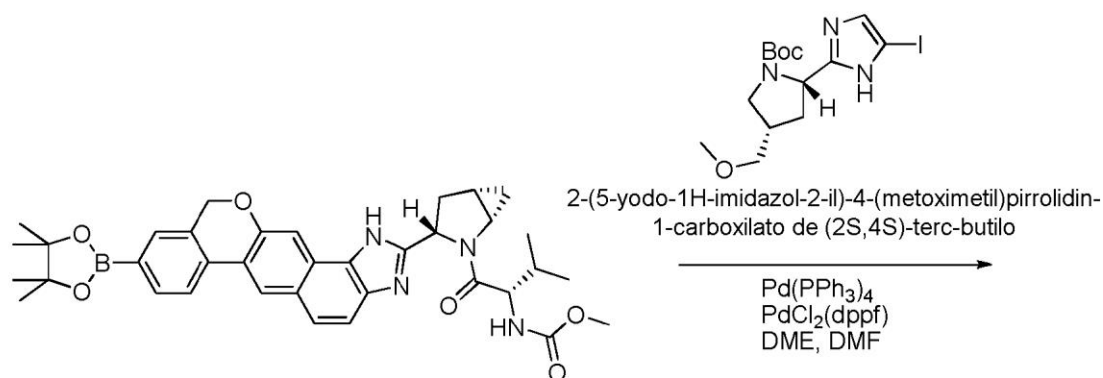
Ejemplo ON



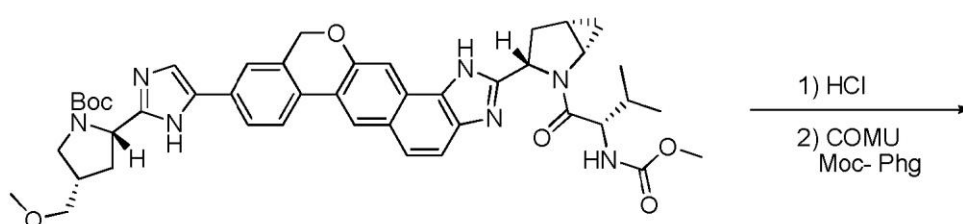
metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil}-4-(metoximetil)-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

Se preparó Metil {(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)-1-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de acuerdo con el método descrito para la síntesis de metil {(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-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato sustituyendo el (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonilo)-L-valil]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 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)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI) m/z 863 [M + H]⁺. ¹H NMR (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).

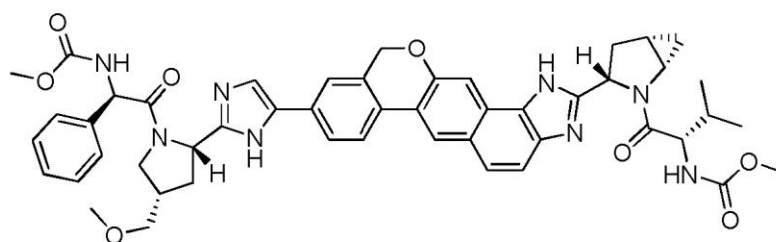
Ejemplo OV



metil [(2S)-1-1-(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



(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



metil {(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

Metil [(2S)-1-1-(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

Se preparó metil [(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 siguiendo el procedimiento para metil [(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 por sustitución del ácido (1S,3S,5S)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico por ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxílico.

(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

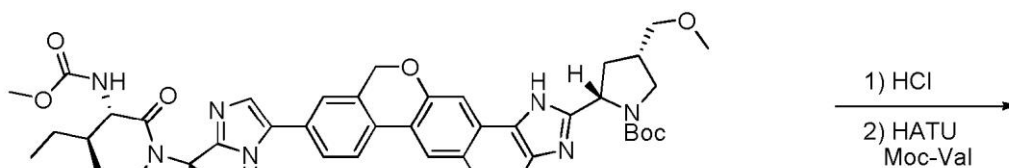
A una solución de metil [(2S)-1-[(2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato (0,19 g, 0,30 mmol) en una mezcla de DMSO (2,0 ml) y dioxano (2,0 ml) se le añadió 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-4-

(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (0,20 g, 0,55 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,035 g, 0,030 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (0,025 g, 0,034 mmol) y carbonato de potasio 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 (del 2% al 25% de CH₂Cl₂/MeOH) y HPLC preparativa de fase inversa (del 10% al 55% de MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida para eliminar los orgánicos volátiles. La capa acuosa se basificó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para producir (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%).

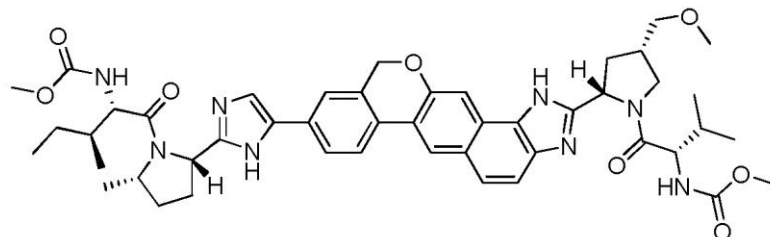
Metil **{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil)carbamato**

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 le añadió HCl (en dioxanos, 4 M, 0,50 ml, 2,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y luego se concentró hasta la sequedad a presión reducida. Al producto intermedio crudo suspendido en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se le 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 se añadió COMU (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 eliminar el CH₂Cl₂. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (del 10% al 55% de MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida para eliminar los orgánicos volátiles. La adición de bicarbonato de sodio acuoso con agitación dio como resultado la precipitación de un sólido blanco. El precipitado se filtró a través de un filtro de membrana y se lavó con agua. El secado a presión reducida proporcionó metil {(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 (0,015 g, 55%). ¹H-NMR: 400 MHz, (MeOD) δ: (Mezcla de rotómeros) 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). MS (ESI) *m/z* 882.23 [M + H]⁺

Ejemplo OX



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

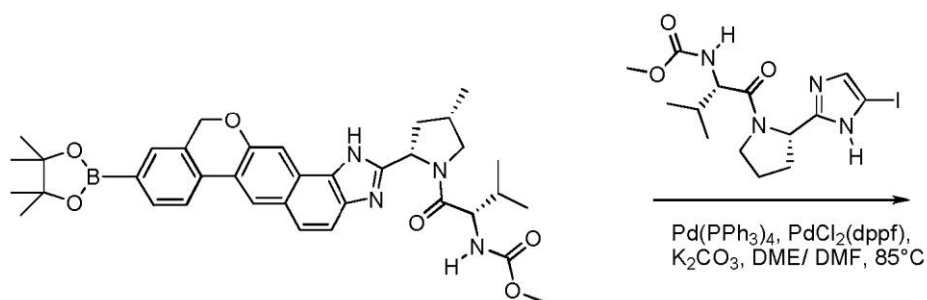


metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-(2-((2S,5S)-1-((2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

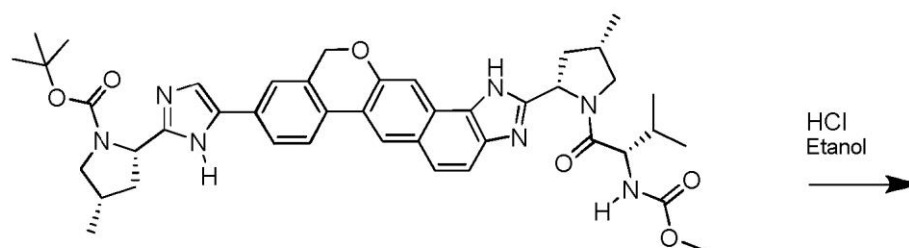
Metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

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 le añadió HCl (en dioxanos, 4 M, 0,7 ml, 2,8 mmol). La solución se agitó a 40° C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró hasta la sequedad a presión reducida. Al producto intermedio bruto suspendido en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se le 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 (2,5 M, 3 gotas) y el CH₂Cl₂ se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (del 10% al 58% de MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida para eliminar los orgánicos volátiles. La adición de bicarbonato sódico acuoso con agitación dio como resultado la precipitación de un sólido blanco. El precipitado se filtró a través de un filtro de membrana y se lavó con agua. El secado a presión reducida proporcionó metil {(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 (0,031 g, 38%). ¹H-NMR: 400 MHz, (MeOD) δ: (Mezcla de rotómeros) 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). MS (ESI) *m/z* 864.27 [M + H]⁺.

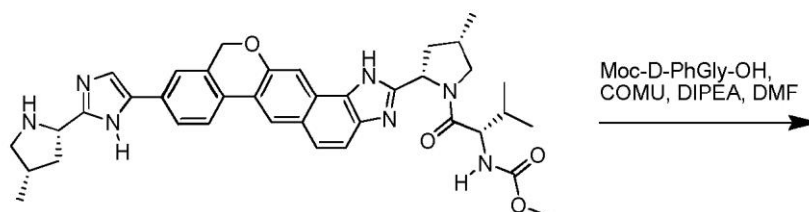
Ejemplo PG



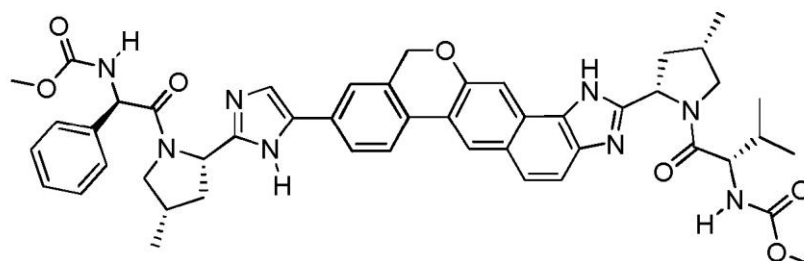
metil [(2S)-3-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamato



(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



metil {(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-il)-1-oxobutan-2-il]carbamato



metil {(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-feniletal} carbamato

(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

de

El compuesto del título se obtuvo como en el ejemplo LQ pero usando metil [(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 (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 metil (S)-1-((S)-2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (181 mg, 0,481 mmol) en lugar de metil (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato. (200,8 mg)

Metil 1(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-il]-1-oxobutan-2-il]carbamato

Se trató (2S,4S)-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]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,262 mmol) con 2 ml de HCl 1,25 N en etanol y se calentó a 60° C durante 2 h, luego se concentró a presión reducida y se secó mediante bombeo a vacío alto y se usó directamente en el paso siguiente.

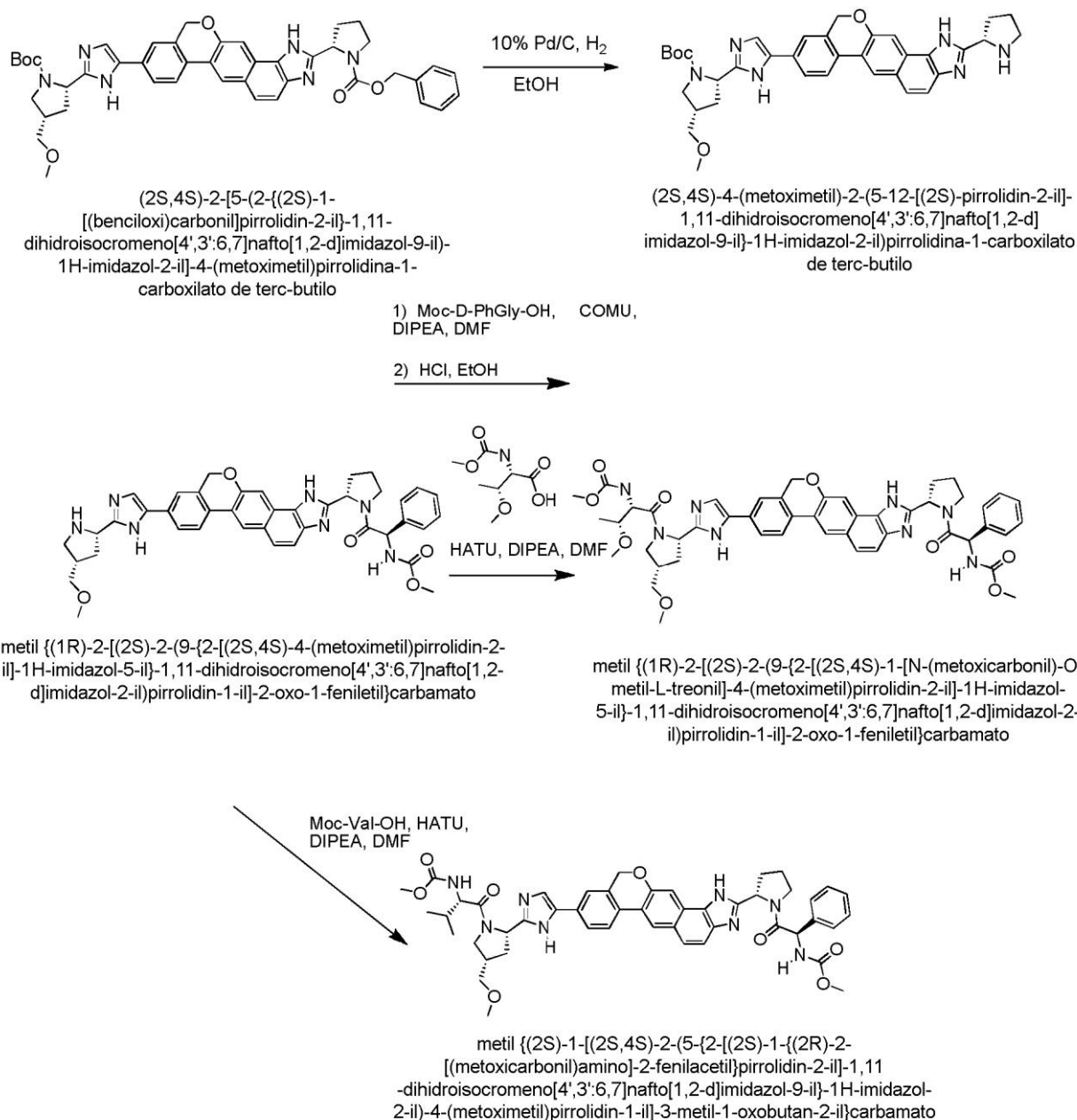
Metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-4-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il})-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletíl} carbamato

Se dejó preactivar una mezcla de ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético (13 mg, 0,063 mmol), COMU (30 mg, 0,069 mmol) en 1,5 ml de DMF durante 5 minutos antes de añadirla 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 la noche. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa. El producto se convirtió en la base libre mediante disolución en 2 ml de acetonitrilo:metanol 1:1 y paso a través de un cartucho preenvasado de carbonato soportado en polímero. La concentración y el secado dieron un polvo blanquecino. (25,8 mg).

