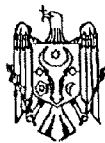




MD 4602 B1 2018.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4602** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07D 491/18* (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2014 0136

(22) Data depozit: 2013.07.02

(31) Nr.: 61/667806; 61/798524

(32) Data: 2012.07.03; 2013.03.15

(33) Țara: US; US

(41) Data publicării cererii:

2015.05.31, BOPI nr. 5/2015

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:

2018.11.30, BOPI nr. 11/2018

(85) 2014.12.22

(86) PCT/US2013/049119, 2013.07.02

(87) WO 2014/008285 A1, 2014.01.09

(71) Solicitant: GILEAD SCIENCES, INC., US

(72) Inventatori: BJORNSON Kyla, US; CANALES Eda, US; COTTELL Jeromy J., US; KARKI Kapil Kumar, US; KATANA Ashley Anne, US; KATO Darryl, US; KOBAYASHI Tetsuya, US; LINK John O., US; MARTINEZ Ruben, US; PHILLIPS Barton W., US; PYUN Hyung-Jung, US; SANGI Michael, US; SCHRIER Adam James, US; SIEGEL Dustin, US; TAYLOR James G., US; TRAN Chinh Viet, US; TREJO MARTIN Teresa Alejandra, US; VIVIAN Randall W., US; YANG Zheng-Yu, US; ZABLOCKI Jeff, US; ZIPFEL Sheila, US

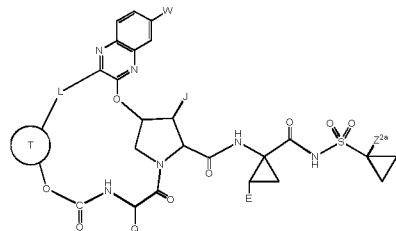
(73) Titular: GILEAD SCIENCES, INC., US

(74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion

(54) Inhibitori ai virusului hepatic C

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compuși cu formula IV:



IV,

precum și la sărurile acceptabile farmaceutice ale acestora și la compoziții farmaceutice care conțin acești compuși. Invenția se referă, de asemenea, la utilizări medicale a acestor compuși și la o metodă de tratament al infecției cu virusul hepatitei C.

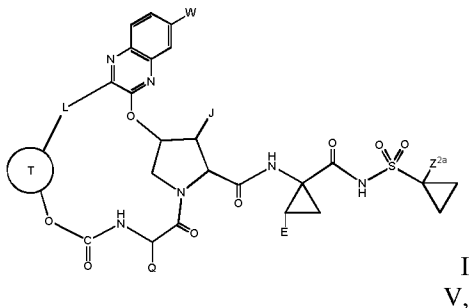
Revendicări: 35

MD 4602 B1 2018.11.30

(54) Inhibitors of hepatitis C virus

(57) Abstract:

The invention relates to compounds of Formula IV:



as well as pharmaceutically acceptable salts thereof and pharmaceutical compositions

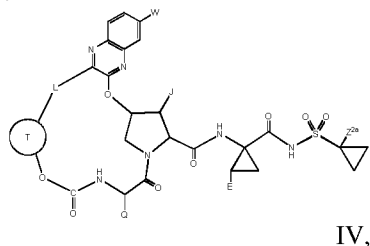
containing such compounds. The invention also relates to medical uses of said compounds and a method of treating hepatitis C virus infection.

Claims: 35

(54) Ингибиторы вируса гепатита С

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формулы IV:



а также к их фармацевтически приемлемым солям и к фармацевтическим

композициям, содержащим эти соединения. Изобретение также относится к медицинским применениям указанных соединений и к способу лечения инфекции вируса гепатита С.

П. формулы: 35

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

Această cerere revendică avantajul conform 35 USC § 119(e) la cererea provizorie cu numărul de serie US 61/667,806, depusă pe 3 iulie 2012, și cererea provizorie cu numărul de serie US 61/798,524, depusă pe 15 martie 2013. Totalitatea ambelor cereri este inclusă aici prin referință.

DOMENIUL

Noi inhibitori micromoleculari ai replicării virale sunt dezvăluiți, compoziții care conțin astfel de compuși și metode terapeutice care includ administrarea unor astfel de compuși sunt de asemenea dezvăluite.

PREMISE DE CREARE A INVENȚIEI

Virusul hepatitei C (VHC), un membru al hepacivirus genurilor din familia *Flaviviridae*, este cauza principală a bolii hepatice cronice la nivel mondial (Boyer, N. et al. J Hepatol. 2000, 32, 98-112). Prin urmare, atenția semnificativă a cercetărilor antivirale curente este concentrată asupra dezvoltării metodelor îmbunătățite pentru tratamentul infecțiilor cronice cu VHC la oameni (Ciesek, S., von Hahn T., and Manns, MP., Clin. Liver Dis., 2011, 15, 597-609; Soriano, V. et al, J. Antimicrob. Chemother., 2011, 66, 1573-1686; Brody, H., Nature Outlook, 2011, 474, S1-S7; Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D., et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5, 453-463).

Tratamentele virologice ale pacienților cu infecție cronică cu VHC sunt dificil de atins din cauza cantității prodigioase de producție zilnică de virus la pacienții infectați cronic și mutabilitatea spontană ridicată a VHC (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9). Tratamentul VHC este complicat în continuare de faptul că VHC este divers genetic și se exprimă ca mai multe genotipuri diferite și numeroase subtipuri. De exemplu, VHC este în prezent clasificat în șase genotipuri majore (desemnate 1-6), multe subtipuri (desemnate a, b, c, și așa mai departe) și aproximativ 100 tulpini diferite (numerotate 1,2,3, și așa mai departe).

VHC este distribuit în întreaga lume cu genotipurile 1, 2 și 3 care predomină în Statele Unite, Europa, Australia și Asia de Est (Japonia, Taiwan, Tailanda și China). Genotipul 4 se găsește în mare măsură în Orientul Mijlociu, Egipt și Africa Centrală în timp ce genotipurile 5 și 6 se găsesc în principal în Africa de Sud și Asia de Sud-Est, respectiv (Simmonds, P. et al. J Virol. 84: 4597-4610, 2010).

Combinatia de ribavirină, un analog nucleozidic, și interferon-alfa (α) (IFN), este utilizată pentru tratamentul mai multor genotipuri de VHC cronic la om. Cu toate acestea, răspunsul clinic variabil observat în pacienți și toxicitatea acestei scheme de tratament au limitat utilitatea sa. Adăugarea unui inhibitor al proteazei VHC (telaprevir sau boceprevir) la schema de tratament cu ribavirină și IFN îmbunătățește substanțial ratele răspunsului virologic la 12 săptămâni după inițierea tratamentului (SVR12). Cu toate acestea, schema de tratament este în prezent aprobată doar pentru pacienții cu genotipul 1, iar toxicitatea și alte efecte secundare rămân.

Utilizarea antiviralelor cu acțiune directă pentru a trata mai multe genotipuri ale infecției cu VHC s-a dovedit a fi dificilă datorită activității instabile a antiviralelor împotriva diferitelor genotipuri. Inhibitorii proteazei VHC s-au compromis frecvent în activitatea *in vitro* împotriva genotipurilor VHC 2 și 3, comparativ cu genotipul 1 (a se vedea, de exemplu, Tabelul 1 din Summa, V. et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, 56, 4161-4167; Gottwein, J. et al, Gastroenterology, 2011, 141, 1067-1079). În mod corespunzător, eficacitatea clinică s-a dovedit, de asemenea, extrem de variabilă în genotipurile VHC. De exemplu, terapiile care sunt foarte eficiente împotriva genotipului 1 și 2 al VHC pot avea eficacitate limitată sau neclinică împotriva genotipului 3. (Moreno, C. et al., Poster 895, 61st AASLD Meeting, Boston, MA, USA, Oct. 29 - Nov. 2, 2010; Graham, F., et al, Gastroenterology, 2011, 141, 881-889; Foster, G.R. et al., EASL 45th Annual Meeting, April 14-18, 2010, Vienna, Austria). În unele cazuri, agenții antivirali au o bună eficacitate clinică împotriva genotipului 1, dar mai redusă și mai variabilă împotriva genotipurilor 2 și 3. (Reiser, M. et al., Hepatology, 2005, 41, 832-835). Pentru a depăși eficacitatea redusă la pacienții cu genotipul 3, doze substanțial mai mari ale agenților antivirali pot fi necesare pentru a atinge reducerea substanțială a încărcăturii virale (Fraser, IP et al., Abstract #48, HEP DART 2011, Koloa, HI, December 2011).

Agenți antivirali care sunt mai puțin sensibili la rezistența virală sunt, de asemenea, necesari. De exemplu, mutații de rezistență la pozițiile 155 și 168 din proteaza VHC provoacă frecvent o scădere substanțială a eficacității antivirale a inhibitorilor proteazei VHC (Mani, N. Ann Forum Collab HIV Res., 2012, 14, 1-8; Romano, KP et al, PNAS, 2010, 107, 20986-20991; Lenz O, Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010, 54, 1878-1887).

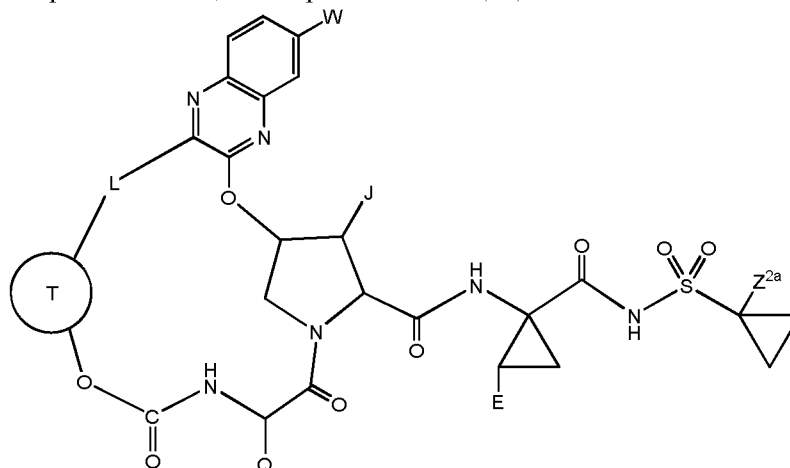
Având în vedere limitările terapiei VHC curente, există necesitatea de a dezvolta terapii anti-VHC mai eficiente. Ar fi, de asemenea, util să se furnizeze terapii care sunt eficiente împotriva mai multor genotipuri și subtipuri VHC.

Compușii dezvăluiți în sursa [1] conțin un inel de izochinolină (dintr-un sistem condensat) și au activitatea lor biologică ca inhibitori ai proteazei VHC NS3.

ESENȚA

Noi compuși care inhibă NS3 proteaza virusului hepatitei C (VHC) sunt dezvăluiți. În anumite exemple de realizare, compușii dezvăluiți inhibă multiple genotipuri ale virusului hepatitei C. Acești compuși sunt utili pentru tratamentul infecției cu VHC și simptomelor asociate.

Intr-un exemplu de realizare, un compus cu Formula (IV):



(IV),

sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este prevăzută, în care:

J este alchil C₁-C₄ sau carbocicil C₃-C₆, în care C₁-C₄ sau carbocicil C₃-C₆ este opțional substituit cu halogen, -OH, aril sau ciano;

$\textcircled{\text{T}}$ este C₃-C₅ carbocicilenă care este legată la L și la restul compusului prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbocicilena C₃-C₆ menționată este opțional substituită cu alchil C₁-C₄, haloalchil C₁-

C₃, halogen, -OH sau ciano, sau $\textcircled{\text{T}}$ este carbocicilenă biciclică C₅-C₈ care este legată la L și la restul compusului prin doi atomi de carbon adiacenți;

L este alchilenă C₃-C₆, alchenilenă C₃-C₆ sau -(CH₂)₃-ciclopropil-, opțional substituit cu 1-4 halogeni, -OH sau ciano;

Q este alchil C₂-C₄ sau carbocicil C₃-C₆ opțional substituit cu alchil C₁-C₃, halogen, -OH sau ciano;

E este alchil C₁-C₃ sau alchenil C₂-C₃ opțional substituit cu alchil C₁-C₃, halogen, -OH sau ciano;

W este H, -OH, -O(C₁-C₃)alchil, -O(C₁-C₃)haloalchil, halogen sau ciano; și

Z^{2a} este H sau alchil C₁-C₃, halogen, -OH sau ciano.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), $\textcircled{\text{T}}$ este carbocicilenă C₃-C₆ care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbocicilena C₃-C₆ este opțional substituită cu alchil C₁-C₄ sau haloalchil C₁-C₃.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), $\textcircled{\text{T}}$ este carbocicilenă C₃-C₆ care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbocicilena C₃-C₆ este opțional substituită cu metil, etil sau trifluorometil.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), $\textcircled{\text{T}}$ este ciclopropilenă.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), $\textcircled{\text{T}}$ este carbocicilenă biciclică C₆-C₈ de legătură în punte sau carbocicilenă biciclică C₆-C₈ condensată care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), L este alchilenă C₃-C₆, substituită cu 1-4 halogeni. Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), L este alchilenă C₅, substituită cu doi atomi de halogen. În alte exemple de realizare, atomii de halogen sunt fiecare fluoro.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), L este alchilenă C₃-C₆.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), L este alchilenă C₅.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), Q este t-butil sau carbociclic C₅-C₆.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), Q este t-butil.

5 Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), E este alchil C₁-C₃ opțional substituit cu 1-3 atomi de halogen.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), E este difluorometil.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), W este hidrogen, -O(C₁-C₃)alchil, halogen sau ciano.

10 Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), W este metoxi.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), Z^{2a} este hidrogen sau metil.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), Z^{2a} este metil.

15 Un exemplu de realizare prevede o compoziție farmaceutică care conține un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

Un exemplu de realizare prevede o metodă pentru tratarea unei infecții virale *Flaviviridae* (de exemplu, o infecție virală VHC) la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, mamifer, cum ar fi un om). Metoda include administrarea unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, la pacient.

20 Un exemplu de realizare prevede o metodă pentru inhibarea proliferării virusului VHC, tratarea VHC sau întârzierea debutului simptomelor VHC la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, mamifer, cum ar fi un om). Metoda include administrarea unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, la pacient.

25 Un exemplu de realizare prevede un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în terapia medicală (de exemplu, pentru utilizarea în tratarea unei infecții virale *Flaviviridae*, cum ar fi o infecție virală VHC sau în tratarea proliferării virusului VHC sau întârzierea debutului simptomelor VHC la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, mamifer, cum ar fi un om)).

30 Un exemplu de realizare prevede un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în fabricarea unui medicament pentru tratarea unei infecții virale *Flaviviridae* (de exemplu, o infecție virală VHC) sau proliferarea virusului VHC sau întârzierea debutului simptomelor VHC la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, mamifer, cum ar fi un om).

35 Un exemplu de realizare prevede un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al proliferării unui virus *Flaviviridae*, unui virus VHC sau pentru utilizare în tratamentul terapeutic al întârzierii debutului simptomelor VHC.

40 Un exemplu de realizare prevede un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții virale *Flaviviridae* (de exemplu, unei infecții virale VHC).

45 Un exemplu de realizare prevede utilizarea unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau unui stereoisomer, sau unui amestec de stereoisomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru o infecție virală *Flaviviridae* (de exemplu, o infecție virală VHC) la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, mamifer, cum ar fi un om).

Un exemplu de realizare prevede procedee și intermediari descriși aici care sunt utili pentru obținerea compușilor cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau a unui stereoisomer, sau unui amestec de stereoisomeri, sau sărurilor acestora.

50 Alte exemple de realizare, obiecte, caracteristici și avantaje vor fi prezentate în descrierea detaliată a exemplurilor de realizare care urmează, și în parte vor fi evidente din descriere, sau pot fi studiate în practică, conform invenției revendicate. Aceste obiecte și avantaje vor fi realizate și atinse prin procedeele și compozițiile evidențiate în special în descriere și revendicări. Esența anterioară a fost făcută cu înțelegerea că aceasta trebuie să fie considerată ca un rezumat scurt și general al unora dintre exemplele de realizare
55 dezvăluite aici, este prevăzută doar în beneficiul și comoditatea cititorului și nu intenționează să limiteze în nici un fel domeniul de aplicare sau intervalul de echivalenți, la care revendicările anexate au dreptul legal.

DESCRIEREA DETALIATĂ

În timp ce prezenta invenție este capabilă de a fi încorporată în diverse forme, descrierea de mai jos a mai multor exemple de realizare se face cu înțelegerea că prezenta descriere trebuie să fie considerată ca o

exemplificare a obiectului revendicat, și nu intenționează să limiteze revendicările anexate la exemplele de realizare specifice ilustrate. Titlurile utilizate peste tot cuprinsul acestei descrieri sunt furnizate doar pentru comoditate și în nici un fel nu trebuie să fie interpretate pentru a limita revendicările. Exemplele de realizare ilustrate în orice titlu pot fi combinate cu exemplele de realizare ilustrate în oricare alt titlu.

- 5 **Abrevieri**
 Următoarele abrevieri sunt utilizate peste tot cuprinsul descrierii, și au următoarele semnificații:
 °C = grade Celsius
 A = Angstrom
 Ac = acetyl
 10 AcOH = acid acetic
 aq = apos
 Ar = argon
 atm = atmosferă
 BEP = 2-bromo-1-etil piridiniu tetrafluoroborat
 15 Diclorură de bis(difenilfosfino)ferocen)paladiu(II)
 Bn = benzil
 Boc = *terț*-butoxi carbonil
 B_{oc2}O = di- *terț*-butil dicarbonat
 pf = punct de fierbere
 20 Bs = 4-bromofenilsulfonil
 Bu = butil
 calct = calculat
 CBS = Corey-Bacshi-Shibata
 CBZ = Cbz = carboxibenzil
 25 CDI = 1,1'-carbonildiimidazol
 cm = centimetru
 COMU = (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbeniu hexafluorofosfat
 DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan
 DBU = 1,8-diazabicycloundec-7-enă
 30 DCE = 1,2-diclorețan
 DCM = diclorometan
 DDQ = 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzochinonă
 DIAD = diizopropilazodicarboxilat
 dioxan = 1,4-dioxan
 35 DIPEA = *N,N*-diizopropil-*N*-etilamină
 DMF = *N,N*-dimetilformamidă
 DMAP = 4-dimetilaminopiridină
 DMPU = 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1 H) –pirimidinonă
 DMSO = dimetilsulfoxid
 40 dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen
 DSC = *N,N'*-disuccinimidil
 EA = EtOAc = acetat de etil
 EC₅₀ = semiconcentrație maximă eficientă
 EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă
 45 Et = etil
 Et₂O = eter dietilic
 EtOAc = acetat de etil
 EtOH = etanol
 echiv = echivalent
 50 F-RMN = Spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară cu fluor
 g = gram
 h = hr = oră
 HATU = *O*-(7-azabenzotriazol-1-il) -*N,N,N',N'*-tetrametiluroniu hexafluorofosfat
 VHC = virusul hepatitei C
 55 HEPES = acid hidroxietyl-piperazinetansulfonic
 Hex = hex = hexan
 HMDS = hexametildisilazan (azidă)
 HMPA = hexametilfosforamidă
¹H-RMN = Spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară protonică

- HOAc = acid acetic
HOBt = hidroxibenzotriazol
CLPÎ = cromatografie lichidă cu presiune înaltă
Hz = Hertz
- 5 IPA = alcool izopropilic
i = izo
J = constantă de conexiune
KHMDs = bis(trimetilsilil)amidă de potasiu
L = litru
- 10 CLSM-IEP⁺ = cromatografie lichidă cuplată cu spectrometrul de masă (ionizare prin electropulverizare)
LiHMDs = bis(trimetilsilil)amidă de litiu
M = concentrația molară (mol/L)
*m*CPBA = acid *meta*-cloroperoxibenzoic
Me = metil
- 15 MeCN = ACN = acetonitril
MeOH = metanol
MeTHF = 2-metiltetrahidrofuran
mg = miligram
MHz = mega Hert
20 mL = mililitru
mmol = milimol
min = minut
MTBE = metil *terț*-butileter
Ms = metansulfonil
- 25 MsCl = clorură de metansulfonil
MS = site moleculare
MSA = acid metilsulfonic
n = normală
N = concentrația normală
- 30 NCS = N-clorosuccinimidă
NMM = N-metilmorfolină
NMO = *N*-metilmorfolin-*N*-oxid
NMP = *N*-metilpirolidinonă
p/n = peste noapte
- 35 PCR = reacția în lanț a polimerazei
Pf = 9-fenil-9H-fluoren-9-il
PG = grupare protectoare
PE = eter de petrol
Ph = fenil
- 40 PhMe = toluen
pM = picomolar
PMB = 4-metoxibenzil
Pr = propil
Pd(dppf)Cl₂ = PdCl₂(dppf) = PdCl₂dppf = (1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen)dicloropaladiu(II)
- 45 PPh₃ = trifenilfosfină
TimpRet = Timpul de retenție
rt = temperatura camerei
sat = sat. = saturat
sec = secundar
- 50 S_N1 = substituție nucleofilă unimoleculară
S_N2 = substituție nucleofilă bimoleculară
S_NAr = substituție nucleofilă aromatică
t = *terț* = *terțiar*
- 55 TBAF = fluorură de tetra-*n*-butilamoniu
TBS = TBDMS = *terț*-Butildimetilsilil
TBTU = *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniu
TEA = trietilamină
temp = temperatura
TEMPO = (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil

Tf = trifluorometansulfonil

TFA = acid trifluoroacetic

THF = tetrahidrofuran

TIPS = triizopropilsilil

5 CSS = cromatografie în strat subțire

TMS = trimetilsilil

TMSOTf = trimetilsilil trifluorometansulfonat

TPAP = perutenat de tetrapropilamoniu

Tr = trifenilmetil

10 Ts = *para*-toluensulfonil

m = masă

m/m = raportul masă/masă

Definiții

15 Dacă nu se specifică altfel, următorii termeni și expresii astfel cum sunt utilizate aici sunt destinate de a avea următoarele semnificații:

Atunci când o grupare ciclică (de exemplu cicloalehil, carbociclic, carbociclic biciclic, heteroaril, heterociclic) este limitată de un număr sau serie de numere, numărul sau numerele se referă la numărul de atomi care constituie gruparea ciclică, inclusiv orice heteroatom. Prin urmare, de exemplu, o grupare heterociclică din 4-8 atomi are 4, 5, 6, 7 sau 8 atomi în ciclu.

20 „Alchenil” se referă la un lanț de hidrocarbil liniar sau ramificat cu cel puțin un centru de nesaturare, de exemplu, o legătură dublă (sp²)carbon-(sp²)carbon. De exemplu, o grupare alchenil poate avea 2 până la 8 atomi de carbon (adică, alchenil C₂-C₈) sau 2 până la 6 atomi de carbon (adică, alchenil C₂-C₆). Exemplele de grupări alchenil adecvate includ, dar nu sunt limitate la, etilenă sau vinil (-CH=CH₂) și alil (-CH₂CH=CH₂).

25 „Alchenilenă” se referă la o alchenă având doi centri radicali monovalenți derivați prin eliminarea a doi atomi de hidrogen de la același sau doi atomi de carbon diferiți ai unei alchene parentale. Radicalii alchenilenici exemplari includ, dar nu sunt limitați la, 1,2-etenilenă (-CH=CH-) sau prop-1-enilenă (-CH₂CH=CH-).

30 „Alcoxi” este RO- unde R este alchil, astfel cum este definit aici. Exemplele nelimitative de grupări alcoxi includ metoxi, etoxi și propoxi.

„Alchil” se referă la un radical al lanțului de hidrocarbil saturat, liniar sau ramificat. De exemplu, o grupare alchil poate avea 1 până la 8 atomi de carbon (adică, (alchil C₁-C₈)) sau 1 până la 6 atomi de carbon (adică, (alchil C₁-C₆)) sau 1 până la 4 atomi de carbon. Exemplele de grupări alchil includ, dar nu sunt limitate la, metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, *t*-butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil și decil.

35 „Alchilenă” se referă la un alchil având doi centri radicali monovalenți derivați prin eliminarea a doi atomi de hidrogen de la același sau doi atomi de carbon diferiți ai unui alcan parental. Exemplele de radicali alchilenici includ, dar nu sunt limitate la, metilen (-CH₂-), etilen (-CH₂CH₂-), propilenă (-CH₂CH₂CH₂-) și butilenă (-CH₂CH₂CH₂CH₂-).

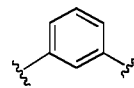
40 „Alchinil” se referă la un lanț de hidrocarbură liniară sau ramificată cu cel puțin un centru de nesaturare, de exemplu, o legătură triplă (sp)carbon-(sp)carbon. De exemplu, o grupare alchinil poate avea 2 până la 8 atomi de carbon (alchină C₂-C₈) sau 2 până la 6 atomi de carbon (alchinil C₂-C₆). Exemplele de grupări alchinil includ, dar nu sunt limitate la, grupările acetilenil (-C≡CH) și propargil (-CH₂C≡CH).

45 „Alchinilenă” se referă la un alchinil având doi centri radicali monovalenți derivați prin eliminarea a doi atomi de hidrogen de la același sau doi atomi de carbon diferiți ai unei alchine parentale. Radicalii alchinilenici tipici includ, dar nu sunt limitați la, acetilenă (-C≡C-), propargilenă (-CH₂C≡C-) și 1-pentinilen (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

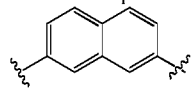
50 „Aril” se referă la un singur inel aromatic carbonic sau un sistem inelar carbonic condensat multiplu (de exemplu, un sistem inelar multiciclic condensat), în care cel puțin unul dintre inele este aromatic. De exemplu, o grupare aril poate avea 6 până la 20 atomi de carbon, 6 până la 14 atomi de carbon sau 6 până la 12 atomi de carbon. Este de înțeles că punctul de legare al unui sistem inelar condensat multiplu, astfel cum este definit mai sus, poate fi în orice poziție a sistemului inelar, inclusiv o porțiune aromatică sau o porțiune carbociclică a inelului g. Exemplele de grupări aril includ, dar nu sunt limitate la, fenil, naftil, tetrahidronaftil și indanil.

55 „Arilen” se referă la un aril, astfel cum este definit aici, având doi centri radicali monovalenți derivați prin eliminarea a doi atomi de hidrogen de la doi atomi de carbon diferiți ai unui aril parental. Radicalii

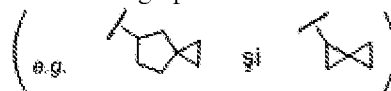
arilenici tipici includ, dar nu sunt limitați la, fenilen, de exemplu,



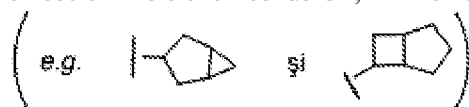
, și naftilen, de exemplu,



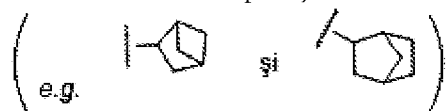
„Carbocicilul biciclic” se referă la un inel hidrocarbonic biciclic condensat, de legătură în punte sau spiro saturat sau parțial nesaturat din 5-14 atomi legat prin intermediul unui inel carbonic. Într-un carbocicil biciclic spiro, cele două inele împărtășesc un singur atom de carbon comun. Într-un carbocicil biciclic condensat, cele două inele împărtășesc doi atomi de carbon comuni și adiacenți. Într-un carbocicil biciclic de legătură în punte, cele două inele împărtășesc trei sau mai mulți atomi de carbon comuni, ne-adiacenți. Exemplele de grupări carbocicil biciclic includ, dar nu sunt limitate la grupări carbocicil biciclic spiro, în



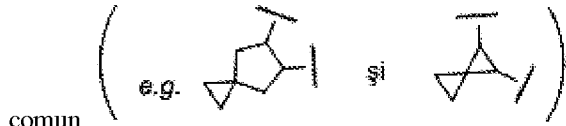
- care două inele carbocicil împărtășesc un atom comun
10 carbocicil biciclic condensat, în care două inele carbocicil împărtășesc doi atomi comuni



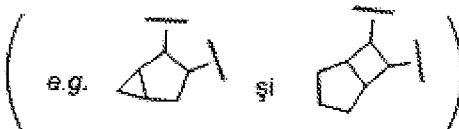
și grupări carbocicil biciclic de legătură în punte, în care două inele carbocicil împărtășesc trei sau mai mulți (cum ar fi 3, 4, 5 sau 6) atomi comuni



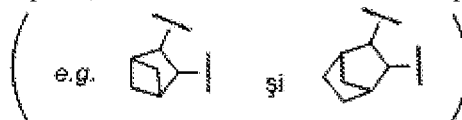
- 15 „Carbocicilenă biciclică” se referă la un carbocicil biciclic, astfel cum este definit mai sus, având doi centri radicali monovalenți derivați din eliminarea a doi atomi de hidrogen de la aceiași sau doi atomi de carbon diferiți ai unui carbocicil biciclic parental. Exemplele de grupări carbocicilenă biciclică includ, dar nu sunt limitate la, grupări carbocicilenă biciclică spiro, în care două inele carbocicil împărtășesc un atom



, grupări carbocicilenă biciclică condensată, în care



- 20 două inele carbocicil împărtășesc doi atomi comuni
grupări carbocicilenă biciclică de legătură în punte, în care două inele carbocicil împărtășesc trei sau mai



mulți (cum ar fi 3, 4, 5 sau 6) atomi comuni

„Carbocicililoxi” este RO- unde R este carbocicilul, astfel cum este definit aici.

„Bicicliccarbocicililoxi” este RO- unde R este carbocicilul biciclic, astfel cum este definit aici.