MS (ESI) m/z 853.8 $[M + H]^+$.

¹H NMR (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).

Ejemplo PH



(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-(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) pero usando ácido (S)-1-(benciloxycarbonil)pirrolidina-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico en el paso 6.

(2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(5-12-[(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

Se hidrogenó 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/C al 10% en 20 ml de etanol a 1 atm durante la noche. Se añadió un 10% adicional de Pd/C (300 mg) y 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 dieron el producto como un sólido marrón oscuro, 454 mg. La purificación por HPLC de fase inversa dio 65 mg de producto purificado.

Metil **{{(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**

Una mezcla de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (22 mg, 0,105 mmol), 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)pirrolidin-1-carboxilatode 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 la reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto intermedio bruto se trató con 8 ml de HCl 1,25 N en etanol a 50° C durante 4 h. Se añadió bicarbonato sódico saturado y se extrajo la base libre en diclorometano. (106 mg).

metil **{{(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**

Una mezcla de metil {{(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 (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 mediante HPLC de fase inversa. El producto se convirtió en la base libre mediante disolución en 2 ml de acetonitrilo:metanol 1:1 y paso a través de un cartucho preenvasado de carbonato soportado en polímero. El eluyente se concentró, se recogió en TFA al 1% en acetonitrilo:agua 1:1, se congeló y se liofilizó para dar el producto como una sal de trifluoroacetato. (30,7 mg)

MS (ESI) m/z 869.9 [M + H]⁺.

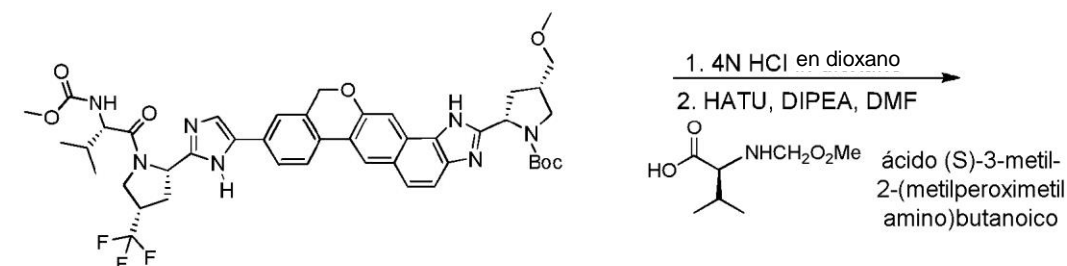
metil **{{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]-4-(metoximetilo)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato**

Una mezcla de metil {{(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 (51 mg, 0,072 mmol), ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (14 mg, 0,072 mmol), HATU (30 mg, 0,079 mmol) y 0,4 ml de DIPEA al 10% en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa. El producto se convirtió en la base libre mediante disolución en 2 ml de acetonitrilo:metanol 1:1 y paso a través de un cartucho preenvasado de carbonato soportado en polímero. El eluyente se concentró, se recogió en TFA al 1% en acetonitrilo:agua 1:1, se congeló y se liofilizó para dar el producto como una sal de trifluoroacetato. (24 mg)

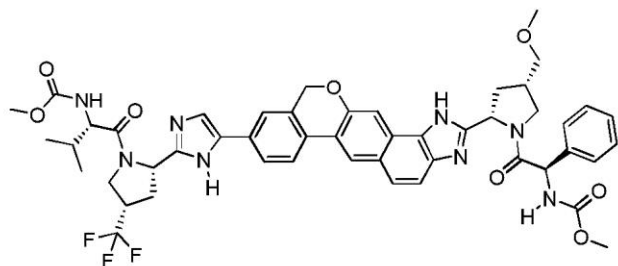
MS (ESI) m/z 885.8 [M + H]⁺;

¹H NMR (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).

Ejemplo PJ



(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 terc-butilo



metil {(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

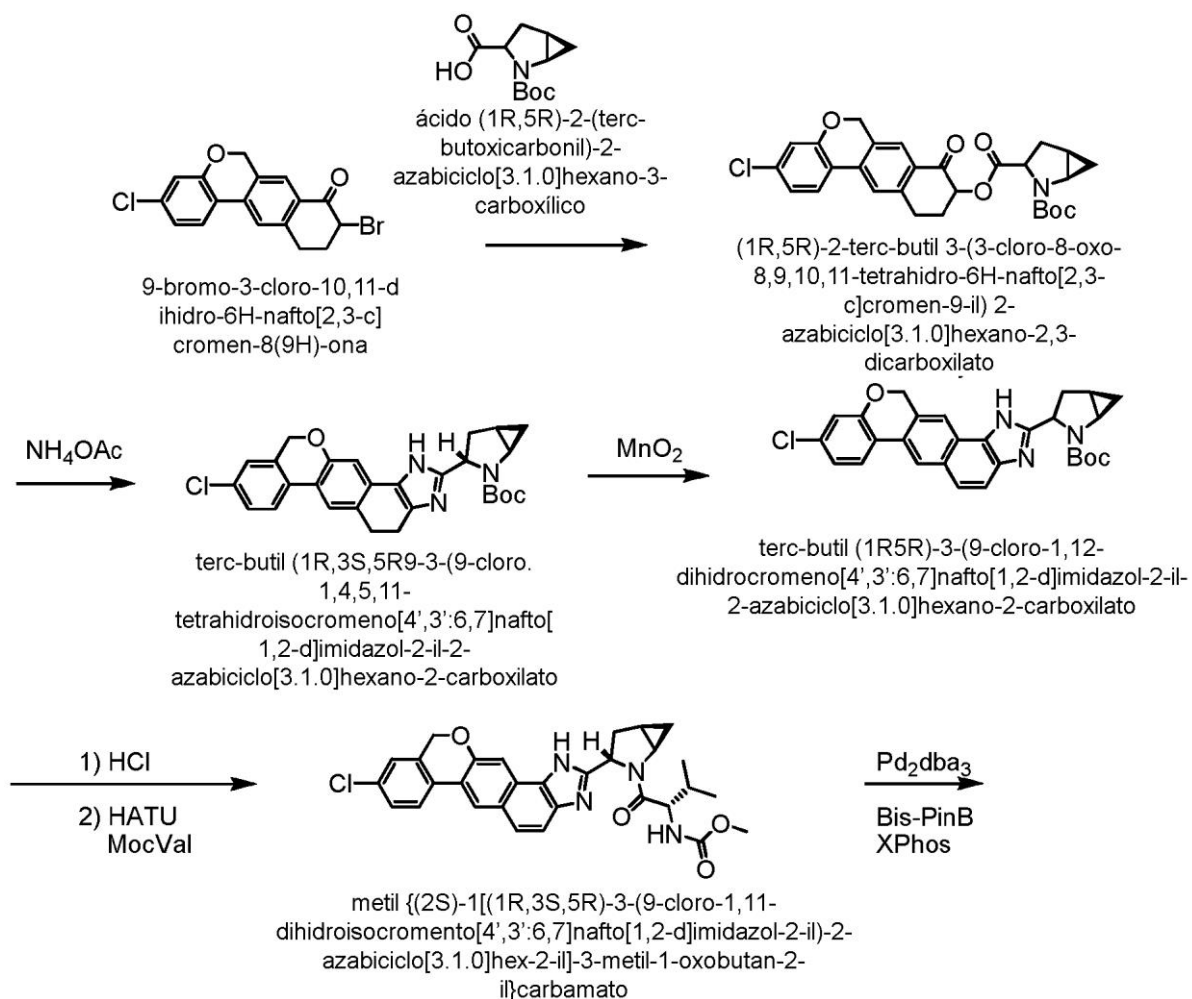
(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonio)-L-valil]-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

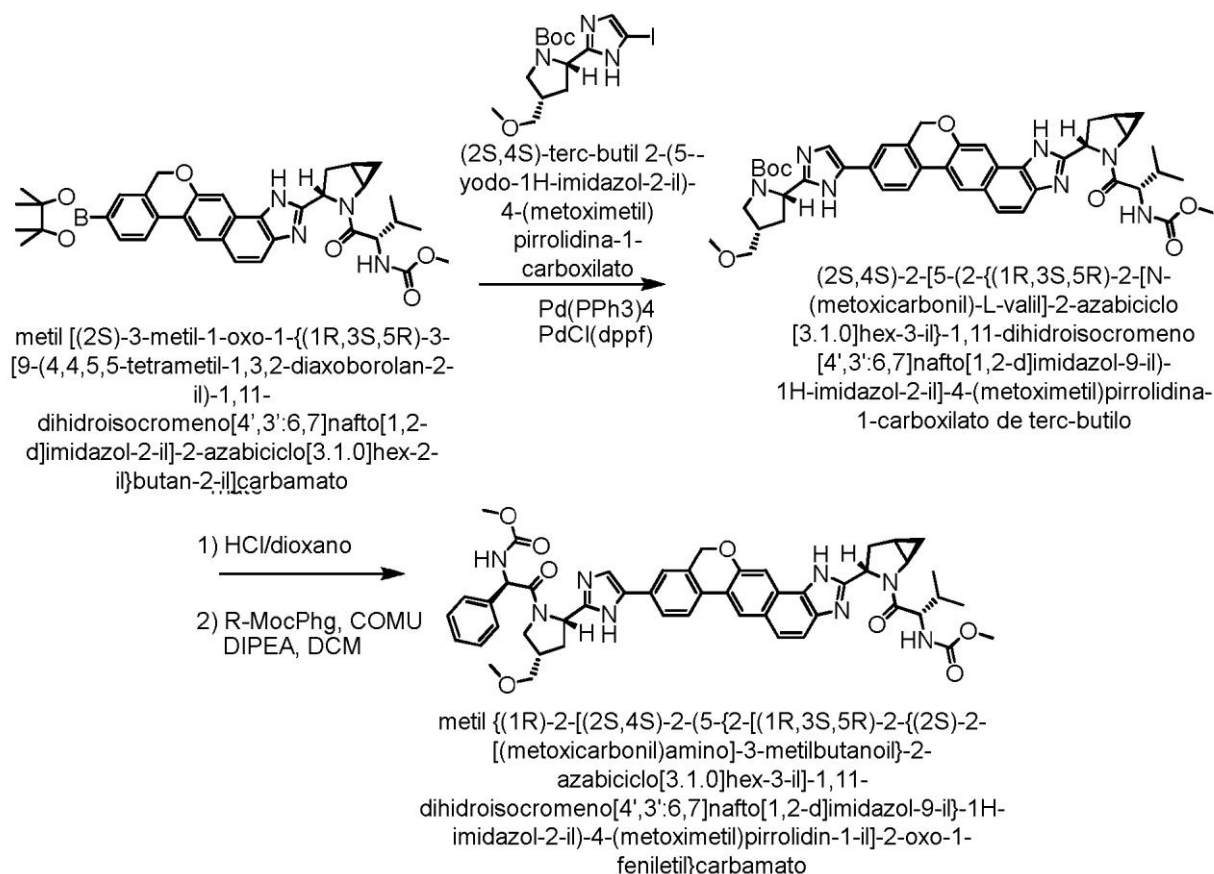
El compuesto del título se preparó como en el ejemplo OF para el compuesto (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, usando ácido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

metil {(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

Se trató (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)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (<0,412 mmol, bruto del paso anterior) con 6 ml de HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente durante la noche y luego a 50° C durante 1 hora. Se añadió éter dietílico (20 ml) y se recogió el precipitado de sal de clorhidrato mediante filtración al vacío. (126 mg, 0,16 mmol). Este material se combinó con ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-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 a 25 ml de bicarbonato sódico saturado, con agitación y el precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con 2 ml de agua. El producto se purificó y luego se volvió a purificar mediante HPLC de fase inversa. (3,5 mg). MS (ESI) *m/z* 938.1 [M + H]⁺.

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 manera análoga a (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 sustituyendo el ácido (1R,5R)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico para la alquilación inicial de 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-8(9H)-ona, y sustituyendo (2S,4S)-terc-butil 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato para el acoplamiento de Suzuki-Miyara. Las reacciones en 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)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo dio rendimientos de productos 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 MS (ESI) m/z 791.0 $[M + H]^+$.