- 25 „Carbocicilul” și „carbociclu” se referă la o grupare hidrocarbolică care conține o singură structură inelară saturată sau parțial nesaturată, legată printr-un carbon din ciclu. În diverse exemple de realizare, carbocicilul se referă la un fragment ciclic C₃-C₁₂ saturat sau parțial nesaturat, a căror exemple includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, ciclohexenil, cicloheptil și ciclooctil.

- 30 „Carbocicilenă” (precum și „carbociclenă”) se referă la un carbocicil, astfel cum este definit aici, având doi centri radicali monovalenți derivați prin eliminarea a doi atomi de hidrogen de la același sau doi atomi de carbon diferiți ai unui carbocicil parental. Exemplele de carbociclenă includ, dar nu sunt limitate la, ciclopropilenă, ciclobutilenă, ciclopentilenă și ciclohexilenă.

- 35 „Carbocicililalchil” se referă la o grupare hidrocarbolică care conține o singură structură inelară saturată sau parțial nesaturată legată la o grupare alchil, legată printr-un carbon din ciclu sau un atom de carbon alchilic. În diverse exemple de realizare, carbocicililalchil se referă la un fragment carbocicililalchil C₁-C₁₂ saturat sau parțial nesaturat, a căror exemple includ ciclopropilalchil, ciclobutilalchil, ciclopropilietil și ciclopropilpropil.

„Carbociclicilalchilenă” se referă la un carbociclicilalchil, astfel cum este definit aici, având doi centri radicali monovalenți derivați prin eliminarea a doi atomi de hidrogen de la același sau doi atomi de carbon diferiți ai unui cicloalchilalchil parental. Exemplele de cicloalchilenă includ, dar nu sunt limitate la, ciclopropilmetilen și ciclopropilmetilen.

5 „Cicloalchil” se referă la o grupare hidrocarbil care conține o singură structură inelară saturată, legată printr-un carbon din ciclu. În diverse realizări, cicloalchil se referă la un fragment ciclic C₃-C₁₂ saturat, a căror exemple includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil și ciclooctil.

„Cicloalcoxi” este RO- unde R este cicloalchil, astfel cum este definit aici.

„Legătură directă” se referă o legătură covalentă între doi atomi.

10 „Halo” sau „halogen” se referă la cloro (-Cl), bromo (-Br), fluoro (-F) sau iodo (-I).

„Haloalchenil” se referă la gruparea alchenil, astfel cum este definită aici, substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

„Haloalcoxi” se referă la gruparea alcoxi, astfel cum este definită aici, substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

15 „Haloalchil” se referă la o grupare alchil, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen ai grupării alchil este înlocuit cu un atom de halogen. Exemplele de grupări haloalchil includ, dar nu sunt limitate la, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂ și -CH₂CF₃.

„Haloalchilenă” se referă la gruparea alchilenă, astfel cum este definită aici, substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

20 „Heteroalchil” se referă la o grupare alchil, astfel cum este definită aici, în care unul sau mai mulți atomi de carbon este înlocuit cu un atom de oxigen, sulf, sau azot.

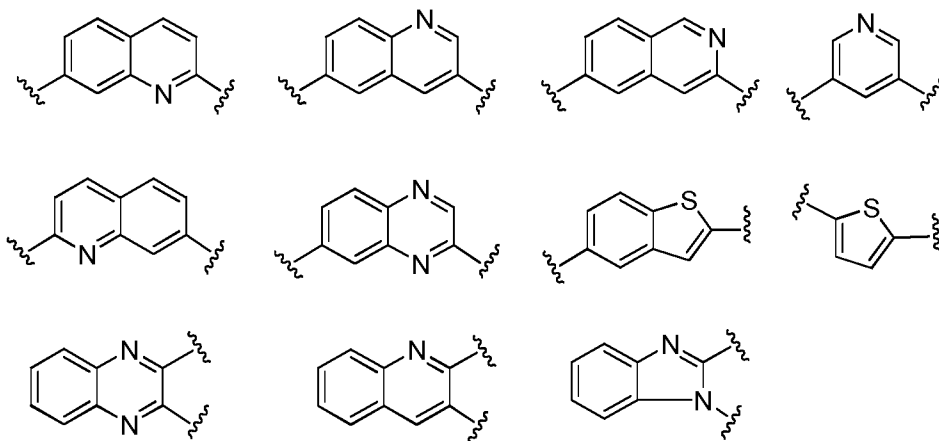
„Heteroalchilenă” se referă la o grupare alchilenă, astfel cum este definită aici, în care unul sau mai mulți atomi de carbon este înlocuit cu un atom de oxigen, sulf sau azot.

„Heteroalchenil” se referă la o grupare alchenil, astfel cum este definită aici, în care unul sau mai mulți atomi de carbon este înlocuit cu un atom de oxigen, sulf sau azot.

25 „Heteroalchenilenă” se referă la gruparea heteroalchenil, astfel cum este definită mai sus, având doi centri radicali monovalenți derivați prin eliminarea a doi atomi de hidrogen de la aceeași sau doi atomi diferiți ai unei grupări heteroalchenil parentale.

„Heteroaril” se referă la un singur inel aromatic, care are cel puțin un atom altul decât atomul de carbon în inel, în care atomul este selectat din grupul constând din oxigen, azot și sulf; termenul include, de asemenea, mai multe sisteme inelare condensate care au cel puțin un astfel de inel aromatic. De exemplu, heteroaril include un inel monociclic, biciclic sau triciclic având până la 6 atomi în fiecare inel, în care cel puțin un inel este aromatic și conține de la 1 până la 4 heteroatomi în inel selectați din grupul care constă din oxigen, azot și sulf. Inelele sistemului ciclic condensat multiplu pot fi conectate între ele prin alte legături în punte, spiro și condensate când cerințele de valență permit acest lucru. Exemplele nelimitative de heteroaril includ piridil, tienil, furanil, pirimidil, imidazolil, piranil, pirazolil, tiazolil, tiadiazolil, izotiazolil, oxazolil, izoxazolil, pirolil, piridazinil, pirazinil, chinolinil, chinoxalinil, benzofuranil, dibenzofuranil, dibenzotiofenil, benzotienil, indolil, benzotiazolil, benzoxazolil, benzimidazolil, izoindolil, benzotriazolil, purinil, tianaftenil și pirazinil. Legarea heteroarilului poate avea loc printr-un inel aromatic, sau, în cazul în care heteroarilul este biciclic sau triciclic și unul dintre inele nu este aromatic sau nu conține heteroatomi, printr-un inel nearomatic sau un inel care nu conține heteroatomi. „Heteroaril” este, de asemenea, înțeles ca incluzând derivatul N-oxid al oricărui azot conținând heteroaril.

40 „Heteroarilen” se referă la un heteroaril, astfel cum este definit mai sus, având doi centri radicali monovalenți derivați prin eliminarea a doi atomi de hidrogen de la același sau doi atomi de carbon diferiți sau eliminarea unui atom de hidrogen de la un atom de carbon și eliminarea unui atom de hidrogen de la un atom de azot al unei grupări heteroaril parentale. Exemplele nelimitative de grupări heteroarilen sunt:



„Heterocicilul” se referă la o grupare monociclică, biciclică sau triciclică saturată sau parțial nesaturată din 2 până la 14 atomi de carbon în inel și, pe lângă atomii de carbon în inel, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre azot, oxigen și sulf. Grupările heterocicilul bi- sau triciclice pot avea conexiune inelară condensată, în punte sau spiro. În diverse exemple de realizare gruparea heterociclică este legată la un alt fragment prin carbon sau printr-un heteroatom. Exemplele de heterocicilul includ, fără limitare azetidina, oxazolină, izoxazolină, oxetana, tetrahidropirana, tetrahidrotiopirana, tetrahidroizochinolina, 1,4-dioxană, pirolidina, morfolina, tiomorfolina, dihidrobenzimidazola, dihidrobenzofurana, dihidrobenzotiofenă, dihidrobenzoxazola, dihidrofurana, dihidroimidazola, dihidroindola, dihidroisooxazola, dihidroisotiazola, dihidrooxadiazola, dihidrooxazola, dihidropirazina, dihidropirazola, dihidropiridina, dihidropirimidina, dihidropirrolă, dihidrochinolina, dihidrotetrazola, dihidrotiadiazola, dihidrotiazola, dihidrotienă, dihidrotienă, dihidroazetidina, metilendioxi-benzoil, cromană, dihidropiranoquinoxalina, tetrahidrochinoxalina, tetrahidrochinolina, dihidropiranoquinolina și tetrahidrotienă și N-oxizi ai acestora. O grupare heterocicilul biciclic spiro se referă la o grupare heterocicilul biciclic, în care cele două inele ale grupării heterocicilul biciclic împărtășesc un atom comun. O grupare heterocicilul biciclic condensat se referă la o grupare heterocicilul biciclic, în care cele două inele ale grupării heterocicilul biciclic împărtășesc doi atomi comuni. O grupare heterocicilul biciclic de legătură în punte se referă la o grupare heterocicilul biciclic, în care cele două inele ale grupării heterocicilul biciclic împărtășesc trei sau mai mulți (cum ar fi 3, 4, 5 sau 6) atomi comuni.

„Heterociclenă” se referă la un heterocicilul, astfel cum este definit aici, având doi centri radicali monovalenți derivați din îndepărtarea a doi atomi de hidrogen de la același sau doi atomi de carbon diferiți, printr-un carbon și un heteroatom, sau prin doi heteroatomi ai unui heterociclu parental.

„Precursor” se referă la orice compus care atunci când este administrat la un sistem biologic generează substanța medicamentoasă sau ingredientul activ, ca urmare a reacției(ilor) chimice spontane, reacției(ilor) chimice catalizate enzimic, fotolizei și/sau reacției(ilor) chimice metabolice. Un precursor este, prin urmare, o formă analogică sau latentă modificată covalent a unui compus activ terapeutic. Exemplele nelimitative de precursori includ fragmente de ester, fragmente de amoniu cuaternar, fragmente de glicol și altele asemenea.

Termenul „opțional substituit” se referă la un fragment în care toți substituenții sunt hidrogen sau în care unul sau mai mulți dintre atomii de hidrogen ai fragmentului se înlocuiesc cu substituenți care nu sunt hidrogen; adică fragmentul care este opțional substituit este fie substituit sau nesubstituit.

„Grupare fugace” (GF) se referă la un fragment dintr-un compus care este activ față de deplasarea sau substituția într-o reacție chimică. Exemplele de reacții în care astfel de acțiuni cum ar fi deplasarea sau substituția apar includ, dar nu sunt limitate la, substituția nucleofilă bimoleculară (S_N2), substituție nucleofilă unimoleculară (S_N1), substituția aromatică nucleofilă (S_NAr), precum și intercplări catalizate de metale de tranziție. Exemplele de grupări fugace includ, dar nu sunt limitate la, un atom de halogen (de exemplu, -I, -Br, -I) și sulfonați (de exemplu, mesilat (-OMs), tosilat (-OTs) ortriflat (-OTf)). Specialiștii în domeniu vor fi conștienți de diferite grupări fugace și strategii chimice pentru activare și vor aprecia fragmentul corespunzător care va acționa ca grupări fugace, în funcție de reacții chimice specială, funcționalitatea că gruparea este legată la și reactivii chimici utilizați pentru a afecta reacția de deplasare sau de substituție. Ca un exemplu nelimitativ, în unele situații, un atom de halogen (de exemplu -Cl, -Br sau -I) servește ca o grupare fugace într-o reacție catalizată de un metal de tranziție (de exemplu, cuplarea Suzuki catalizată de Pd între o halogenură de aril și acid arilboric) și alți reactivi, cum ar fi o bază.

Stereoizomeri

Convențiile și definițiile stereochemice utilizate aici urmează, în general, S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; și Eliel, E. și Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York.

Termenul „chiral” se referă la molecule care au proprietatea de nesuperpozabilitate a partenerului imagine în oglindă, în timp ce termenul „achiral” se referă la molecule care sunt superpozabile cu partenerul lor imagine în oglindă.

„Izomerii” sunt compuși diferiți care au aceeași formulă moleculară. Izomerii includ stereoizomeri, enantiomeri și diastereomeri.

„Diastereoizomerii” sunt stereoizomeri care au cel puțin doi atomi asimetrici, dar care nu sunt imagini în oglindă ale unui altuia.

„Enantiomerii” sunt o pereche de stereoizomeri care sunt imagini în oglindă nesuperpozabile ale unui altuia. Un amestec 1:1 de o pereche de enantiomeri este un amestec „racemic”. Termenul „(±)” este utilizat pentru a desemna un amestec racemic, după caz.

Termenul „stereoizomerii” se referă la compuși care au structură chimică identică, dar diferă în ceea ce privește aranjarea atomilor sau grupărilor în spațiu.

Compușii descriși aici pot avea centri chirali, de exemplu, atomi de carbon chirali. Prin urmare, astfel de compuși includ amestecuri racemice de toți stereoizomerii, inclusiv enantiomeri, diastereomeri, atropizomeri. În plus, compușii dezvăluți aici includ izomeri optici îmbogățiți sau separați la oricare sau toți atomii asimetrici chirali. Cu alte cuvinte, centrii chirali aparente din descrieri sunt prezentați ca izomeri chirali sau amestecuri racemice. Atât amestecurile racemice, cât și cele diastereomerice, precum și izomerii optici individuali izolați sau sintetizați, substanțial liberi de partenerii lor enantiomerici sau diastereomerici, sunt toate incluse în domeniul de aplicare al invenției. Amestecurile racemice pot fi separate în izomerii lor individuali, substanțial puri optic prin tehnici bine cunoscute, cum ar fi, de exemplu, separarea sărurilor diastereomerice formate cu adjuvanți optic activi, de exemplu, acizi sau baze urmată de conversia înapoi la substanțele optic active. Izomerul optic dorit poate fi de asemenea sintetizat prin intermediul reacțiilor stereospecifice, începând cu stereoizomerul corespunzător al materiei prime inițiale dorite.

Este de înțeles că pentru compușii dezvăluți aici când o legătură este trasă într-un mod nestereochemic (de exemplu, în plan) atomul de care legătura este legată include toate posibilitățile stereochemice. De asemenea, este de înțeles ca atunci când o legătură este trasă într-un mod stereochemic (de exemplu, albin, albin-cuineform, întrerupt sau întrerupt-cuineform) atomul la care legătura stereochemică este legată are stereochemia astfel cum se arată, dacă nu se arată altfel. În mod corespunzător, într-un exemplu de realizare, un compus dezvăluit aici este constituit din mai mult de 50% dintr-un enantiomer anume. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvăluit aici este constituit din cel puțin 80% dintr-un enantiomer anume. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvăluit aici este constituit din cel puțin 90% dintr-un enantiomer anume. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvăluit aici este constituit din cel puțin 98% dintr-un enantiomer anume. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvăluit aici este constituit din cel puțin 99% dintr-un enantiomer anume. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvăluit aici este constituit din mai mult de 50% dintr-un diastereomer anume. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvăluit aici este constituit din cel puțin 80% dintr-un diastereomer anume. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvăluit aici este constituit din cel puțin 90% dintr-un diastereomer anume. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvăluit aici este constituit din cel puțin 98% dintr-un diastereomer anume. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvăluit aici este constituit din cel puțin 99% dintr-un diastereomer anume.

Tautomeri

Compușii descriși aici pot exista, de asemenea, ca izomeri tautomeri în anumite cazuri. Deși doar o singură structură de rezonanță delocalizată poate fi descrisă, toate aceste forme sunt contemplate în domeniul de aplicare al invenției. De exemplu, tautomeri enaminei pot exista pentru sistemele purinei, pirimidinei, imidazolului, guanidinei, amidinei și tetrazolului și toate formele lor tautomere posibile sunt în domeniul de aplicare al invenției.

Izotopi

Se înțelege de către un specialist în domeniu că această invenție include, de asemenea, orice compus revendicat care poate fi îmbogățit la oricare sau toate rapoartele izotopice ale atomilor de mai sus care apar în mod natural cu unul sau mai mulți izotopi, cum ar fi, dar fără a se limita la, deuteriu (^2H sau D). Ca un exemplu nelimitativ, o grupare $-\text{CH}_3$ poate fi înlocuită cu $-\text{CD}_3$.

Valorile specifice enumerate mai jos pentru radicali, substituenți și intervale, sunt numai pentru ilustrare; ele nu exclud alte valori definite sau alte valori în intervalele definite pentru radicali și substituenți.

Grupări protectoare

În anumite exemple de realizare, grupările protectoare includ fragmente de precursori și grupări protectoare chimice. Grupările protectoare pot fi reprezentate prin abrevierea „GP”.

„Grupare protectoare” („GP”) se referă la un fragment dintr-un compus care maschează sau alterează proprietățile unei grupări funcționale sau proprietățile compusului în ansamblu. Grupările protectoare chimice și strategiile pentru protecție/deprotecție sunt bine cunoscute în domeniu. Vezi, de exemplu, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2007; Kocienski, P.J. *Protecting Groups*, 3rd edition; Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York, 2005, în particular: Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, p. 1-48, Chapter 2, Carbonyl Protecting Groups, p. 49-118, Chapter 3, Diol Protecting Groups, p. 119-186, Chapter 4, Hydroxyl Protecting Groups, p. 187-364, Chapter 5, Thiol Protecting Groups, p. 365-392. Grupările protectoare sunt adesea utilizate pentru a masca reactivitatea anumitor grupări funcționale, pentru a ajuta la eficiența reacțiilor chimice dorite, de exemplu, efectuarea și ruperea legăturilor chimice într-un mod ordonat și planificat.

Protecția grupărilor funcționale ale unui compus modifică alte proprietăți fizice în afară de reactivitatea grupării funcționale protejate, cum ar fi polaritatea, lipofilitatea (hidrofobicitatea) și alte proprietăți care pot fi măsurate prin instrumente analitice comune. Intermediarii protejați chimic pot fi ei înșiși biologic activi sau inactivi.

În anumite exemple de realizare, grupările protectoare sunt opțional incluse pentru a preveni reacțiile secundare cu gruparea protejată în timpul procedurilor de sinteză. Selectarea grupărilor adecvate pentru a proteja, atunci când trebuie de făcut acest lucru, și natura grupării protectoare chimice „GP” este dependentă de chimia reacției de a fi protejată împotriva (de exemplu, condiții acide, bazice, oxidative, reductive sau alte condiții) și direcția dorită a sintezei. GP nu trebuie să fie, și în general nu sunt, aceleași dacă compusul este substituit cu mai multe GP. În general, GP va fi utilizată pentru a proteja grupări funcționale, cum ar fi carboxil, hidroxil, tio sau amino și pentru a preveni astfel reacțiile secundare sau pentru a facilita altfel randamentul sintetic. Ordinea de deprotecție pentru a obține grupări deprotecate libere depinde de direcția dorită a sintezei și de condițiile de reacție care urmează să fie întâlnite și pot să apară în orice ordine determinată de specialistul în domeniu.

Săruri și hidrați

Exemplele de săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor descriși aici includ săruri derivate dintr-o bază corespunzătoare, cum ar fi un metal alcalin (de exemplu, sodiu), un metal alcalino-pământos (de exemplu, magneziu), amoniu și NX_4^+ (în care X este alchil C_1 - C_4). Sărurile acceptabile farmaceutic ale unui atom de azot sau a unei grupări amino includ de exemplu săruri ale acizilor carboxilici organici, cum ar fi acizii acetic, benzoic, lactic, fumaric, tartric, maleic, malonic, malic, izetionic, lactobionic și succinic; acizilor sulfonici organici, cum ar fi acizii metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic și p-toluensulfonic; și acizilor anorganici, cum ar fi acizii clorhidric, bromhidric, sulfuric, fosforic și sulfamic. Sărurile acceptabile farmaceutic ale unui compus al unei grupări hidroxi includ anionul compusului menționat în combinație cu un cation adecvat, cum ar fi Na^+ și NX_4^+ (în care fiecare X este selectat independent dintre H sau o grupare alchil C_1 - C_4).

Pentru utilizare terapeutică, sărurile ingredientelor active ale compușilor descrise aici vor fi în mod tipic acceptabile farmaceutic, adică, ele vor fi săruri derivate dintr-un acid sau o bază acceptabilă fiziologic. Cu toate acestea, sărurile acizilor sau bazelor care nu sunt acceptabile farmaceutic pot fi de asemenea utilizate, de exemplu, în obținerea sau purificarea unui compus cu Formula IV, (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau a unui stereoisomer, sau unui amestec de stereoisomeri, sau unui alt compus descris aici. Toate sărurile, fie că sunt sau nu derivate dintr-un acid sau bază acceptabilă fiziologic, sunt în domeniul de aplicare al prezentei invenții.

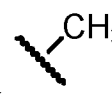
Sărurile metalice sunt de obicei obținute prin reacția hidroxidului de metal cu un compus descris aici. Exemplele de săruri metalice care sunt obținute în acest mod sunt săruri care conțin Li^+ , Na^+ și K^+ . O sare de metal mai puțin solubilă poate fi precipitată din soluția de sare mai solubilă prin adăugarea compusului metalic adecvat.

În plus, sărurile pot fi formate din adiția acidă a anumitor acizi organici și anorganici, de exemplu, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 sau acizi sulfonici organici, la centrul de bază, cum ar fi aminele. În final, trebuie să se înțeleagă că compozițiile din prezenta invenție conțin compușii descriși aici în forma lor ne-ionizată, precum și amfoteră, și combinațiile cu cantitățile stoichiometrice de apă ca în hidrați.

Exemple de realizare

În anumite exemple de realizare, Z^{2a} este hidrogen, halogen sau metil. În unele exemple de realizare, Z^{2a} este:



In alte exemple de realizare, Z^{2a} este  sau  (adică, hidrogen sau metil).

In alte exemple de realizare, Z^{2a} este .

În încă mai multe exemple de realizare, Z^{2a} este  (adică, metil).

5 In unele exemple de realizare, R^3 , R^4 și R^5 sunt fiecare H.

In anumite exemple de realizare,  este carbociclikenă C_3-C_5 , care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV (cum ar fi IVa-IVh) prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbociclikenă C_3-C_5 menționată este opțional substituită cu alchil C_1-C_4 sau haloalchil C_1-C_3 .

10 In anumite exemple de realizare,  este carbociclikenă C_3-C_6 , care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbociclikenă C_3-C_6 menționată este opțional substituită cu metil, etil sau trifluorometil. În unele exemple de realizare,  este carbociclikenă C_3-C_6 , care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) prin doi atomi de carbon adiacenți.

15 In anumite exemple de realizare,  este cicloalchil C_3-C_6 , care este legat la L și la restul compusului cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) prin doi atomi de carbon adiacenți, în care cicloalchilul C_3-C_6 menționat este opțional substituit cu metil, etil sau trifluorometil. În unele exemple de realizare,  este cicloalchil C_3-C_6 , care este legat la L și la restul compusului cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) prin doi atomi de carbon adiacenți.

In anumite exemple de realizare,  este ciclopropil opțional substituit cu metil sau trifluorometil.

20 In anumite exemple de realizare,  este carbociclikenă biciclică de legătură în punte C_6-C_8 sau carbociclikenă biciclică de legătură în punte condensată C_6-C_8 , care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) prin intermediul a doi atomi de carbon adiacenți.

25 In anumite exemple de realizare,  este cicloalchil biciclic de legătură în punte C_6-C_8 sau cicloalchil biciclic de legătură în punte condensat C_6-C_8 , care este legat la L și la restul compusului cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) prin intermediul a doi atomi de carbon adiacenți.

In anumite exemple de realizare, J este alchil C_1-C_3 . In anumite exemple de realizare, J este metil sau etil.

În unele exemple de realizare, L este alchilenă C_3-C_6 , substituită cu 1-4 halogeni.

30 În unele exemple de realizare, L este alchilenă C_5 , substituită cu doi halogeni. În unele exemple de realizare, halogenii L sunt fiecare fluoro.

In alte exemple de realizare, Q este  (adică, t-butil). In unele exemple de realizare, Q este t-butil sau carbociclic C_{5-6} .

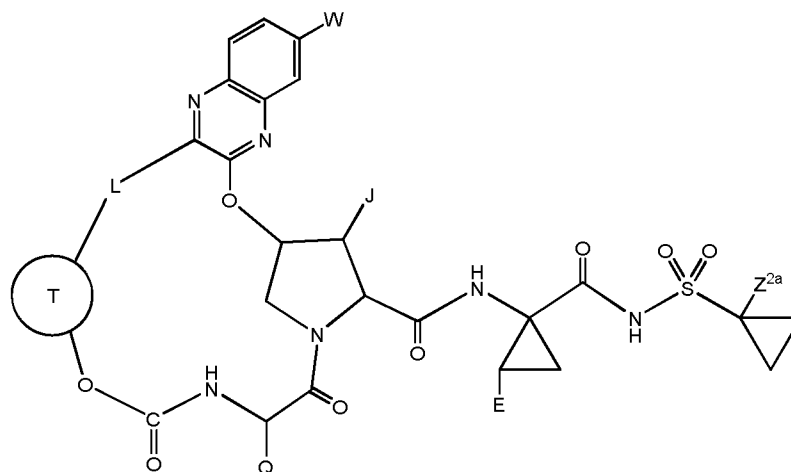
In anumite exemple de realizare, E este alchil C_1-C_3 opțional substituit cu 1-3 atomi de halogen.

In anumite exemple de realizare, fiecare W este în mod independent halogen sau alcoxi C_1-C_4 .

35 Intr-un exemplu de realizare specific, J este metil sau etil; E este substituit cu 1-2 atomi de halogen; L este substituit cu 1-2 atomi de halogen, iar T este nesubstituit.

Intr-un alt exemplu de realizare, J este metil sau etil; E este haloalchil C_1-C_3 ; L este C_5 -alchil sau C_5 -alchenil.

Intr-un alt exemplu de realizare, invenția prevede un compus cu Formula (IV):



(IV),

sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- 5 J este alchil C₁-C₄ sau carbocicilil C₃-C₆, în care alchil C₁-C₄ sau carbocicilil C₃-C₆ este opțional substituit cu halogen, -OH, aril sau ciano;

(T) este carbocicililenă C₃-C₅ care este legată la L și la restul compusului prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbocicililena C₃-C₅ menționată este opțional substituită cu alchil C₁-C₄, haloalchil C₁-C₃, halogen, -OH sau ciană, sau (T) este carbocicililenă biciclică C₅-C₈ care este legată la L și la restul

- 10 compusului prin doi atomi de carbon adiacenți, sau (T) este carbocicililenă C₃-C₆ care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbocicililena C₃-C₆ menționată este opțional substituit cu alchil C₁-C₄ sau haloalchil C₁-C₃;

L este alchilenă C₃-C₆, alchenilenă C₃-C₆ sau -(CH₂)₃-ciclopropilenă-, opțional substituită cu 1-4 halogeni, -OH sau ciano;

- 15 Q este alchil C₂-C₄ sau carbocicilil C₃-C₆ opțional substituit cu alchil C₁-C₃, halogen, -OH sau ciano;
E este alchil C₁-C₃ sau alchenil C₂-C₃, opțional substituit cu alchil C₁-C₃, halogen, -OH sau ciano;
W este H, -OH, -O(C₁-C₃)alchil, -O (C₁-C₃)haloalchil, halogen sau ciano; și Z^{2a} este H sau alchil C₁-C₃, halogen, -OH sau ciano.

- 20 Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), J este alchil C₁-C₃.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), J este metil sau etil.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), (T) este carbocicililenă C₃-C₆ care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbocicililena C₃-C₆ menționată este opțional substituită cu alchil C₁-C₄ sau haloalchil C₁-C₃.

- 25 Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), (T) este carbocicililenă C₃-C₆ care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbocicililena C₃-C₆ menționată este opțional substituită cu metil, etil sau trifluorometil.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), este ciclopropilenă.

- 30 Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), (T) este carbocicililenă biciclică de legătură în punte C₆-C₈ sau carbocicililenă biciclică condensată C₆-C₈ care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), L este alchilenă C₃-C₆, substituită cu 1-4 halogeni. Intr-un alt exemplu de realizare cu Formula (IV), L este alchilenă C₅, substituită cu doi halogeni. În unele exemple de realizare, halogenii sunt fiecare fluoro.

- 35 Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), L este alchilenă C₃-C₆.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), L este alchilenă C₅.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), Q este t-butil sau carbocicilil C₅-C₆.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), Q este t-butil.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), E este alchil C₁-C₃ opțional substituit cu 1-3 atomi de halogen.

Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), E este difluorometil.