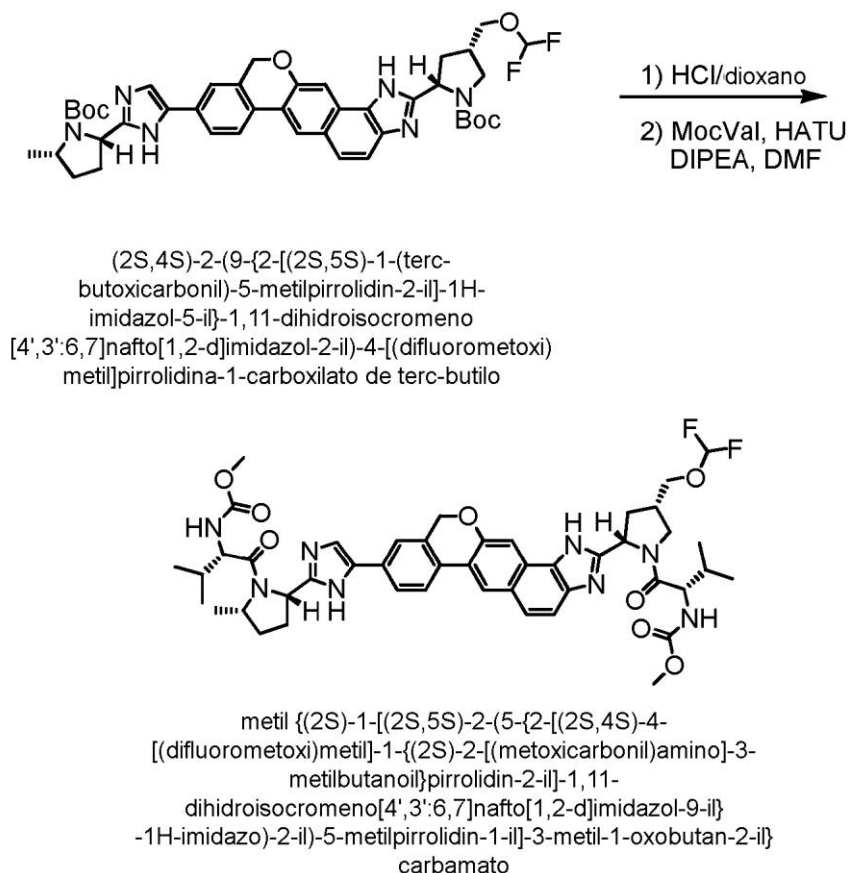
metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletilyl]carbamato

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 CH_2Cl_2 (0,76 ml) y MeOH (0,15 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,570 ml, 2,28 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró hasta la sequedad.

El producto intermedio se disolvió en CH_2Cl_2 (0,76 ml). Luego, se añadieron a la solución ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (0,024 g, 0,114 mmol) y DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió a $-40^\circ C$ (temperatura externa, baño de MeCN/ $CO_2(s)$). Luego, se añadió COMU (0,052 g, 0,122 mmol) y la solución se dejó calentar a $0^\circ C$ durante 1,5 h. Una vez completada por LCMS, la solución se diluyó con

DMF y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, 10-45% de MeCN/H₂O con TFA al 0,1%) y se liofilizó para proporcionar metil {(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 (0,028 g, 42%). MS (ESI) m/z 881.8 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) 8.845 - 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-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 terc-butilo

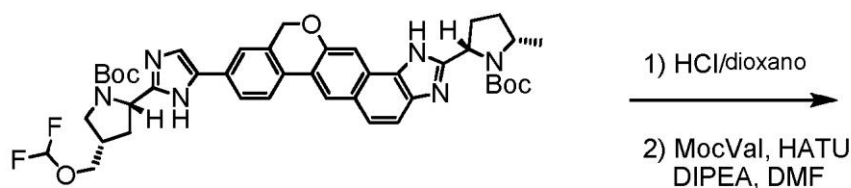
Este compuesto se elaboró de manera análoga a (2S,4S)-2-[5-{2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidina-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo sustituyendo el ácido (2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico para 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 para la otra alquilación en la secuencia. Las reacciones en la síntesis de (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(terc-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]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo dio 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)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI) m/z 772.03 [M + H]⁺.

metil {(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-imidazo-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

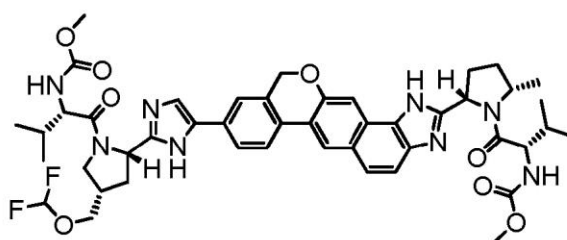
A una solución de (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-[(difluorometoxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,081 g, 0,105 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (1,05 ml) y MeOH (0,210 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 horas y se concentró hasta la sequedad.

El producto intermedio se disolvió en CH₂Cl₂ (1,05 ml). Luego, se añadieron a la solución ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-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 se dejó agitar la solución a temperatura ambiente. Tras la finalización, la solución se diluyó con DMF y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, 10-45% de MeCN/H₂O con 0,1% de TFA) y las fracciones deseadas se combinaron. La solución se concentró hasta que quedó la capa acuosa y se añadió lentamente bicarbonato acuoso (sat.) hasta que la solución fue básica. La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-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)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato (0,025 g, 27%). MS (ESI) *m/z* 886.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (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,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-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)-4-[(difluorometoxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



metil {(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-2-(5-{2-[(2S,5S)-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]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato

metil {(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-2-(5-{2-[(2S,5S)-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]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato

Este compuesto se preparó de manera análoga a (2S,4S)-2-[5-{2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidina-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 sustituyendo el ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-[(difluorometoxi)metil]pirrolidin-2-carboxílico para 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-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico por la otra alquilación en la secuencia. Las reacciones en la síntesis de (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-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)-4-[(difluorometoxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo dieron rendimientos de producto similares a los de la

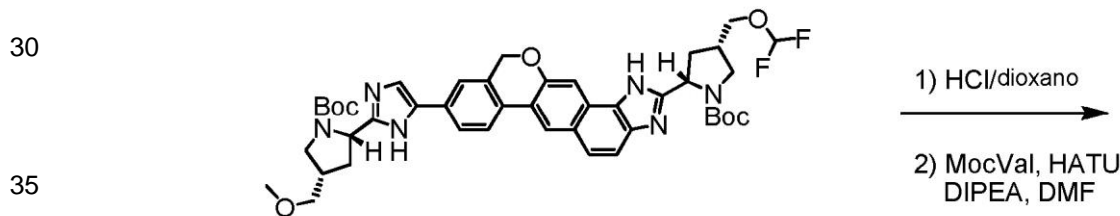
síntesis de (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. M MS (ESI) m/z 772.31 [M + H]⁺.

5 **metil** **{(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**

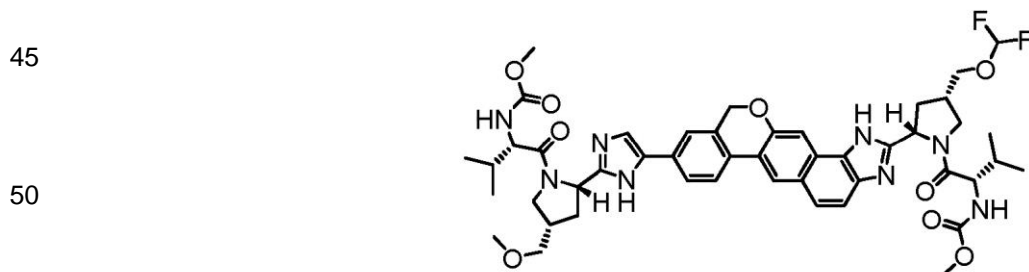
10 A (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-[(difluorometoxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,057 g, 0,074 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (0,739 ml) y MeOH (0,148 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,555 ml, 2,218 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró hasta la sequedad.

15 El producto intermedio se disolvió en CH₂Cl₂ (0,739 ml). Luego, 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 se dejó agitar la solución a temperatura ambiente. Una vez completada, la solución se diluyó con DMF y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, 10-46% de MeCN/H₂O con 0,1% de TFA) y las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron para proporcionar metil {(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 (0,011 g, 17%). MS (ESI) m/z 886.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (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 de PU



35 (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



50 metil {(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

60 (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

65 Este compuesto se preparó de manera análoga a (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.

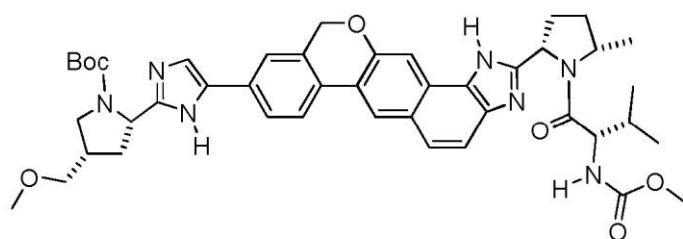
metilpirrolidina-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo sustituyendo el ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-carboxílico para la alquilación inicial de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, y sustituyendo el ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidina-2-carboxílico para la otra alquilación en la secuencia. Las reacciones en 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 dieron rendimientos de producto similares a los de la síntesis de (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-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI) m/z 801.1 [M + H]⁺.

metil **{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-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)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato**

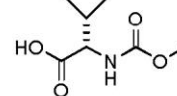
A (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,092 g, 0,115 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (1,15 ml) y MeOH (0,230 ml)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

El producto intermedio se disolvió en CH₂Cl₂ (1,149 ml). Luego, se añadieron a la solución ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-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 se dejó agitar la solución a temperatura ambiente. Una vez completada, la solución se diluyó con DMF y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, 10-45% de MeCN/H₂O con 0,1% de TFA) y las fracciones deseadas se combinaron. La solución se concentró hasta que quedó la capa acuosa y se añadió lentamente bicarbonato acuoso (sat.) Hasta que la solución fue básica. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-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)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato (0,042 g, 40%). MS (ESI) m/z 916.30 [M + H]⁺. ¹H NMR (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).

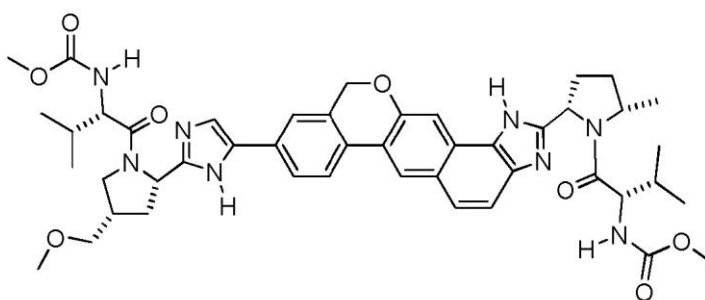
Ejemplo PZ



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-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



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



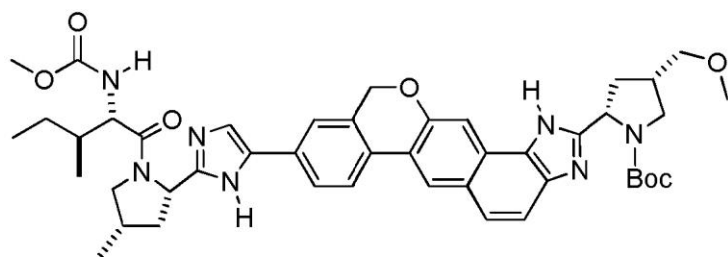
metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)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

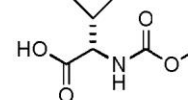
Se calentó (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,13 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (3 ml) a 50°C durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (34 mg, 0,20 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol) y DMF (1,3 ml), luego se añadió gota a gota N-metilmorfolina (0,043 ml, 0,39 mmol). Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y luego se purificó por HPLC para producir metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)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 (91 mg, 82%).

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

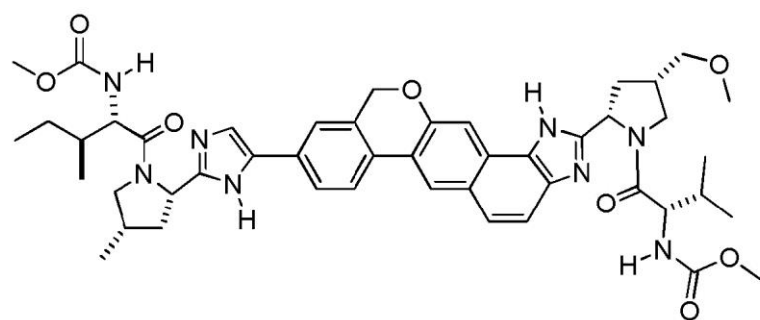
Ejemplo QC



2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-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



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



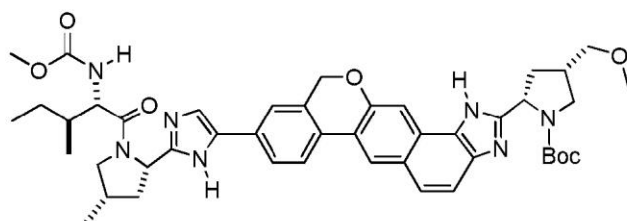
Metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-12-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilpentanoilo]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

Metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-12-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilpentanoilo]-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

Se calentó (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-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) a 50° C durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trató con ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (32 mg, 0,18 mmol), HATU (59 mg, 0,16 mmol) y DMF (1,3 ml), luego se añadió gota a gota N-metilmorfolina (0,043 ml), 0,39 mmol). Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y luego se purificó por HPLC para producir metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-12-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilpentanoilo]-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 (80 mg, 71%).

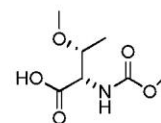
LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₇H₅₈N₈O₈: 862,4; observado [M+1]⁺: 864,2.

Ejemplo QD

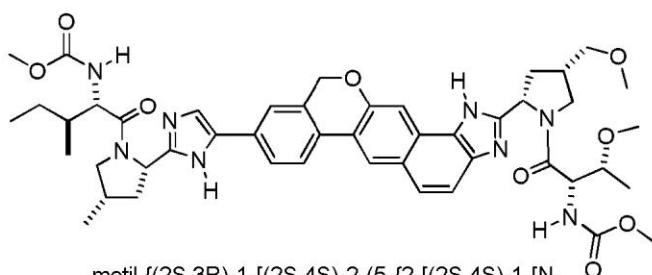


(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-aloisoleucil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

1. HCl
2. HATU, NMM, DMF



ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoico



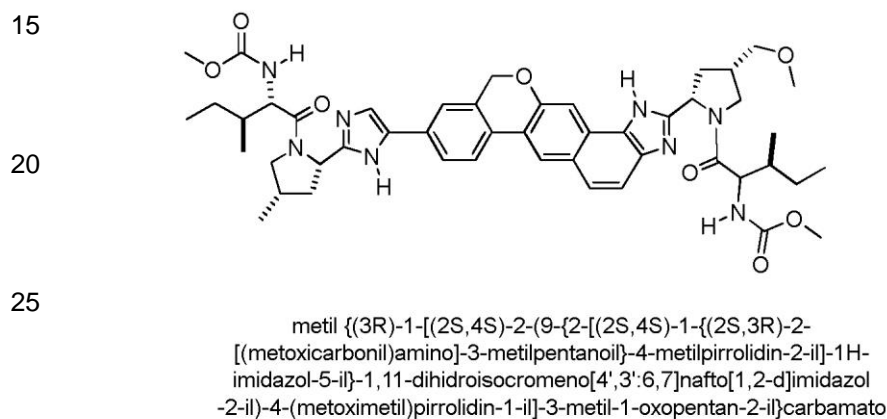
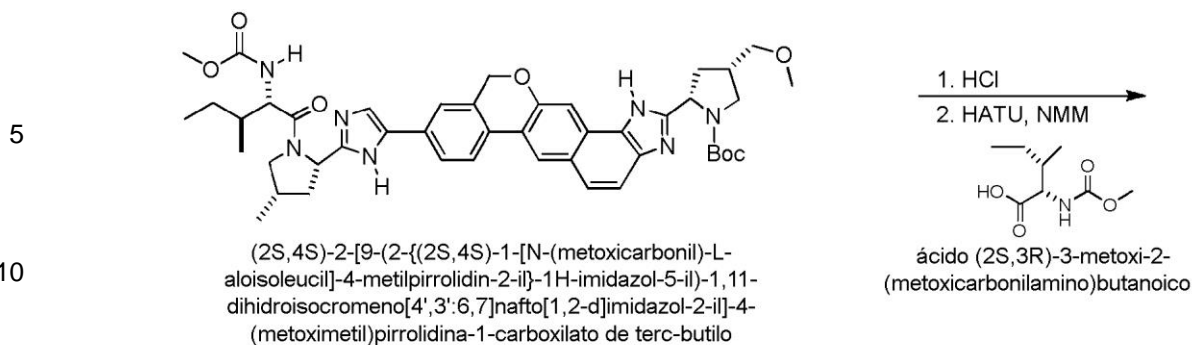
metil {(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-alotreonil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato

Metil {(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-alotreonil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato

Se calentó (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-aloisoleucil]-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) a 50° C durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trató con ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoico (35 mg, 0,18 mmol), HATU (59 mg, 0,16 mmol) y DMF (1,3 ml), luego se añadió gota a gota N-metilmorfolina (0,043 ml, 0,39 mmol). Después de 3 horas, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y luego se purificó por HPLC para producir metil {(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-alotreonil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato (92 mg, 81%).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₇H₅₈N₈O₉: 878.4; observado [M+1]⁺: 879.3.

Ejemplo QE

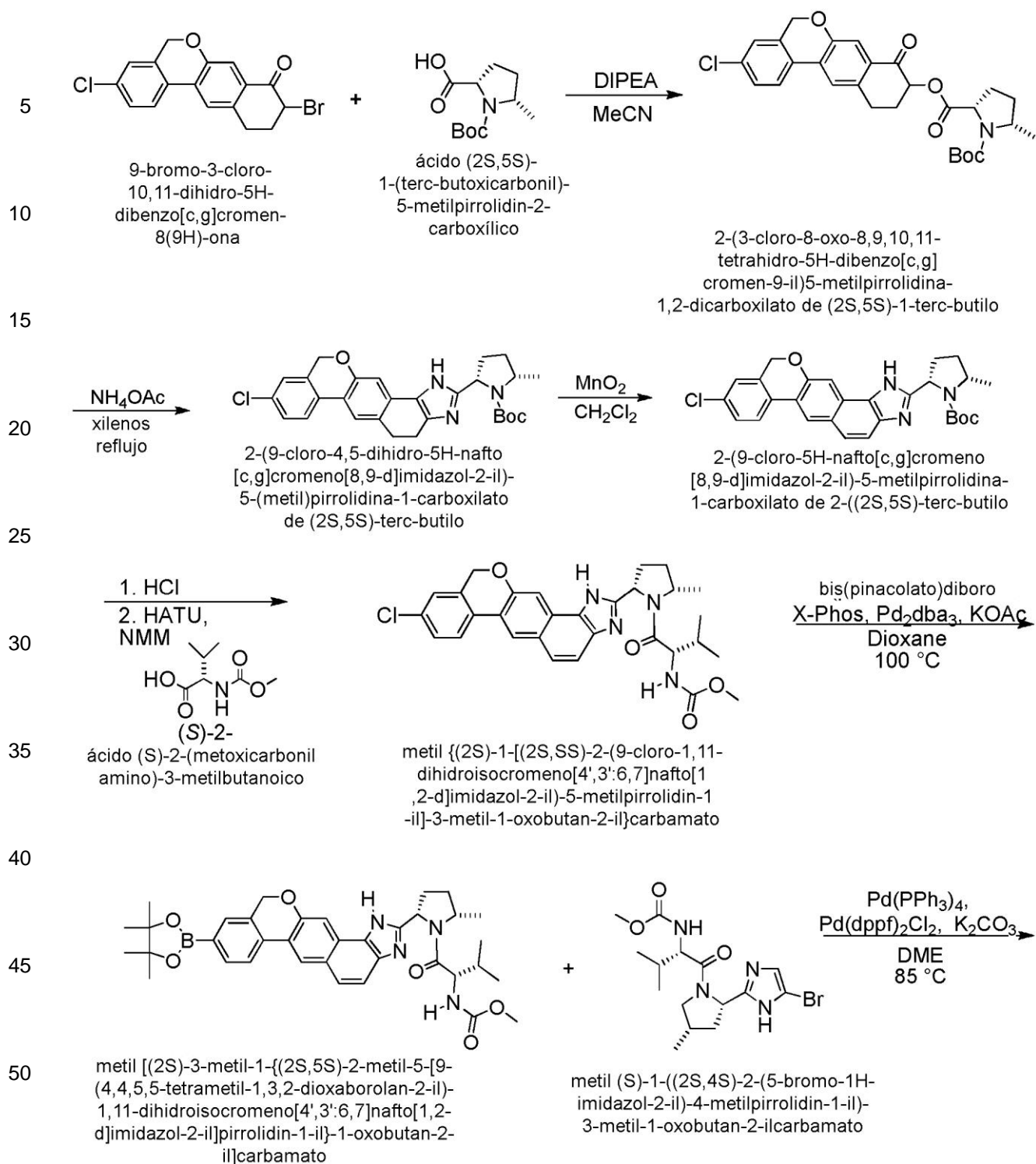


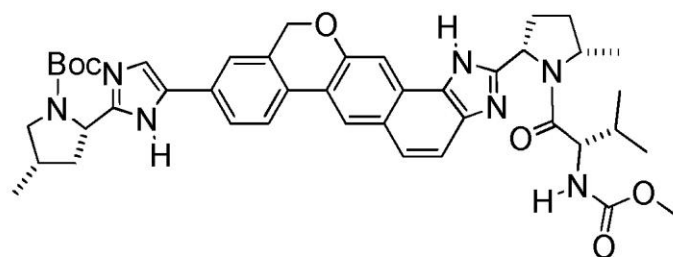
Metil {(3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-(2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato

Se calentó (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) a 50° C durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto 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), luego se añadió gota a gota N-metilmorfolina (0,043 ml, 0,39 mmol). Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y luego se purificó por HPLC para producir metil {(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 (98 mg, 86%).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₈H₆₀N₈O₈: 876.5; observado [M+1]⁺: 878.2.

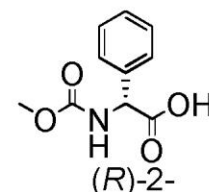
Ejemplo QF



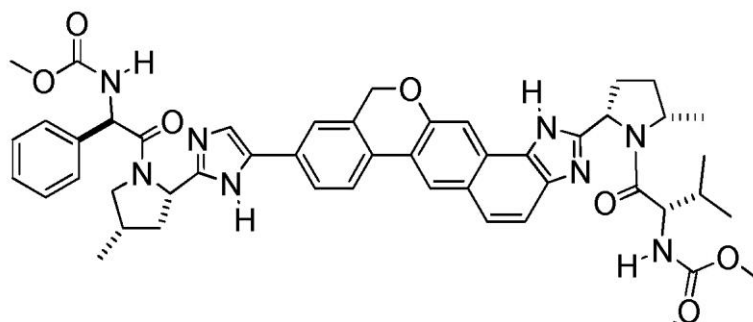


(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

1. HCl
2. COMU, DIPEA, DMF



ácido (R)-2-(metoxycarbonil amino)-2-fenilacético



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

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

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 le añadió ácido (2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico (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, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (del 10% al 30% de EtOAc/hexanos) para producir 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il)5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-1-terc-butilo (1,63 g, 81%).

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

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

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

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

Metil {(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

Se calentó 2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de 2-((2S,5S)-terc-butilo (931 mg, 1,9 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (8 ml) a 50° C durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo 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), luego se añadió gota a gota N-metilmorfolina (0,627 ml), 5,7 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado, LiCl al 5%, y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (del 50% al 100% de EtOAc/hexanos) para producir metil {(2S)-1-[(2S,SS)-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 (950 mg, 91%).

Metil [(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

A metil {(2S)-1-[(2S,SS)-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 (950 mg, 1,74 mmol) en dioxano (17 ml) se le 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, luego se calentó a 90° C durante 16 h. La solución se enfrió a rt, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 30% al 75% usando MeOH/EtOAc al 5% a hexanos) para producir metil [(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 (800 mg, 72%).

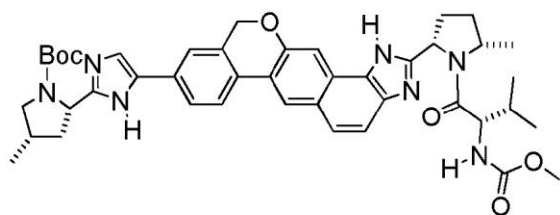
(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

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), metil (S)-1-[(2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato (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 dioxanos (3 ml) se le añadió a una solución de carbonato de potasio (2 M en agua, 0,69 ml, 1,39 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y luego se calentó a 95° C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (del 1 al 20% de MeOH/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 terc-butilo (202 mg, 63%).

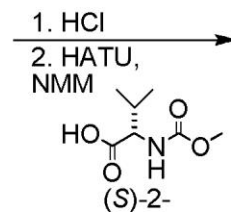
Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-[2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonito)amino]-2-fenilacetilo]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

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 terc-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 bruto se disolvió en DMF (1,5 ml). A esta solución se le 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 le añadió diisopropiletilamina (0,057 ml, 0,33 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con HCl 1 N (0,200 ml) y se purificó por HPLC. Después de la liofilización, la sal de TFA se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Luego, la base libre se disolvió en MeCN/H₂O y se liofilizó para producir metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-[2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonito)amino]-2-fenilacetilo]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato: (42 mg, 45%). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₈H₅₂N₈O₇: 852.4; observado [M+1]⁺: 854.2.

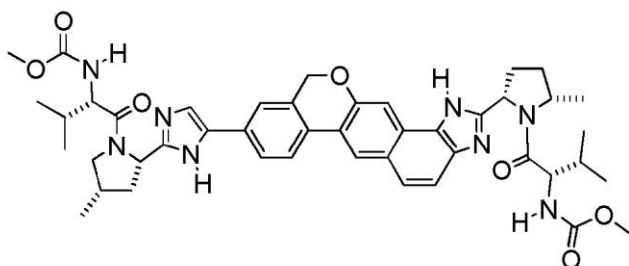
Ejemplo QG



(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



ácido (S)-2-(metoxycarbonil amino)-3-metilbutanoico



metil {(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

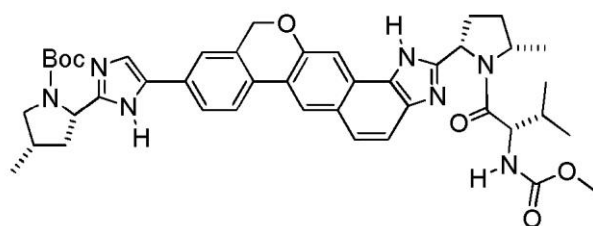
Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

Se calentó (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) a 50° C durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo 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), luego se añadió gota a gota N-metilmorfolina (0,027 ml), 0,24 mmol. Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y luego se purificó por HPLC para producir metil {(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 (33 mg, 51%).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₅H₅₄N₈O₇: 818.4; observado [M+1]⁺: 820.2.

Ejemplo QH

5

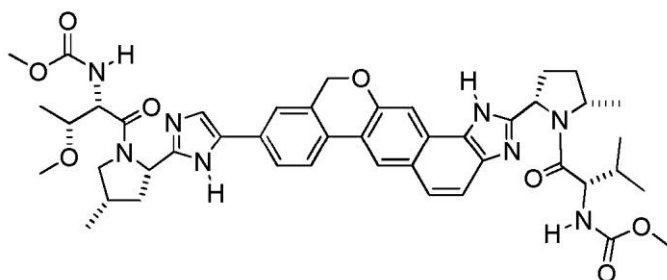


10

(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

15

20



25

metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil]-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

30

Metil {(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

35

Se calentó (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) a 50° C durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo 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), luego se añadió gota a gota N-metilmorfolina (0,009 ml, 0,078 mmol). Después de 3 h, la mezcla se inactivó con HCl 1 N (0,100 ml) y luego se purificó por HPLC para producir metil {(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 (7.5 mg, 35%).