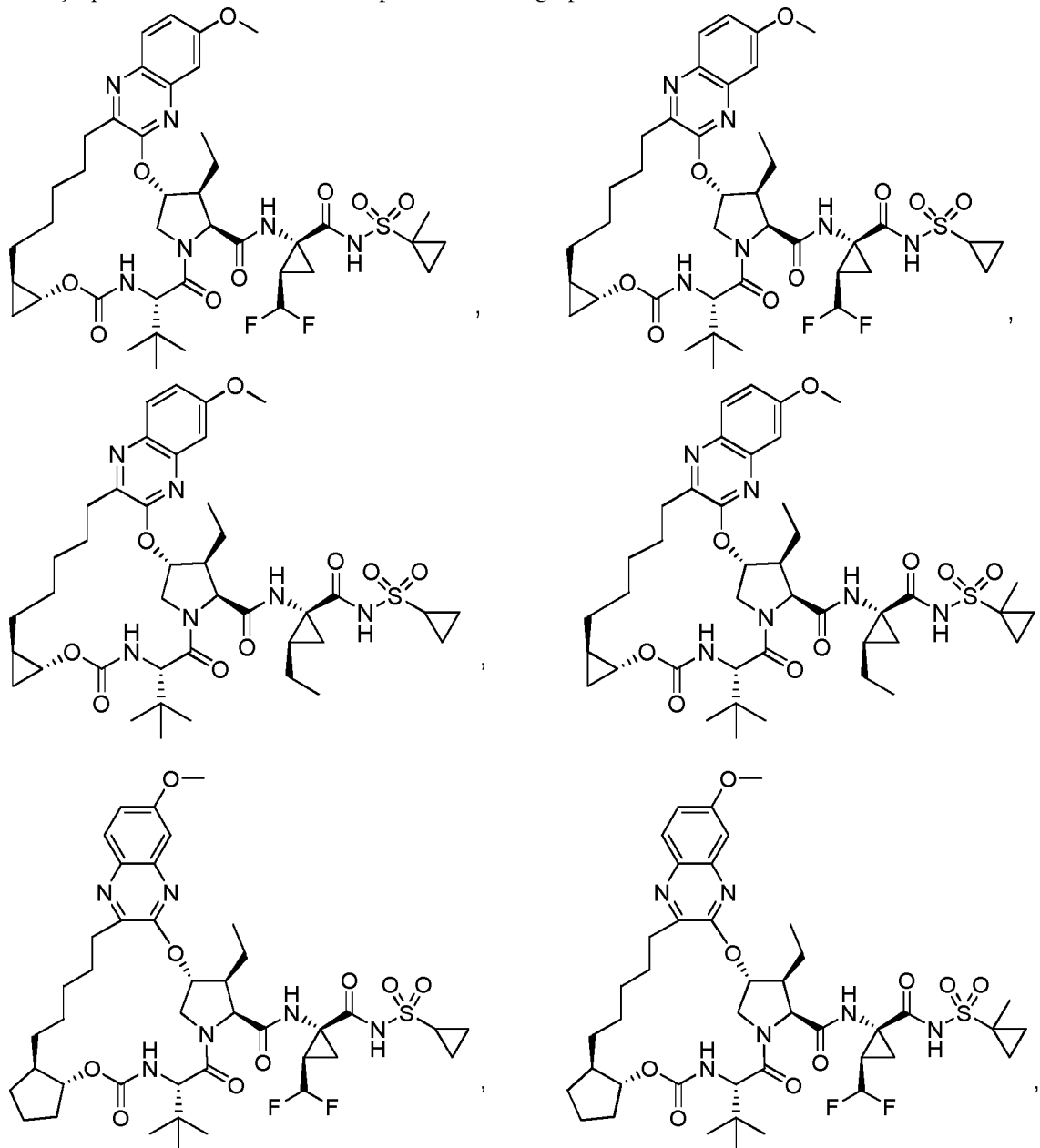
Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), W este hidrogen, $-O(C_1-C_3)$ alchil, halogen sau ciano.

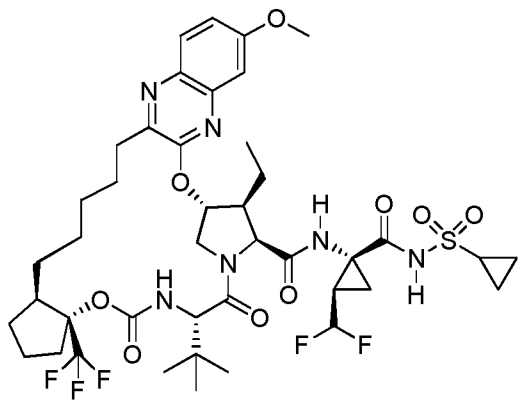
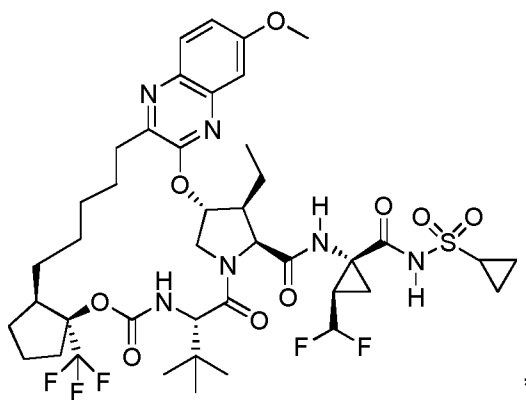
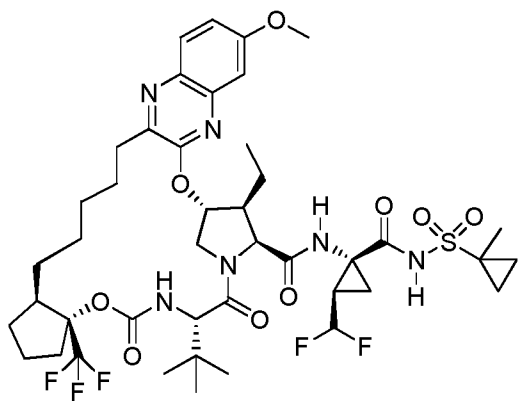
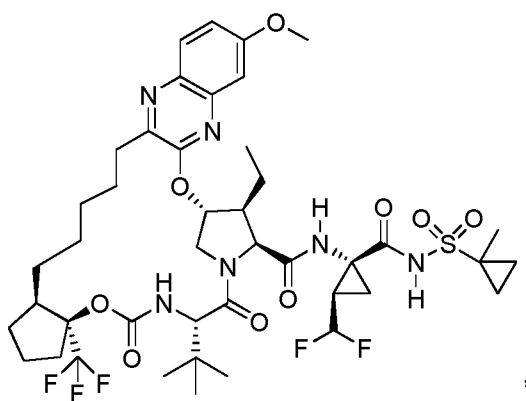
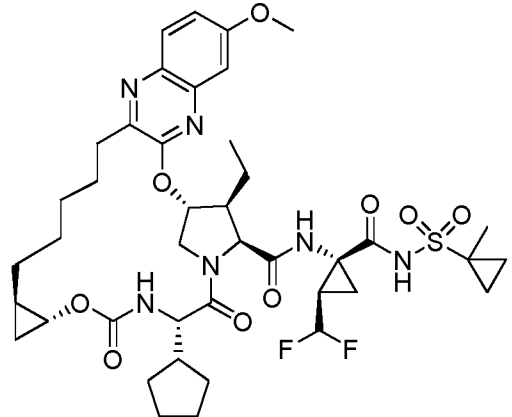
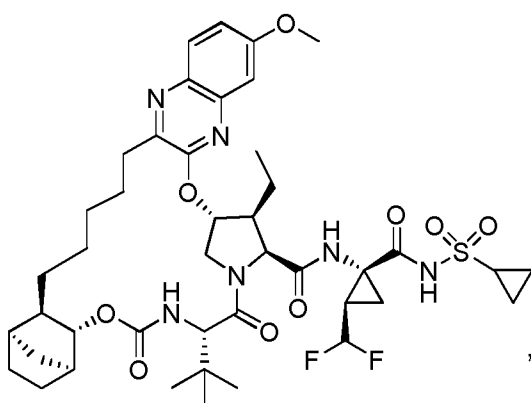
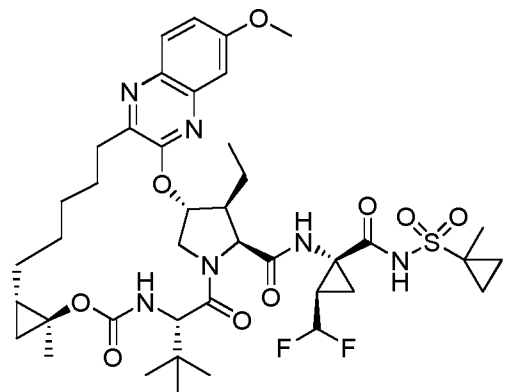
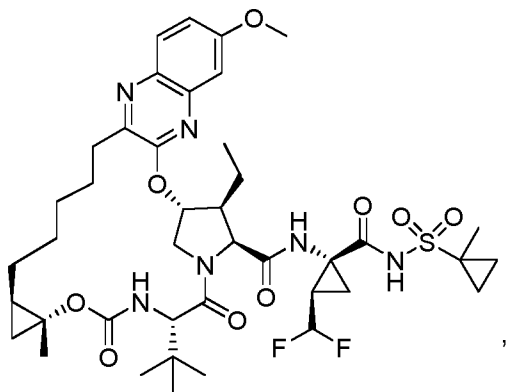
Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), W este metoxi.

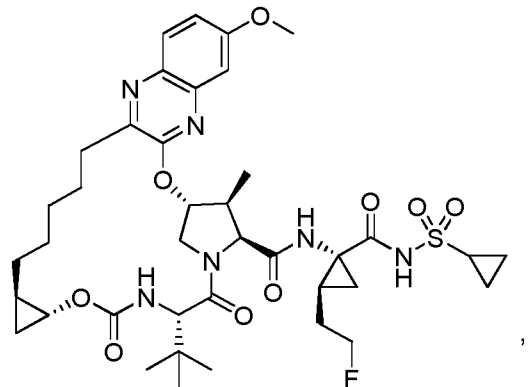
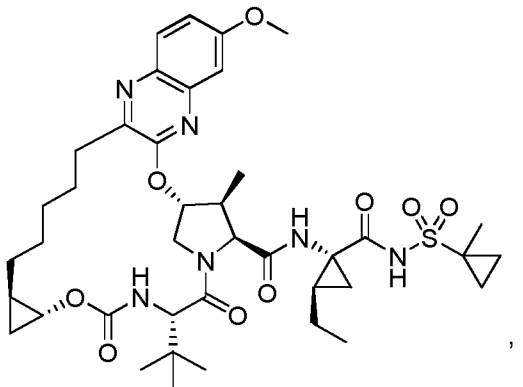
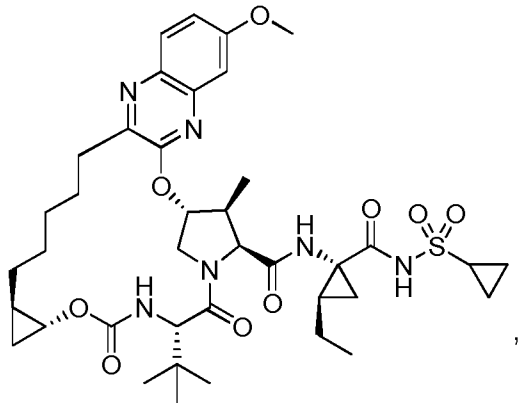
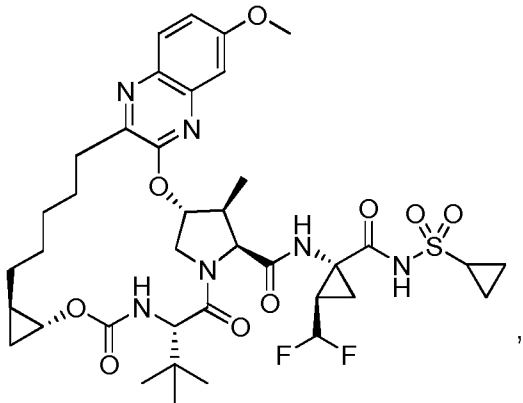
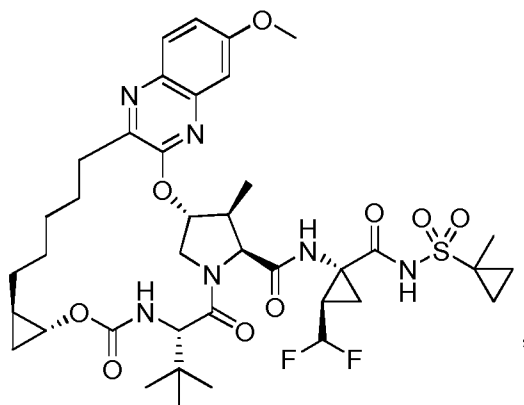
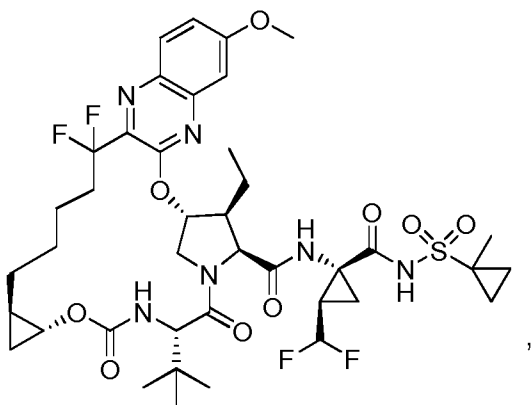
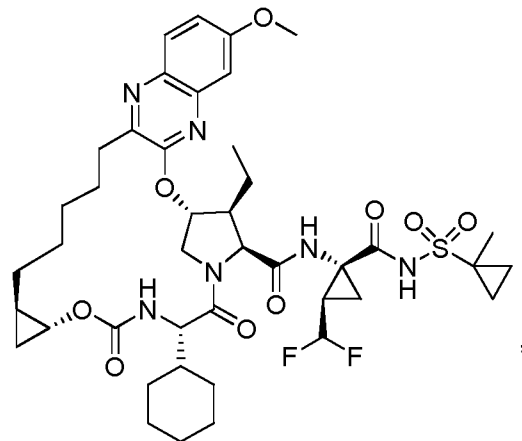
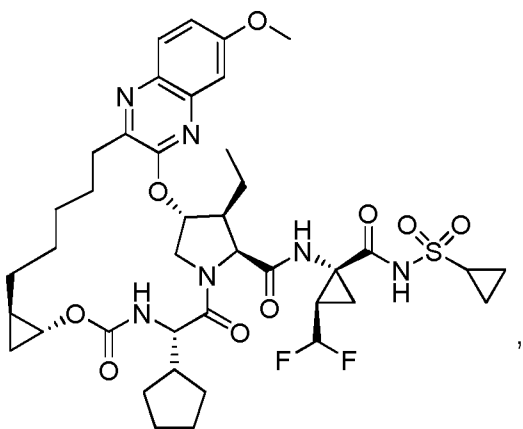
5 Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), Z^{2a} este hidrogen sau metil.