45

LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₅H₅₄N₉O₈: 834.4; observado [M+1]⁺: 835.7.

Compuestos 602-646

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

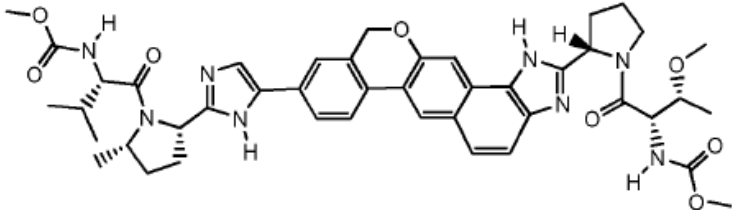
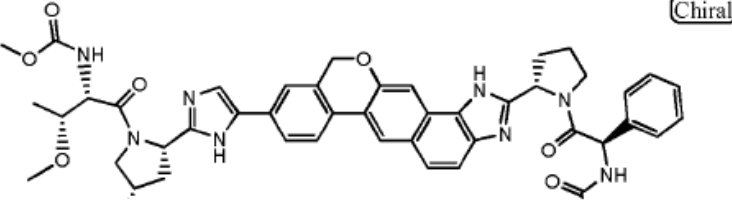
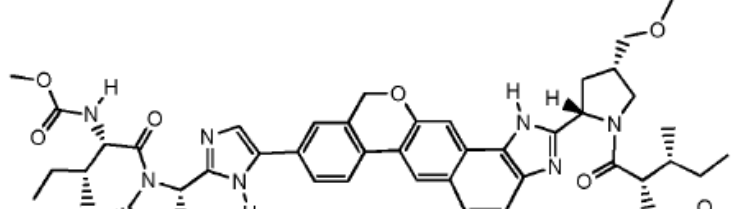
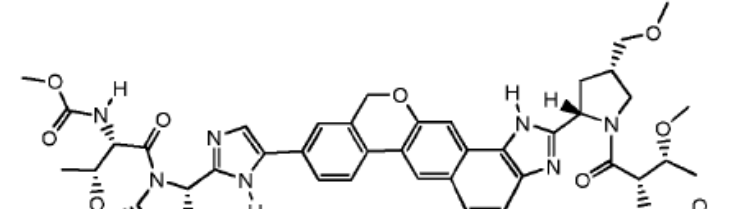
50

#	Compuesto	LCMS (observado (M+H) ⁺)
602		847.99

60

65

(continuación)

#	Compuesto	LCMS (observado (M+H) ⁺)
603		822.02
626		885.80
643		878.15
646		881.66

ENSAYOS BIOLOGICOS

Efecto de las proteínas séricas sobre la potencia del replicón: los ensayos de replicón se realizan en medio de cultivo celular normal (DMEM + FBS al 10%) suplementado con concentraciones fisiológicas de albúmina sérica humana (40 mg/ml) o glucoproteína ácida α (1 mg/ml). Las EC_{50} en la presencia de proteínas de suero humano se comparan con la EC_{50} en medio normal para determinar las veces de desplazamiento en la potencia.

Citotoxicidad de células MT-4: las células MT4 se tratan con diluciones en serie de compuestos durante un período de cinco días. La viabilidad celular se mide al final del período de tratamiento usando el ensayo Promega CellTiter-Glo y se realiza regresión no lineal para calcular CC_{50} .

Concentración de compuesto asociada con células a EC_{50} : Los cultivos de Huh-luc se incuban con compuesto a concentraciones iguales a EC_{50} . 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 de los medios en cada punto temporal. Los extractos de células y medios se analizan por LC/MS/MS para determinar la concentración molar de compuestos en cada fracción. Los compuestos representativos de la divulgación han mostrado actividad.

Solubilidad y estabilidad: la solubilidad se determina tomando una alícuota de solución madre de DMSO 10 mM y preparando el compuesto a una concentración final de 100 μ M en las soluciones del medio de prueba (PBS, pH 7,4 y HCl 0,1 N, pH 1,5) con una concentración de DMSO total del 1%. Las soluciones de los medios de prueba se incuban a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. A continuación, las soluciones se centrifugarán y los sobrenadantes recuperados se analizarán en HPLC/UV. La solubilidad se calculará comparando

la cantidad de compuesto detectado en la solución de prueba definida con la cantidad detectada en DMSO a la misma concentración. También se determinará la estabilidad de los compuestos después de una incubación de 1 hora con PBS a 37° C.

Estabilidad en hepatocitos criopreservados de humanos, perros y ratas: Cada compuesto se incubaba durante hasta 1 hora en suspensiones de hepatocitos (100 µl, 80.000 células por pocillo) a 37° C. Los hepatocitos criopreservados se reconstituyen en el medio de incubación libre de suero. La suspensión se transfiere a placas de 96 pocillos (50 µl/pocillo). Los compuestos se diluyen a 2 µM en medio de incubación y luego se añaden a suspensiones de hepatocitos para iniciar la incubación. Se toman muestras a los 0, 10, 30 y 60 minutos después del inicio de la incubación y la reacción se inactiva con una mezcla que consiste de 0,3% de ácido fórmico en 90% de acetonitrilo/10% de agua. La concentración del compuesto en cada muestra se analiza mediante LC/MS/MS. La vida media 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 aumentaron a escala para representar la depuración hepática intrínseca y/o la depuración hepática total.

Estabilidad en la fracción hepática S9 de humanos, perros y ratas: cada compuesto se incubaba durante hasta 1 hora en suspensión 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. Las muestras se toman a los 0, 10, 30 y 60 minutos después del inicio de la incubación. La concentración del compuesto en cada muestra se analiza mediante LC/MS/MS. La vida media de desaparición del compuesto en la suspensión S9 se determina ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica.

Permeabilidad Caco-2: Los compuestos se analizan a través de un servicio por contrato (Absorption Systems, Exton, PA). Los compuestos se proporcionan al contratista de manera ciega. Se medirá la permeabilidad tanto directa (A-a-B) como inversa (B-a-A). Las monocapas de Caco-2 se cultivan hasta la confluencia en membranas de policarbonato microporosas recubiertas con colágeno en placas Costar TRANSWELL® de 12 pocillos. Los compuestos se dosifican en el lado apical para la permeabilidad directa (A-a-B) y se dosifican en el lado basolateral para la permeabilidad inversa (B-a-A). Las células se incuban a 37° C con 5% de CO₂ en una incubadora humidificada. Al comienzo de la incubación y 1 hora y 2 horas después de la incubación, se toma una alícuota de 200 µl de la cámara receptora y se reemplaza con tampón de ensayo nuevo. La concentración del compuesto en cada muestra se determina con LC/MS/MS. Se calcula la permeabilidad aparente, Papp.

Unión a proteínas plasmáticas: la unión a proteínas plasmáticas se mide mediante diálisis de equilibrio. Cada compuesto se añade al plasma en blanco a una concentración final de 2 µM. El tampón de fosfato y plasma enriquecido se coloca en lados opuestos de las celdas de diálisis ensambladas, que luego se rotarán lentamente 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:

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

Donde C_f y C_b son concentraciones libres y unidas determinadas como el tampón posdiálisis y las concentraciones plasmáticas, respectivamente.

Perfiles de CYP450: Cada compuesto se incubaba con cada una de las 5 enzimas CYP450 humanas recombinantes, incluyendo CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19 en presencia y ausencia de NADPH. Se tomarán muestras en serie de la mezcla de incubación al inicio de la incubación y a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después del inicio de la incubación. La concentración del compuesto en la mezcla de incubación se determina mediante LC/MS/MS. El porcentaje del compuesto que queda después de la incubación en cada momento se calcula comparándolo con el muestreo al inicio de la incubación.

Estabilidad en plasma de rata, perro, mono y humano: los compuestos se incubarán 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 toman alícuotas a los 0, 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la adición del compuesto. La concentración de compuestos y metabolitos principales en cada momento se mide mediante LC/MS/MS.

Evaluación de la actividad anti-VHC basada en células: Se determinó la potencia antiviral (EC₅₀) usando un ensayo indicador de replicón de VHC basado en luciferasa de *Renilla* (RLuc). Para realizar el ensayo para el genotipo 1 y 2a JFH-1, se dispensaron células del replicón RLuc del VHC 1a estables (que albergan un replicón H77 del genotipo 1a dicistrónico que codifica un indicador RLuc), células del replicón RLuc del VHC 1b estables (que albergan un replicón dicistrónico del genotipo 1b Con1 que codifica un indicador RLuc), o células del replicón RLuc del VHC 2a JFH-1 estable (que albergan un replicón JFH-1 de genotipo 2a dicistrónico que codifica un indicador RLuc; con L31 presente en NS5A) en placas de 384 pocillos para ensayos de EC₅₀. Para realizar el ensayo para el

genotipo 2a (con M31 presente en NS5A) o 2b, se transfectaron transitoriamente (t) en células Huh-Lunet replicones JFH-1 del genotipo 2a quimérico NS5A que codifica un indicador RLuc-Neo y genotipo 2a gen NS5A cepa J6 o del genotipo 2b cepa MD2b-1 gen NS5A (ambos con M31 presente) respectivamente, o se establecieron como células de replicón de replicación estable. Cualquiera de las células se dispensaron en placas de 384 pocillos para los ensayos de EC₅₀. Para realizar el ensayo del genotipo 3 y 4, se transfectaron transitoriamente (t) replicones del genotipo 1b Con1 quiméricos de NS5A que codifica un indicador Pi-RLuc y el gen NS5A de la cepa S52 del genotipo 3a o el gen NS5A de la cepa ED43 del genotipo 4a, 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 manualmente o usando un instrumento de pipeteo automatizado. Los compuestos diluidos en serie 3 veces se mezclaron manualmente con medio de cultivo celular y se añadieron a las células sembradas o se añadieron directamente a las células usando un instrumento automatizado. Se usó DMSO como control negativo (solvente; sin inhibición) y se incluyó el inhibidor de proteasa ITMN-191 a una concentración de >100 x EC₅₀ como control positivo. 72 horas después, se lisaron las células y se cuantificó la actividad de luciferasa de *Renilla* según lo recomendado por el fabricante (Promega-Madison, WI). Se realizó una regresión no lineal para calcular los valores de EC₅₀.

Para determinar la potencia antiviral (EC₅₀) contra mutantes de resistencia, se introdujeron individualmente mutaciones de resistencia, incluyendo M28T, Q30R, Q30H, L31M y Y93C en el genotipo 1a NS5A y Y93H en el genotipo 1b NS5A, en replicones 1a Pi-RLuc o 1b Pi-RLuc por mutagénesis dirigida al sitio. El ARN del replicón de cada mutante resistente se transfectó transitoriamente en células 51 curadas derivadas de Huh-7 y se determinó la potencia antiviral en estas células transfectadas como se ha descrito anteriormente.

Los intervalos de EC₅₀ para genotipo 1a, Q30R 1a, 2a y JFH son los siguientes: A ≥ 44 nM, B = 1 nM a 43,99 nM, C <1 nM. Los intervalos de EC₅₀ para genotipo 2a J6, 2b, 3a, y 4a son los siguientes: A ≥ 5 nM, B = 1 nM a 4,99 nM, C <1 nM. Los intervalos de EC₅₀ para genotipo 2a J6, 2b, y 4a corresponden con el ensayo de las células transfectadas transitoriamente (t). Si estos datos no está disponible, se proporciona el intervalo de EC₅₀ para las células que se replican de manera estable.

Estudios farmacocinéticos de dosis única IV y PO en ratas SD: se caracterizó la farmacocinética de compuestos seleccionados en ratas macho Sprague-Dawley (SD) (250-300 g). En este estudio, dos grupos de ratas SD de raza pura sin tratamiento previo (N = 3 por grupo, en ayunas durante la noche) recibieron el compuesto seleccionado como 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 intravenoso (IV) era etanol al 5%, polietilenglicol 400 al 35% (PEG 400) y agua al 60%, pH 2,0. El vehículo de dosificación oral era 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 puntos temporales específicos. Para el grupo IV, las muestras de sangre se recogieron antes de la dosis 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 antes de la dosis y a las 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se recogieron en tubos Vacutainer™ que contenían EDTA-K₃ como anticoagulante y se centrifugaron a aproximadamente 4° C para obtener plasma. Las muestras de plasma se almacenaron a -20° C hasta su análisis por LC/MS/MS.

Se desarrolló un método bioanalítico que utiliza cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS) para el análisis del compuesto seleccionado en plasma de rata. La detección se realizó usando monitorización de reacciones seleccionadas (SRM); los iones que representan la especie precursora (M+H)⁺ se seleccionaron en el cuadrupolo 1 (Q1) y colisionaron con el gas argón en la celda de colisión (Q2) para generar un ion de producto específico, que posteriormente se monitorizó mediante el cuadrupolo 3 (Q3). Se prepararon muestras de control de calidad y curva estándar en plasma de rata macho y se procesaron de la misma manera que las muestras de prueba para generar datos cuantitativos.