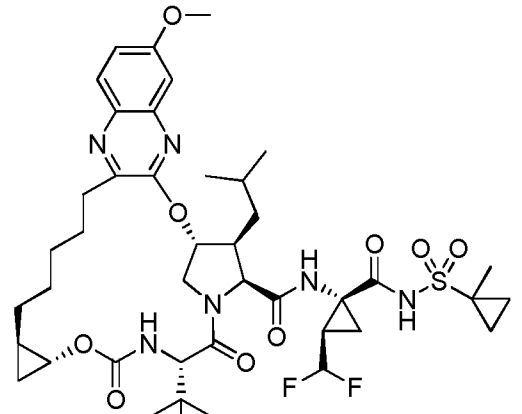
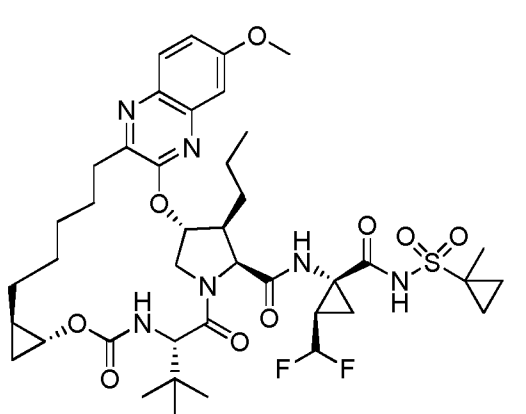
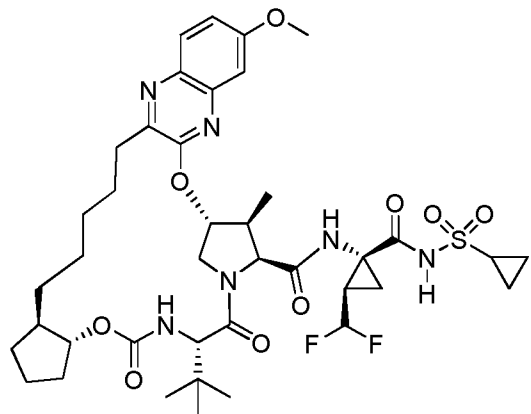
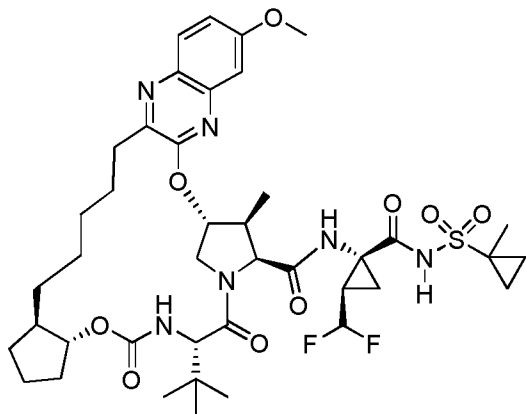
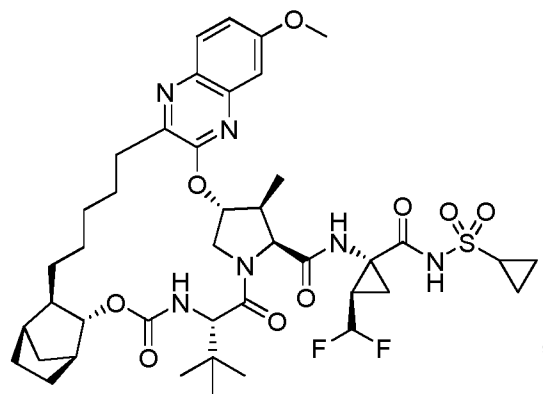
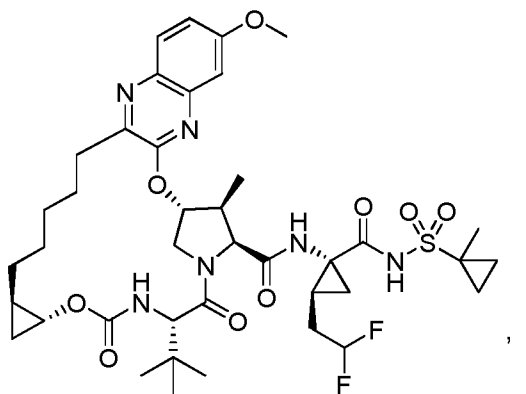
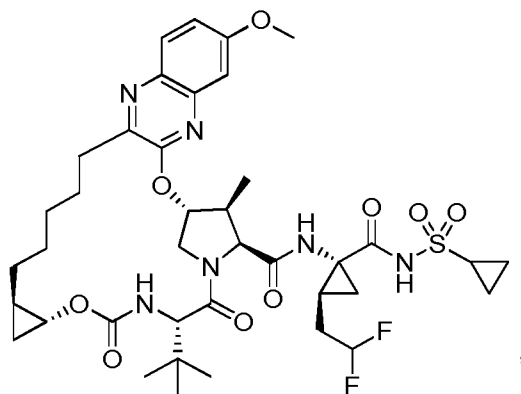
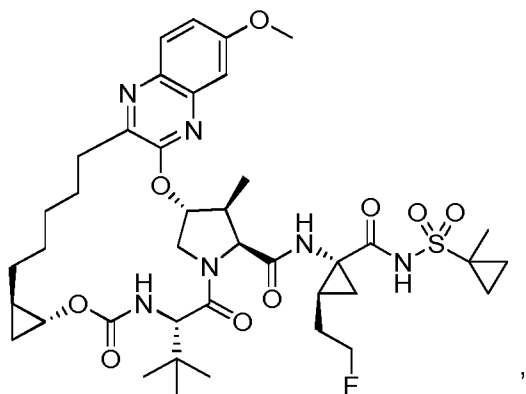
Intr-un exemplu de realizare suplimentar cu Formula (IV), Z^{2a} este metil.

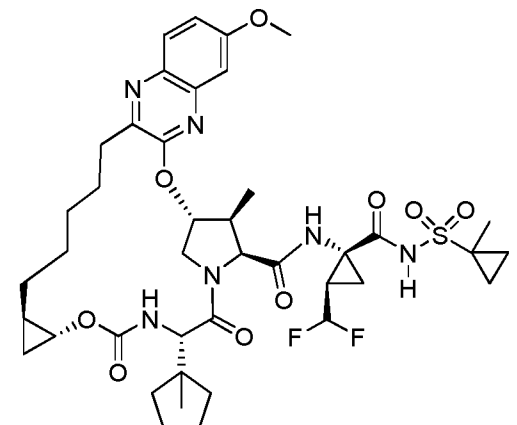
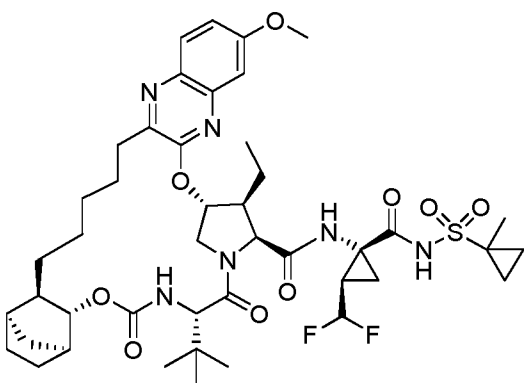
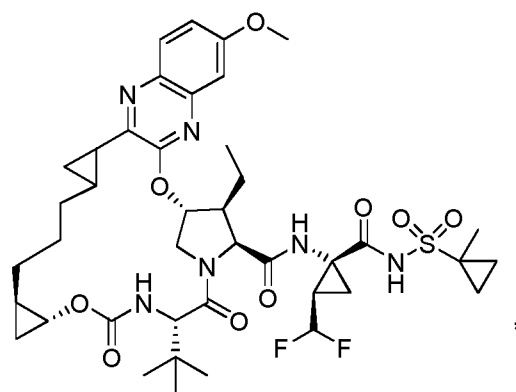
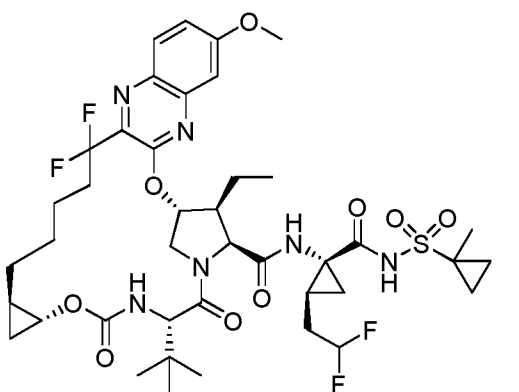
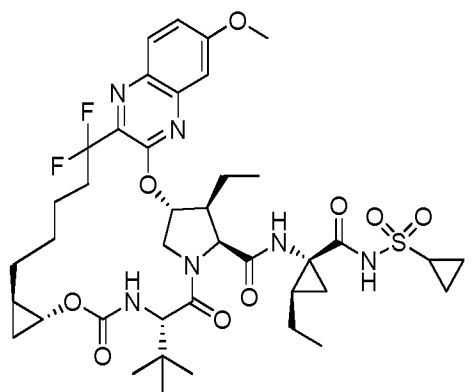
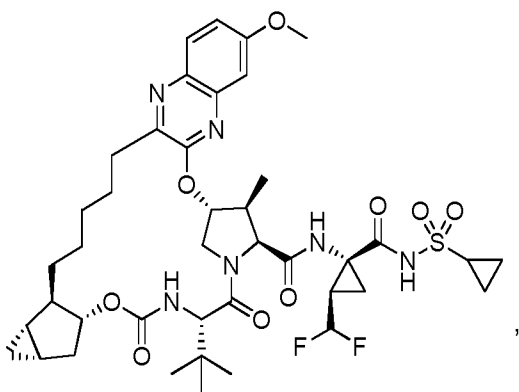
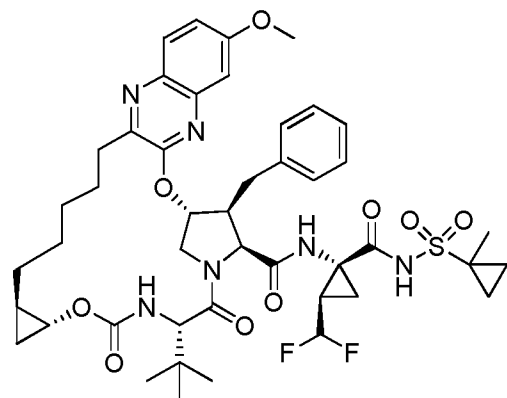
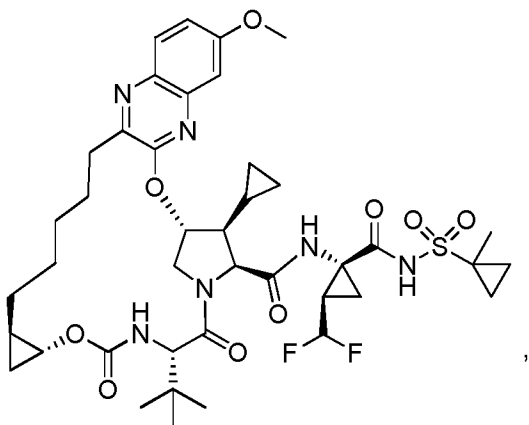
Invenția prevede în continuare un compus selectat din grupul constând din:

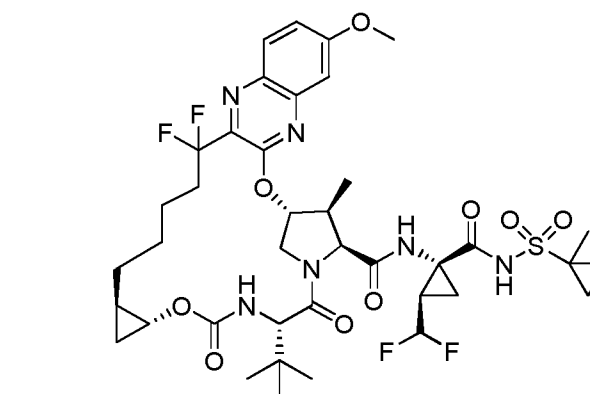
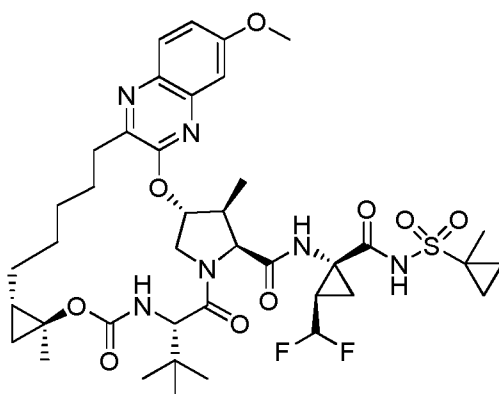
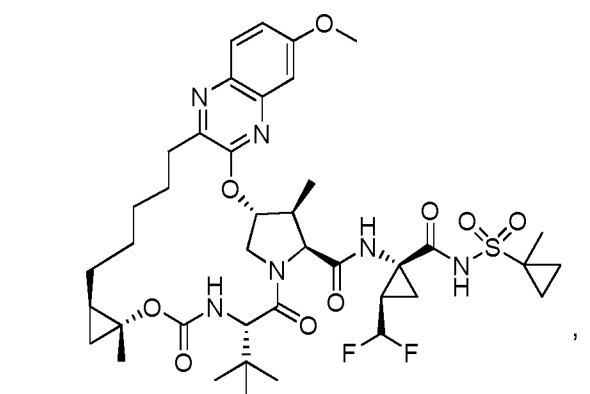
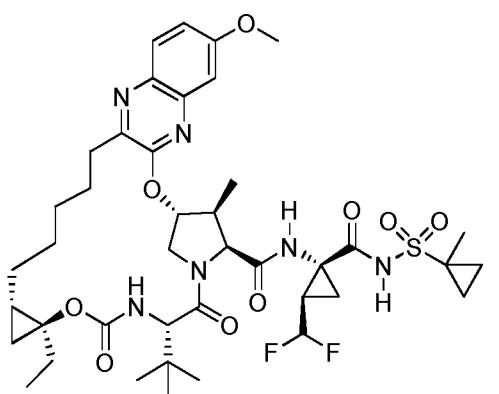
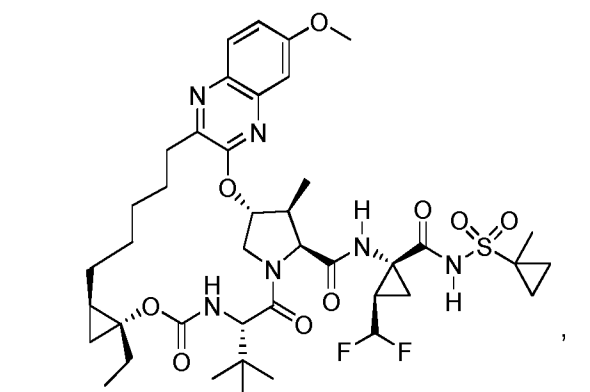
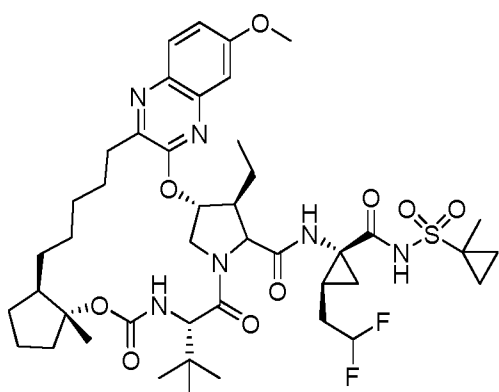
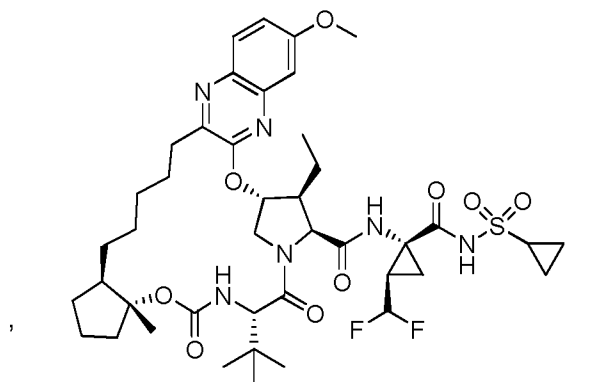
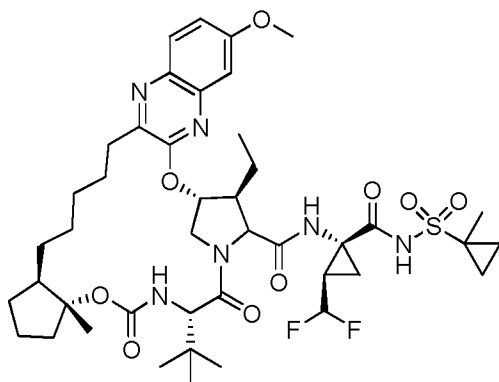