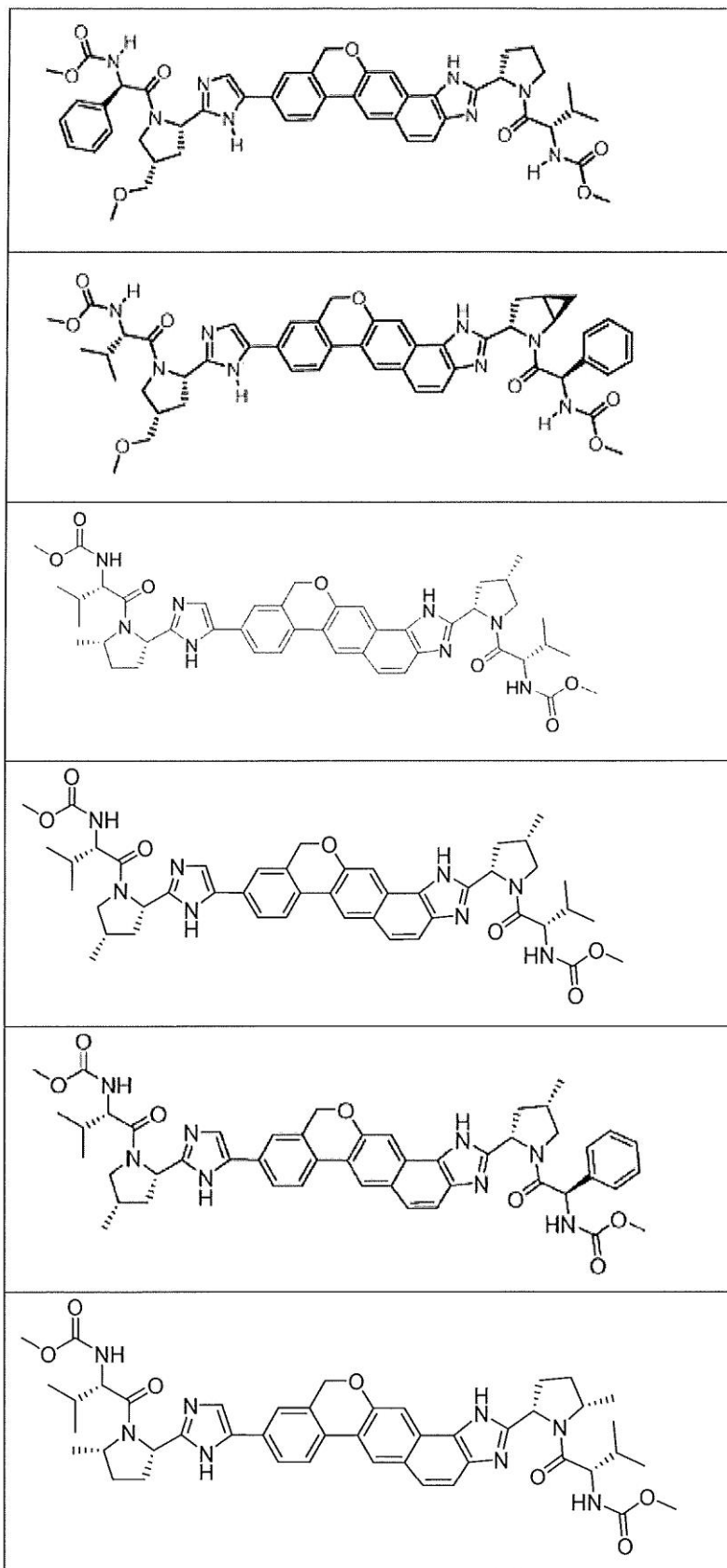
Los parámetros farmacocinéticos se generaron usando un análisis farmacocinético no compartimental (Phoenix WinNonlin, versión 6.3). A los valores por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se les asignó un valor de cero si se predosificaron y se trataron como faltantes posteriormente. El área bajo la curva (AUC) se calculó usando la regla trapezoidal lineal. La biodisponibilidad oral (%F) se determinó comparando el área bajo la curva (AUC) del compuesto y/o un metabolito generado en plasma tras la administración oral con el generado tras la administración intravenosa.

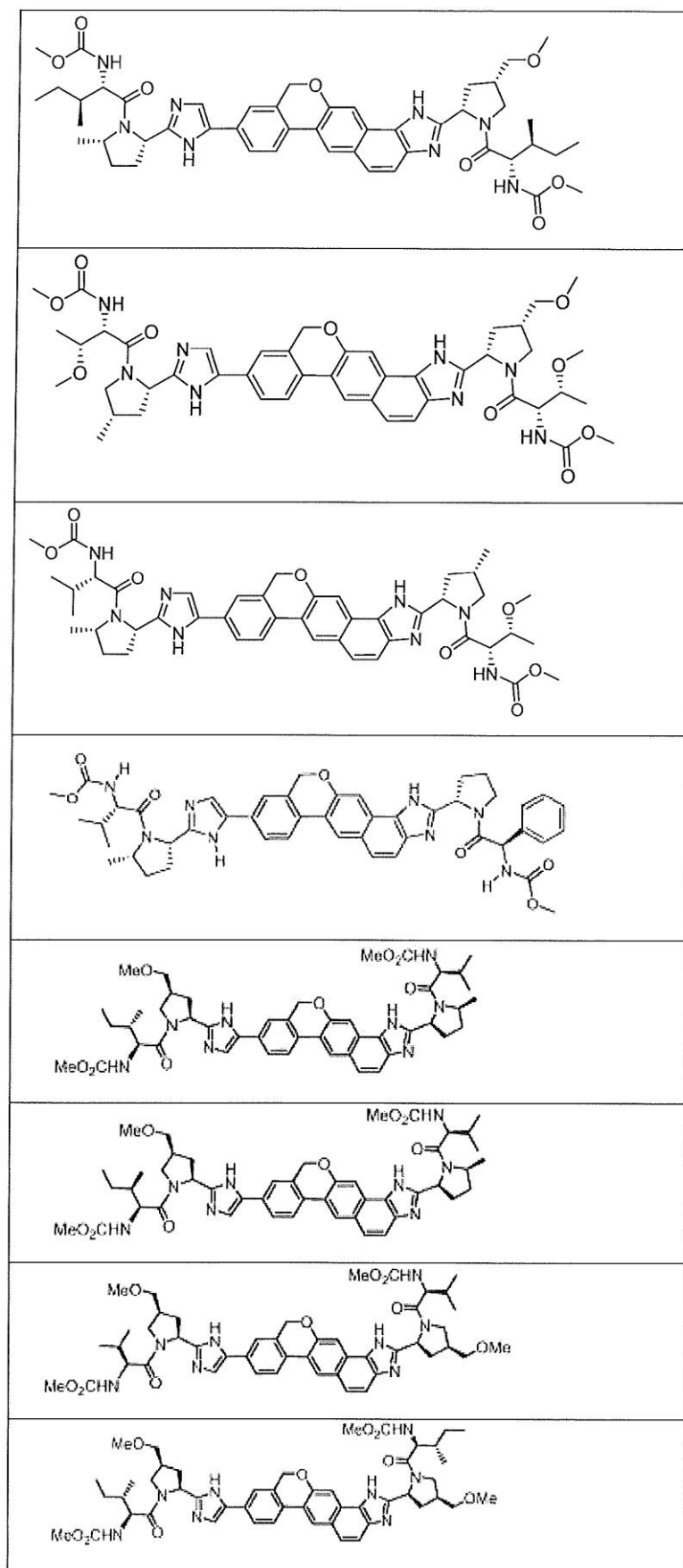
ES 2 843 023 T3

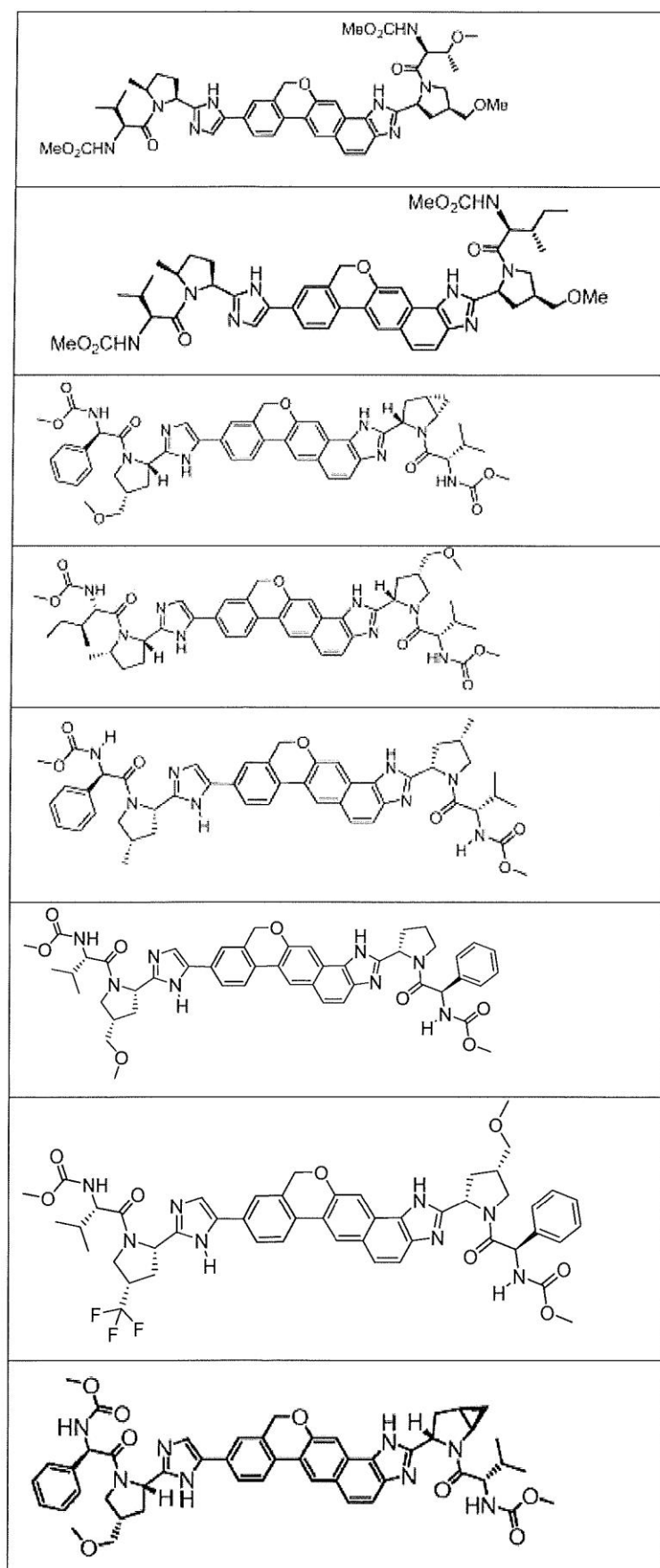
#	Ejem plo	1b (nM)	1a	1a Q30 R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a	1a (nM)	1a Q30R (nM)	2a JFH (nM)	2a J6 (t) (nM)	2a J6 (s) (nM)	2b (t) (nM)	2b (s) (nM)	3a (nM)	4a (t) (nM)	4a (s) (nM)	%F Rata
566	NC	0.009	C	C	C	C	C	C	C	0.007	0.060	0.005	0.089	0.762	0.068	0.191	0.014	0.011	0.026	
569	ND	0.024	C	C	C	C	C	C	C	0.020	0.057	0.014	0.314	2.338	0.270	1.319	0.035	0.031	0.044	
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	
579	OI	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		
590	MU	0.014	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		
597	NJ	0.005	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	
600	PZ	0.007	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	0.010	0.012	0.004	0.047		0.034	0.041	0.011		0.011	
602	602	0.025	C		C	C	C		C	0.025		0.010	0.053		0.036	0.036			0.013	
603	603	0.015	C	C	C	C	C	C	C	0.009	0.146	0.007	0.194		0.067	0.088	0.015		0.022	
605	NQ	0.015	C	C	C	C	C	C		0.017	0.039	0.006	0.064		0.013	0.012	0.013			
609	QH	0.005	C	C	C	C	C	C		0.008	0.032	0.004	0.053		0.015	0.011	0.020			
612	QF	0.005	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		0.005	0.071	0.004	0.551		0.065	0.043	0.016			
615	OM	0.019	C	C	C	C	C	C		0.014	0.035	0.009	0.045		0.053	0.054	0.035			12.2
619	OF	0.007	C		C	C	C			0.010		0.008	0.445		0.196					
620	NK	0.081	C		C	C	C			0.049		0.018	0.056		0.154					
621	NL	0.013	C		C	C	C			0.011		0.007	0.043		0.034					
623	ON	0.006	C		C	C	C			0.005		0.004	0.068		0.086					
625	PH	0.031	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		0.021	0.041	0.009	0.021		0.021		0.027			
628	OG	0.009	C		C	C	C			0.009		0.008	0.601		0.437					
631	PS	0.006	C		C	C	C	A		0.005		0.004	0.077		0.113		44.444			
632	PT	0.008	C		C	C	C			0.007		0.007	0.383		0.182					
633	PR	0.020	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			0.012		0.006	0.068		0.442					
636	OV	0.011	C	C	C	C	C	C		0.010	0.031	0.007	0.113		0.046		0.013			
638	OX	0.009	C		C	C	C			0.007		0.006	0.113		0.107					
640	QE	0.015	C		C	C	C			0.013		0.011	0.291		0.563					
641	QD	0.030	C		C	C	C			0.025		0.013	0.103		0.193					
642	QC	0.014	C		C	C	C			0.012		0.008	0.157		0.317					
643	643	0.015	C		C	C	C			0.015		0.013	0.206		0.607					
646	646	0.109	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	0.068		0.058	0.136		0.335	0.854			0.056	

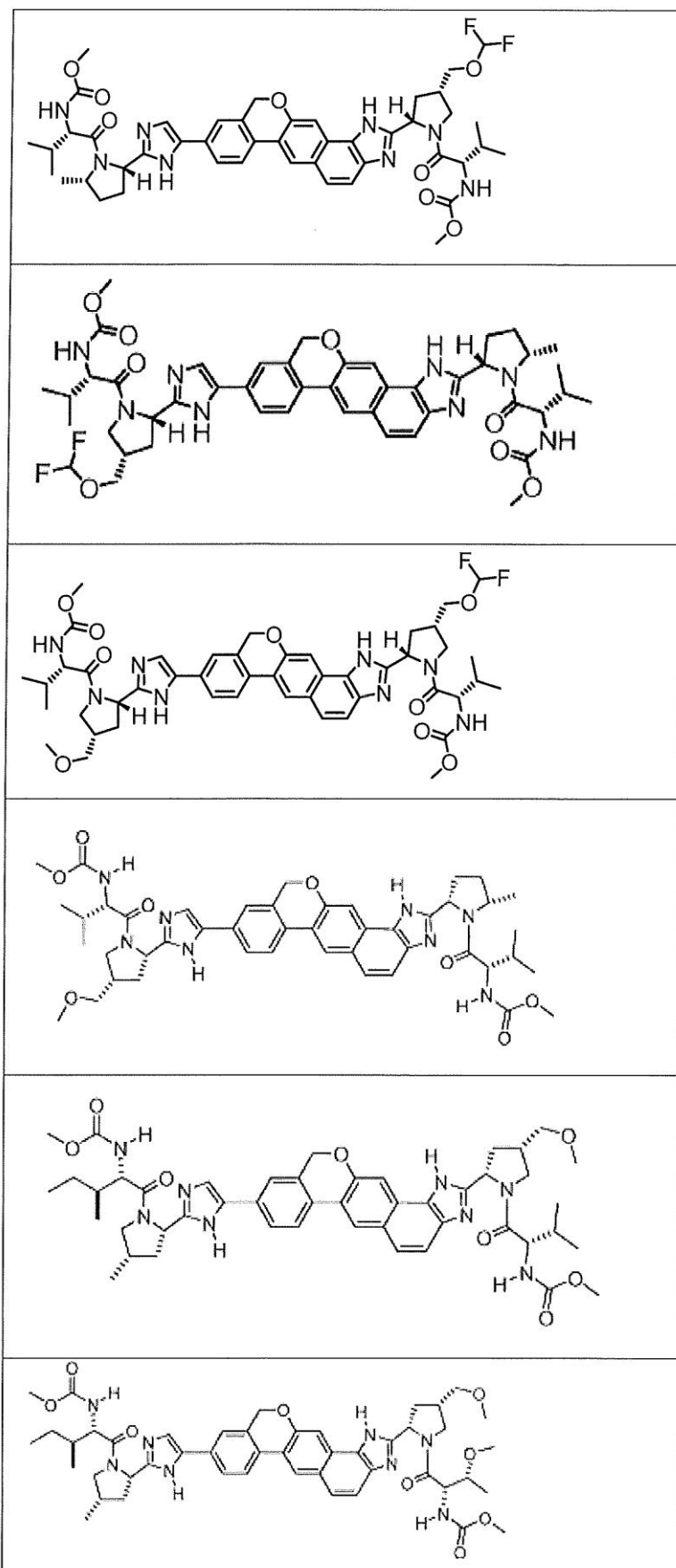
REIVINDICACIONES

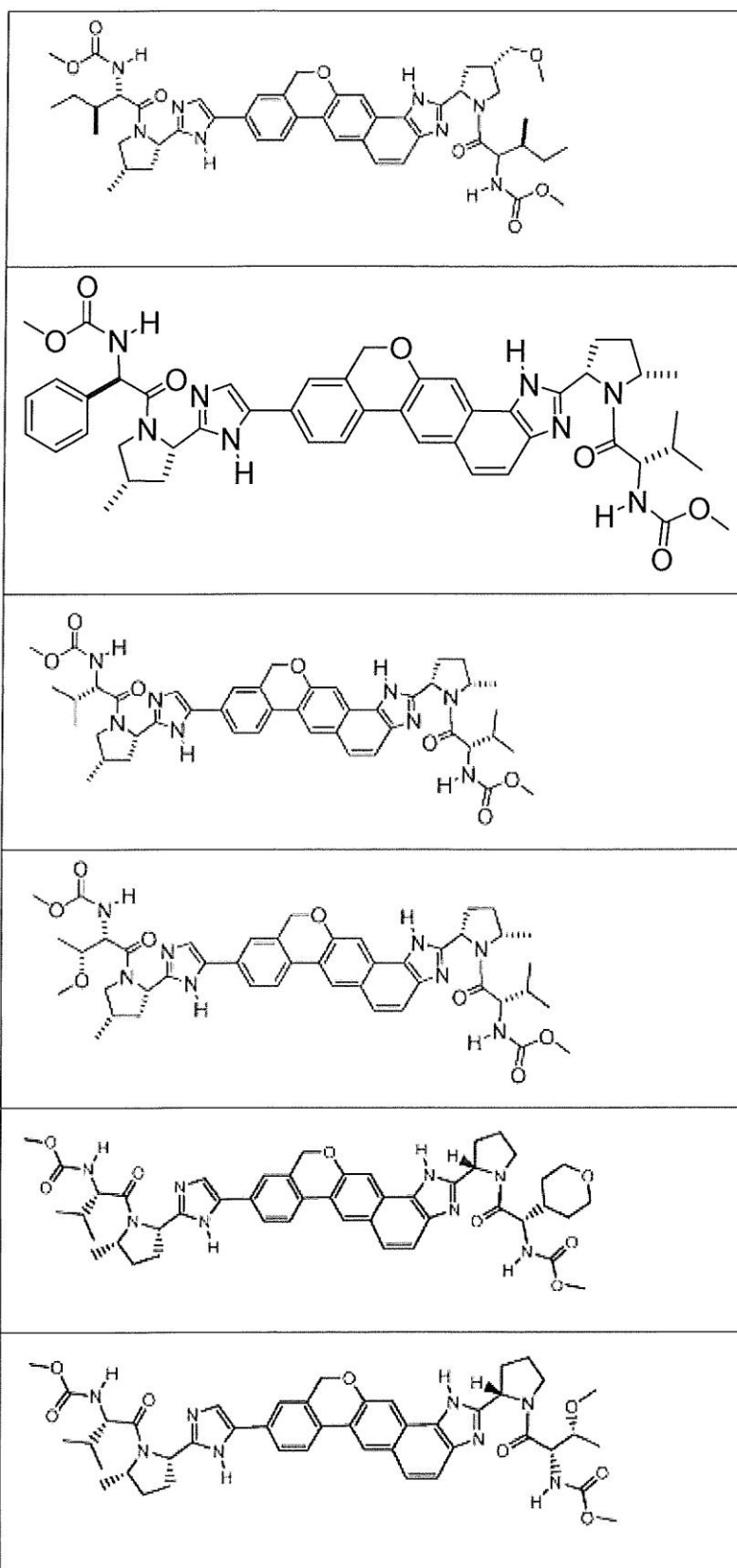
1. Un compuesto de la fórmula:

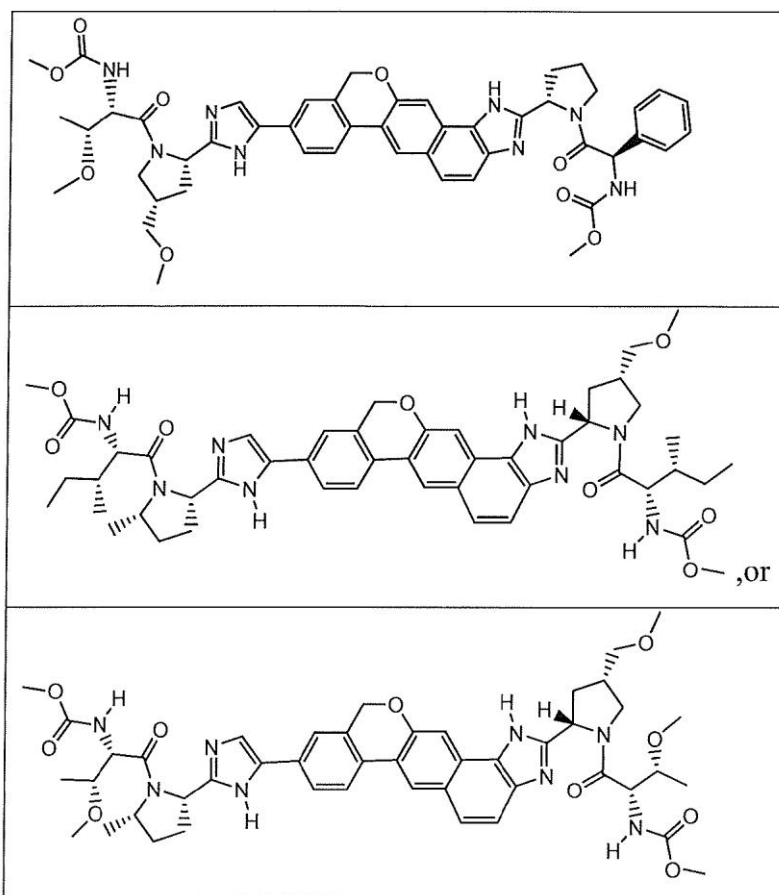






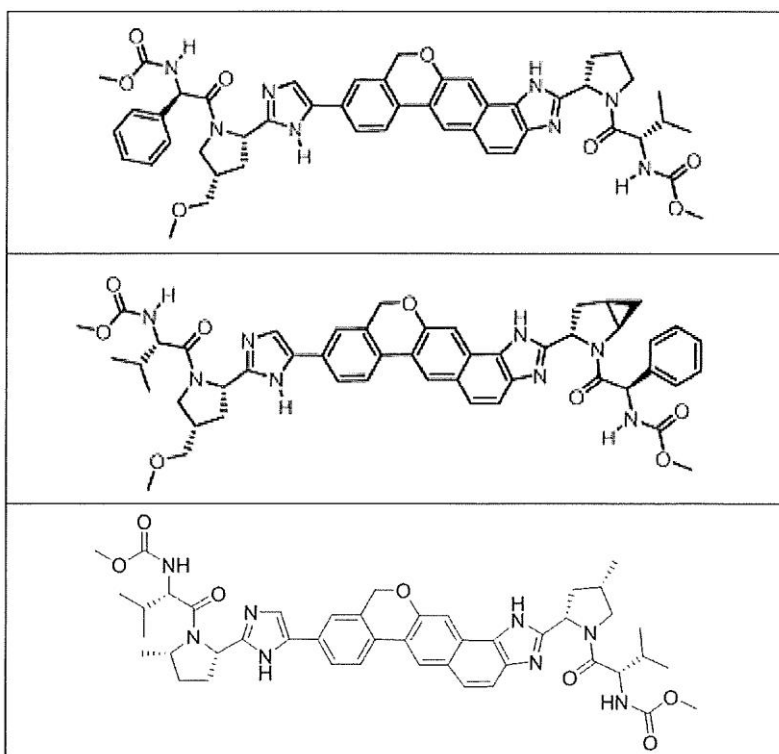


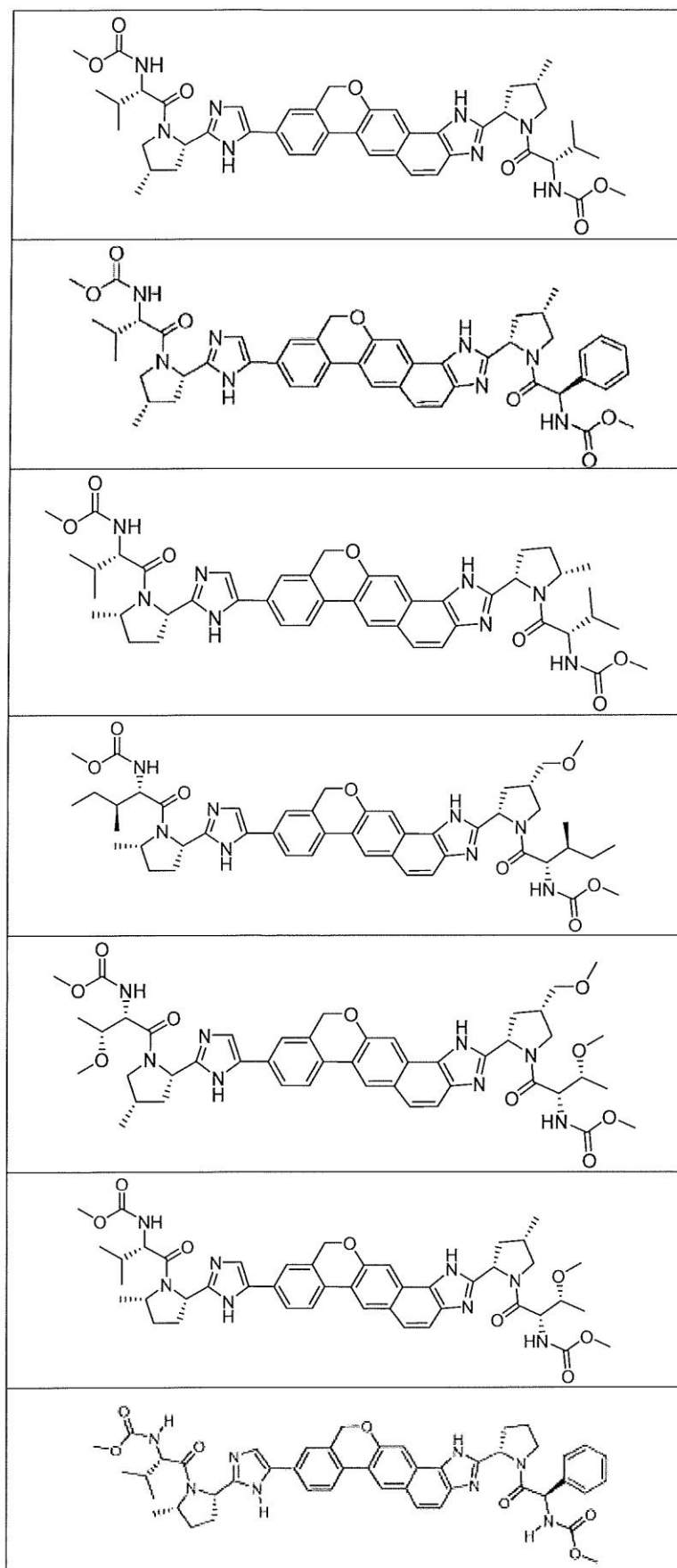


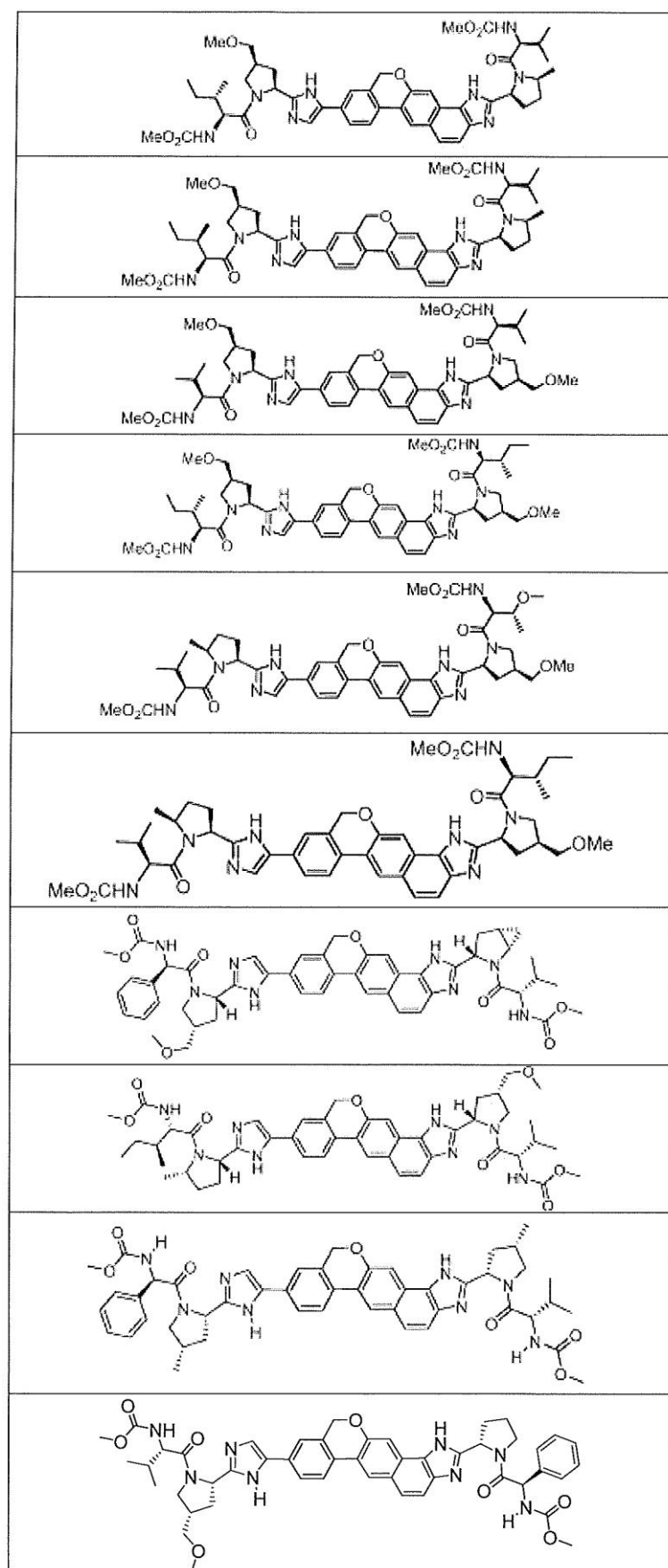


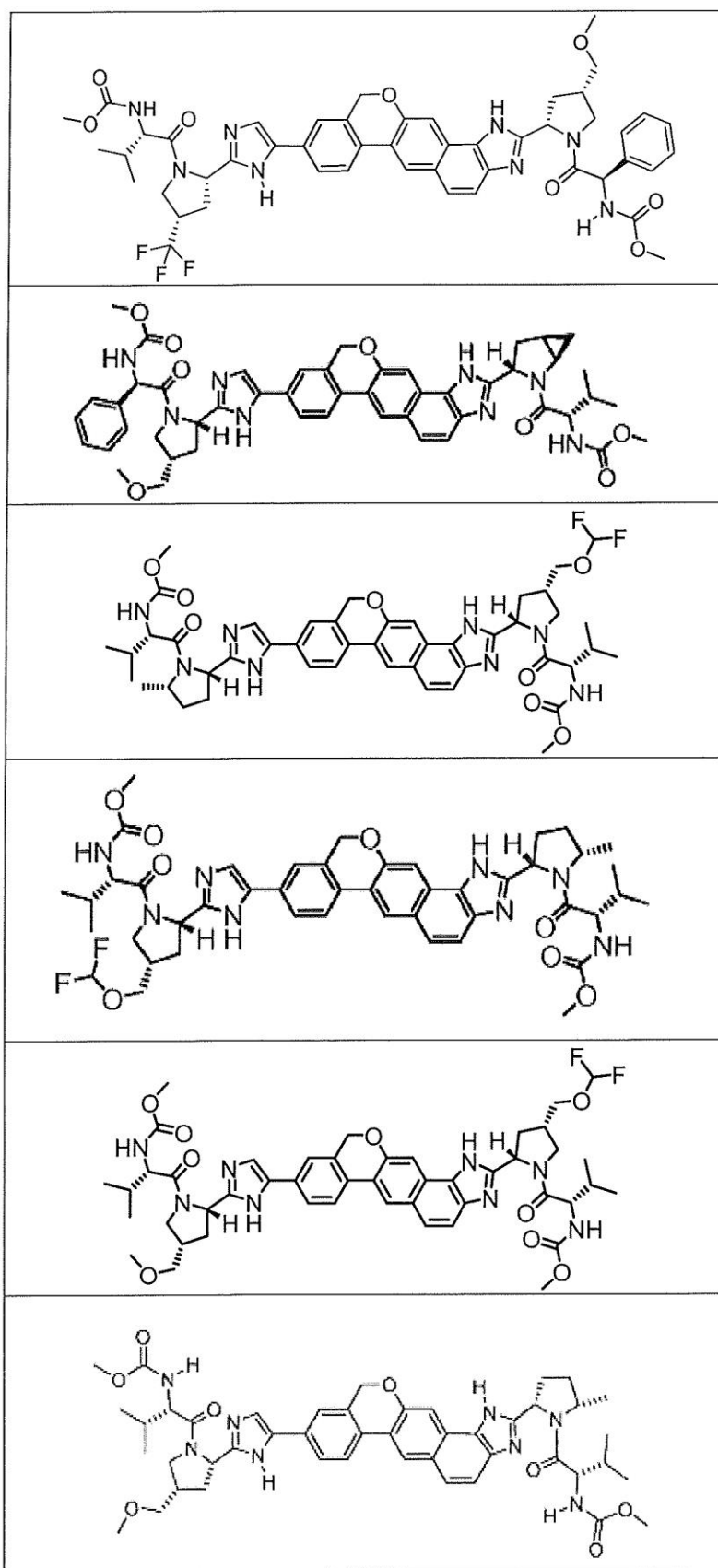
35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

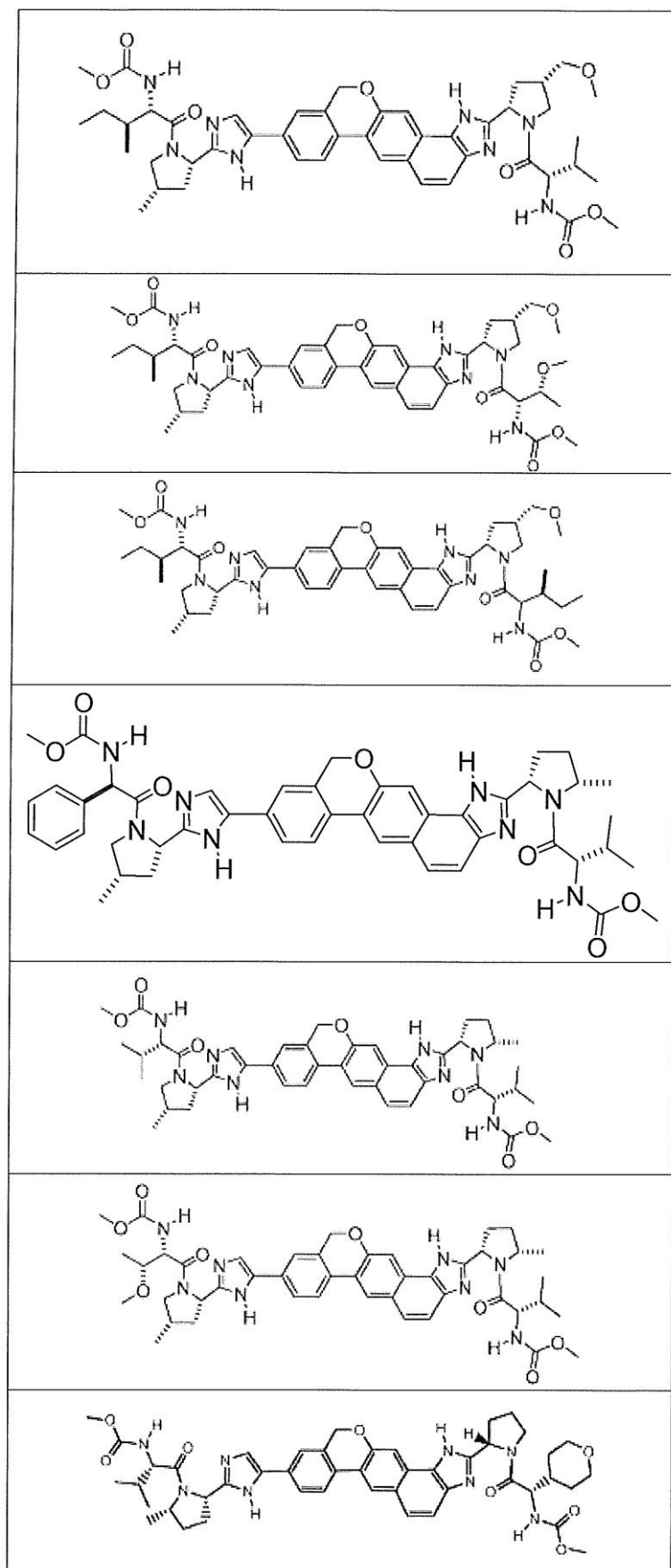
2. Un compuesto de fórmula:

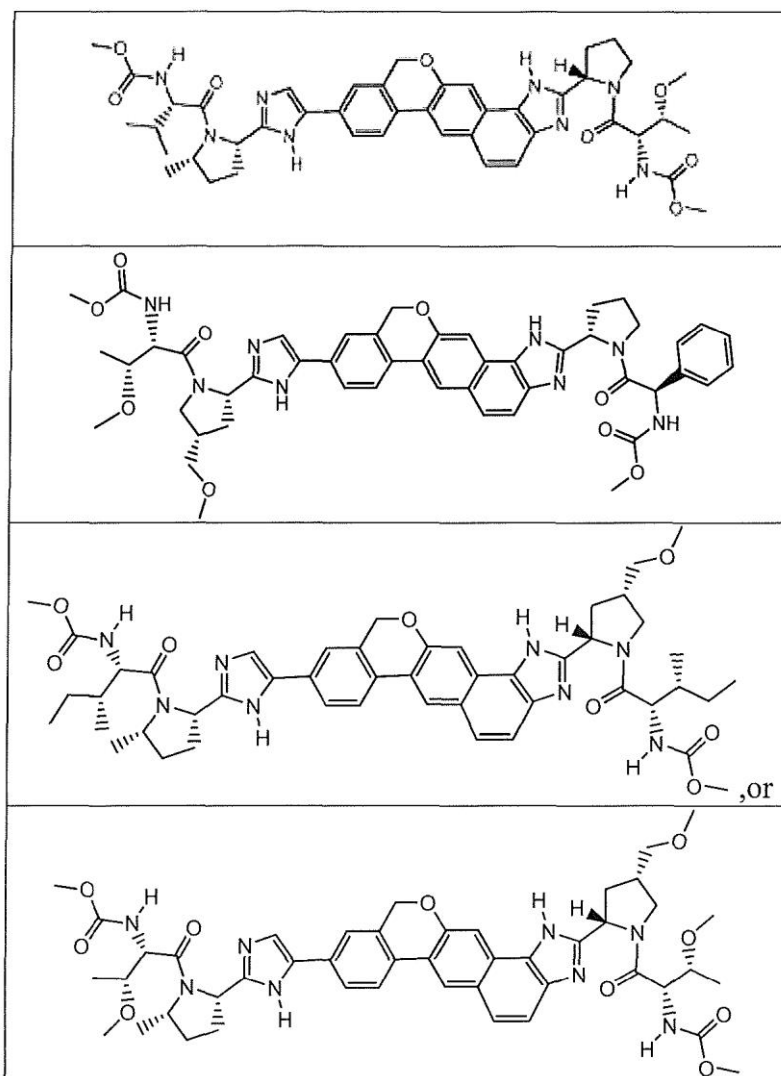












3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B.

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar la hepatitis C.

6. El o sal farmacéuticamente aceptable del mismo par el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en combinación con un inhibidor de nucleótidos o nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso en un método para tratar la hepatitis C.

10. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en combinación con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4 para su uso en un método

para tratar la hepatitis C.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8 para su uso en un método para tratar la hepatitis C.

5