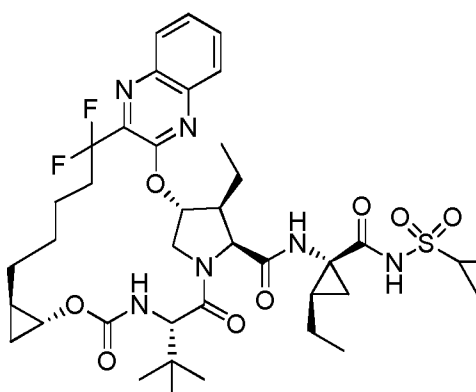
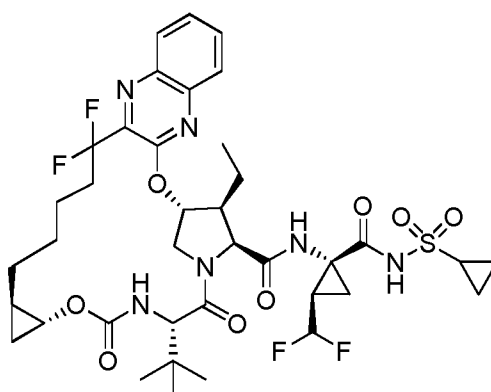
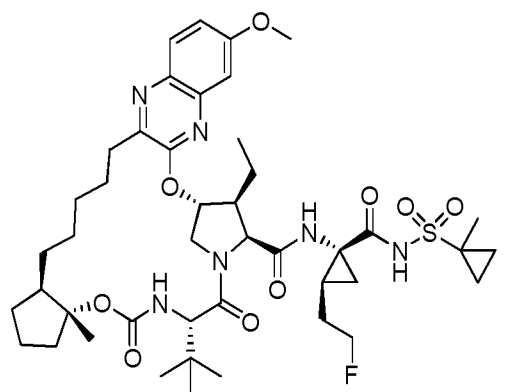
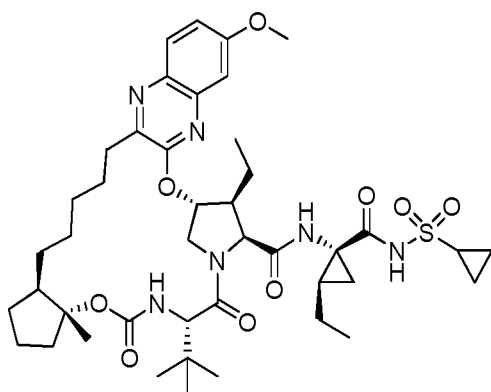
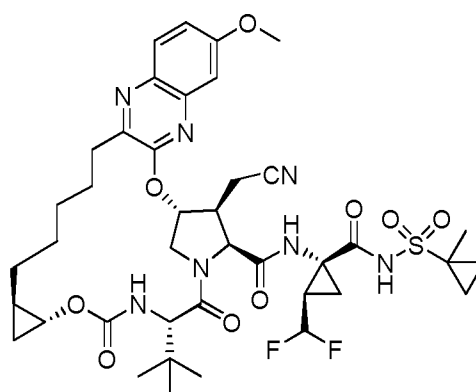
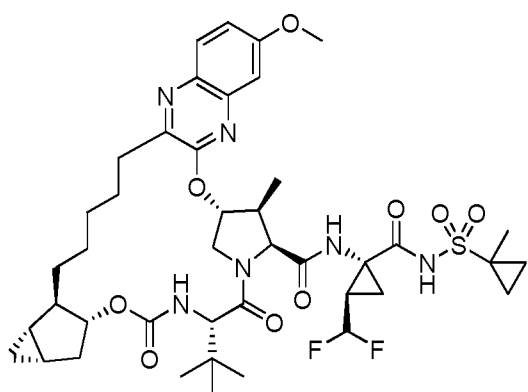
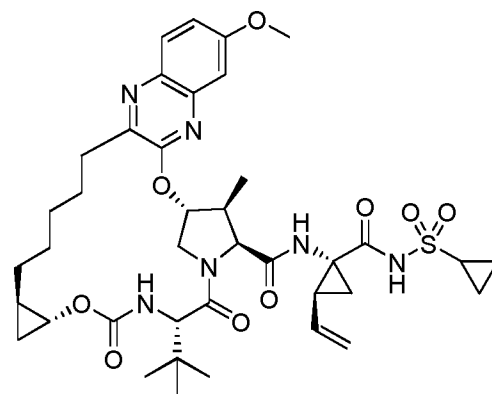
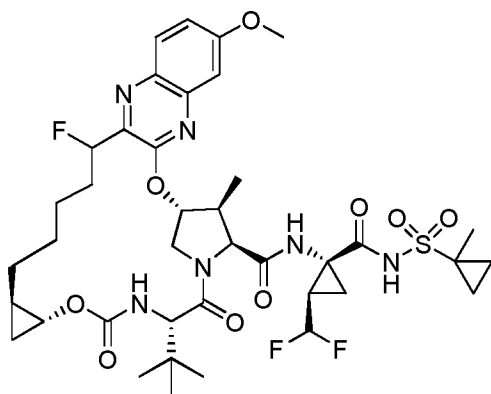


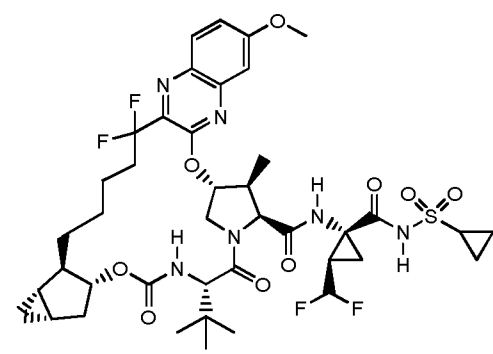
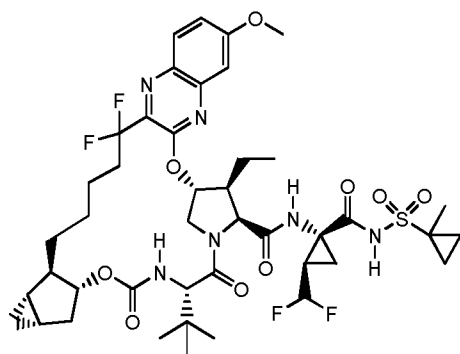
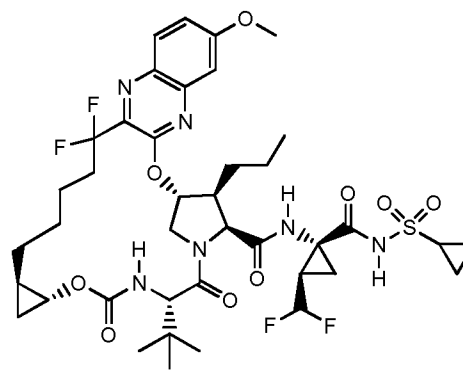
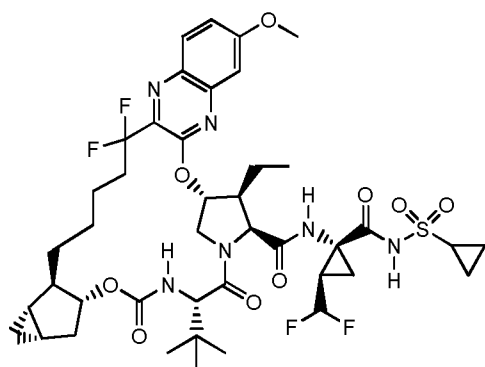
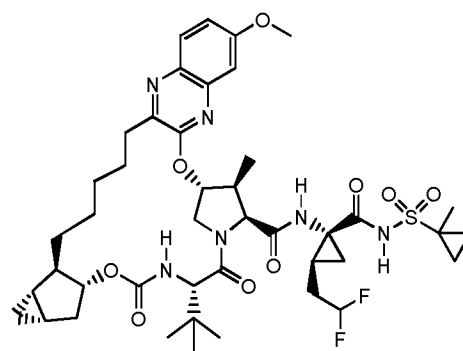
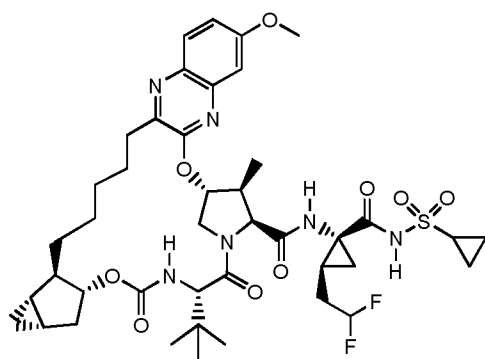
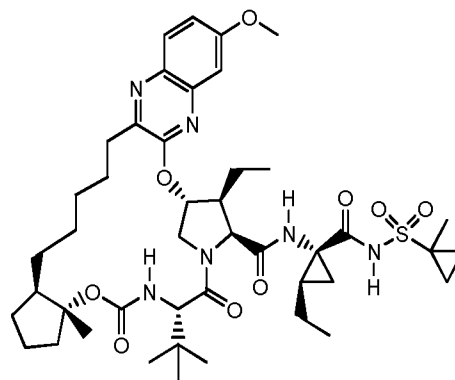
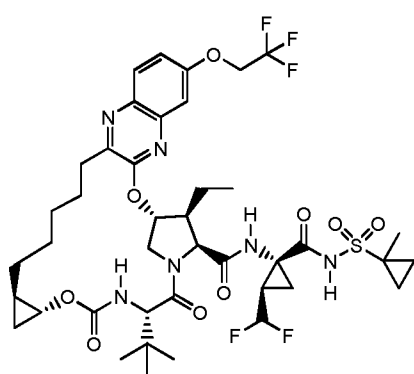


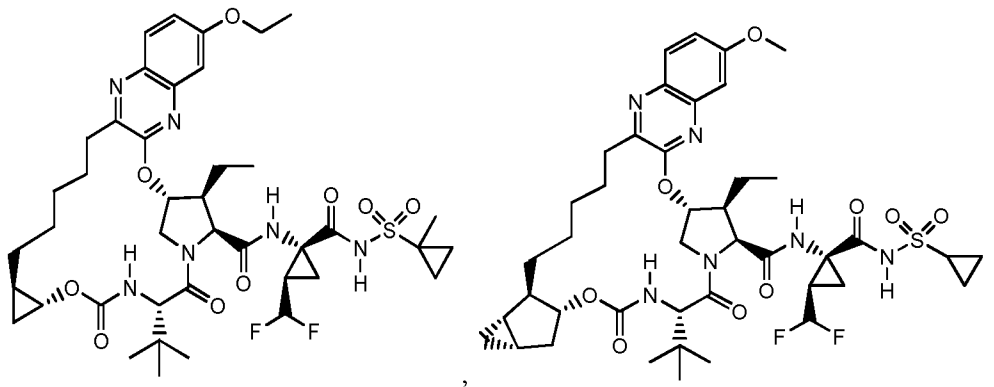
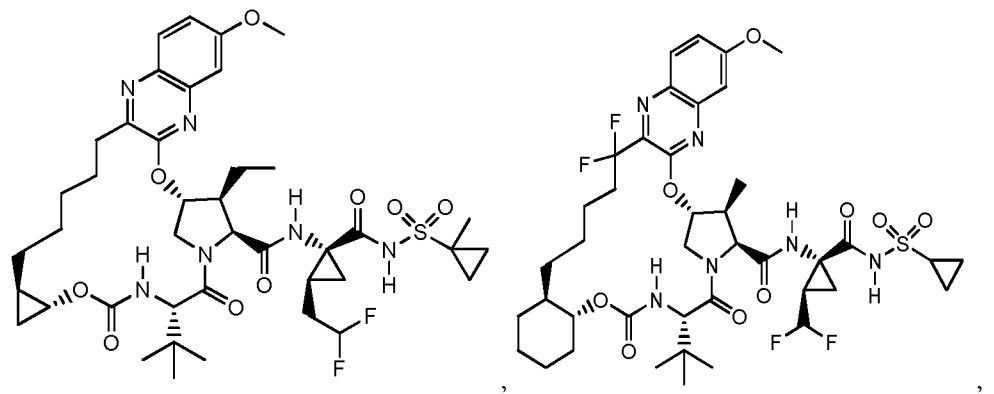
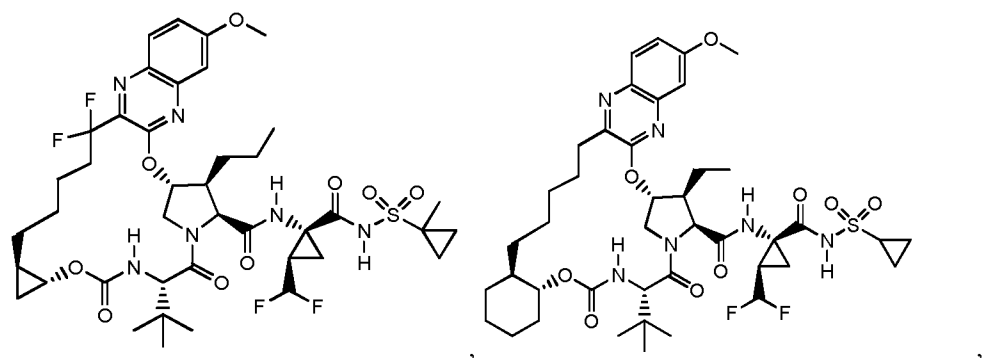
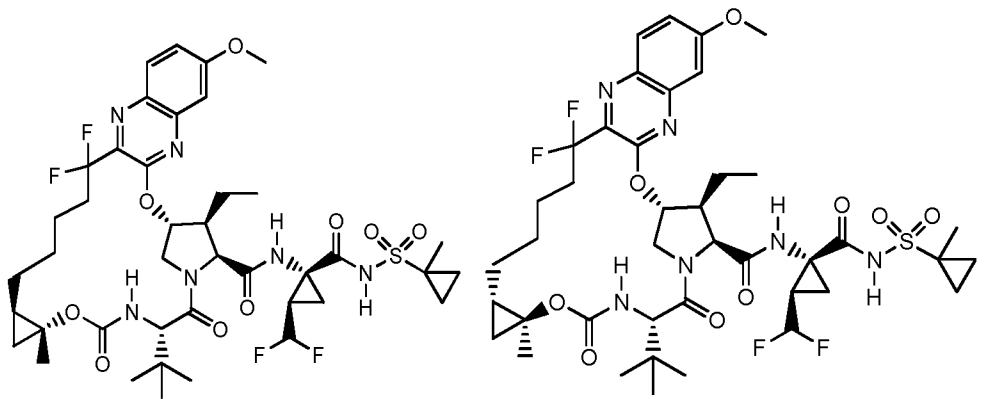


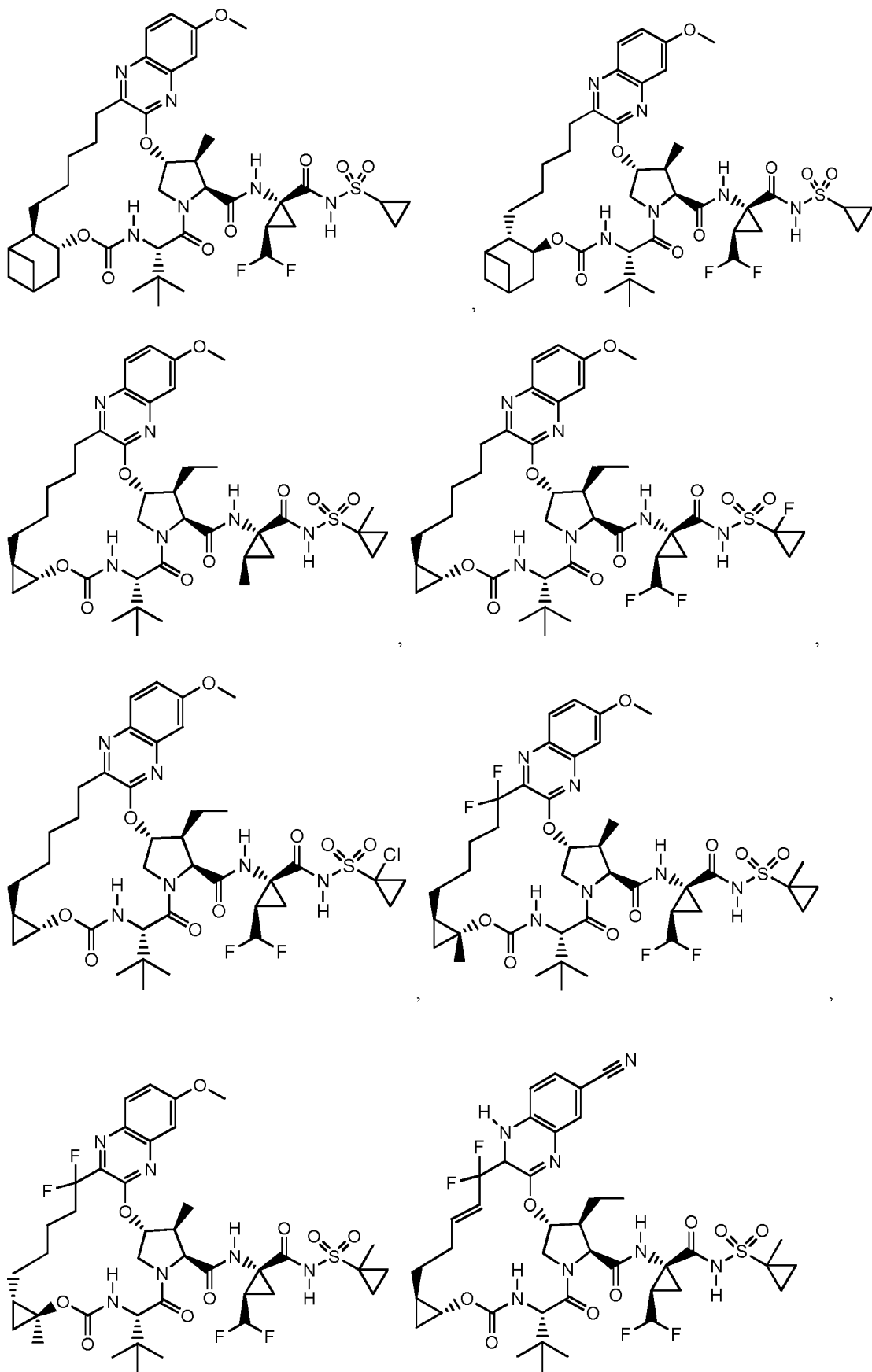


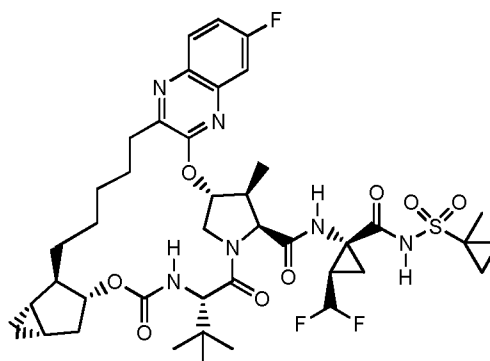
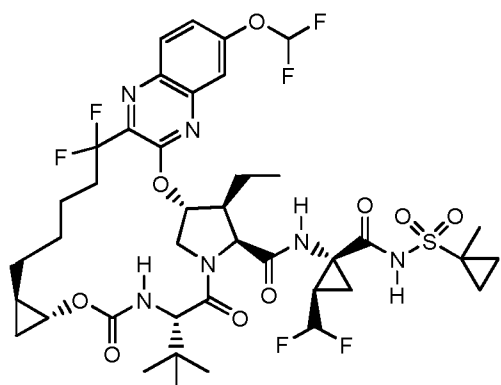
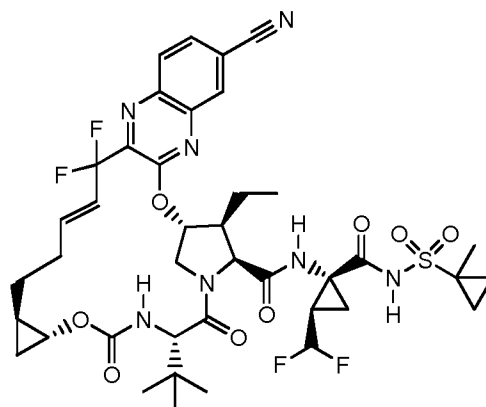
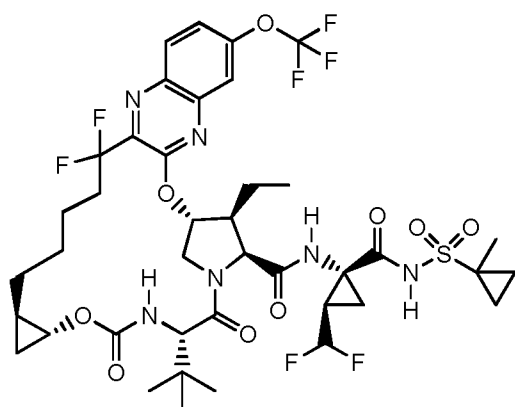
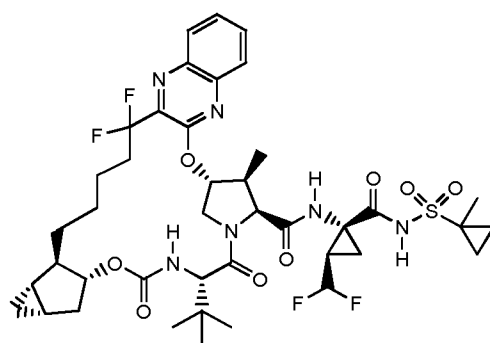
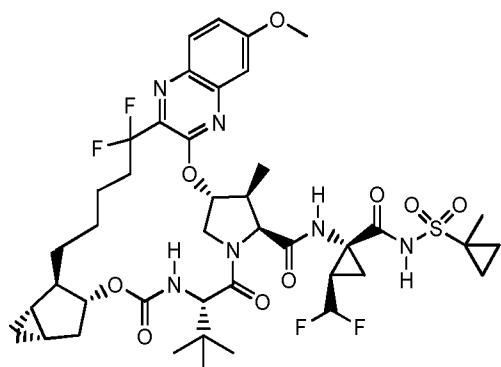
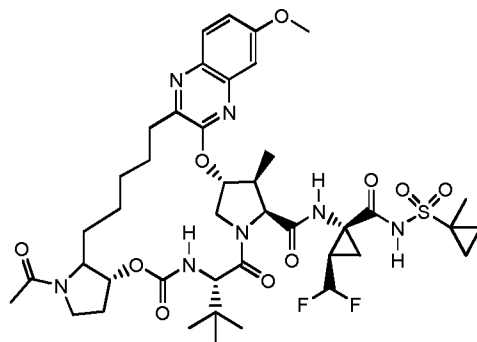
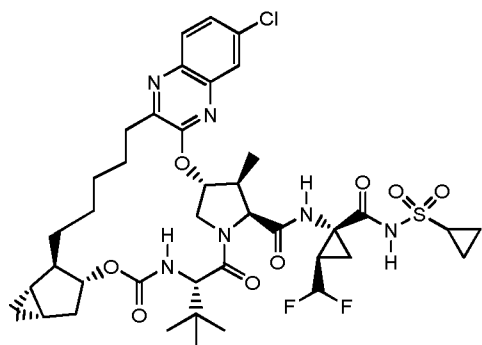


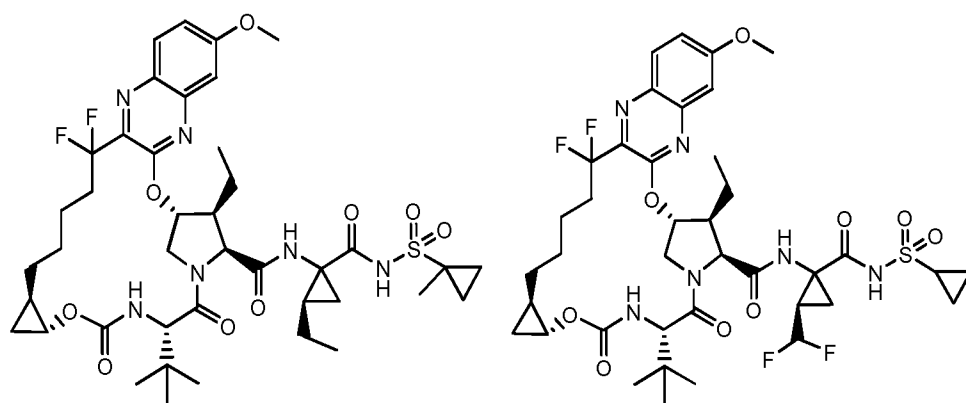
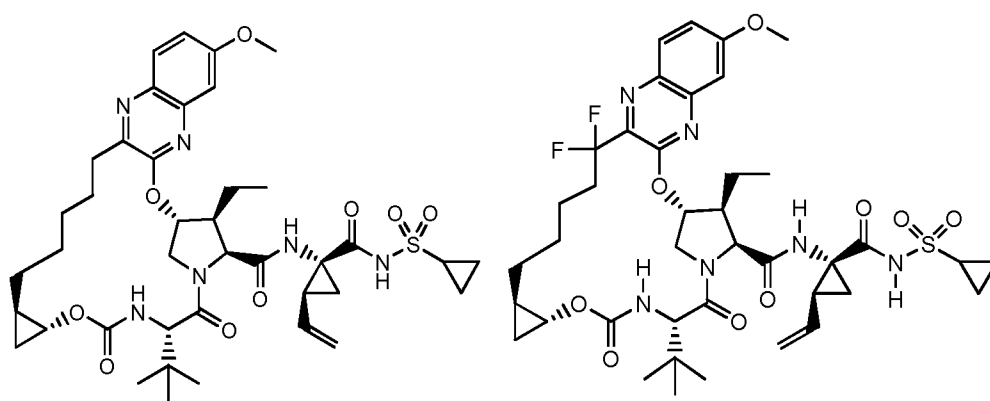
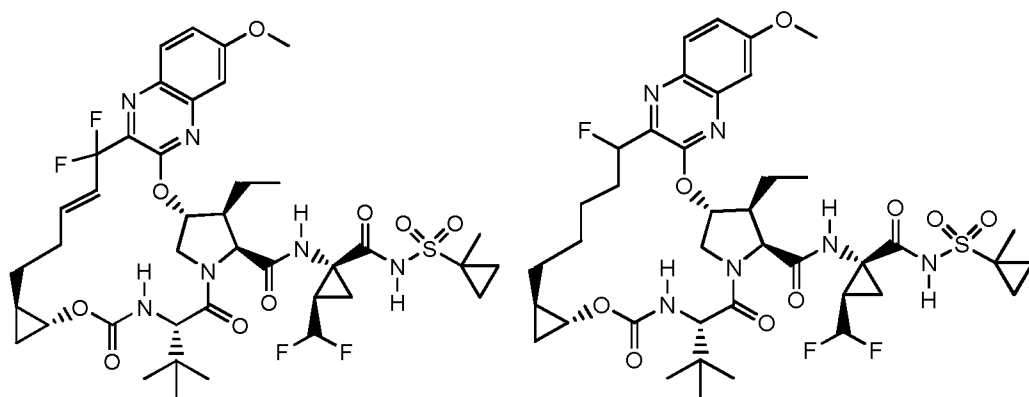
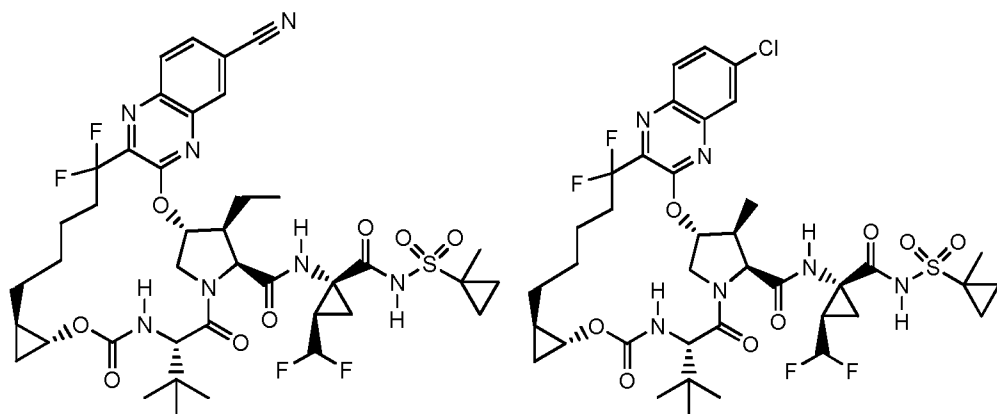


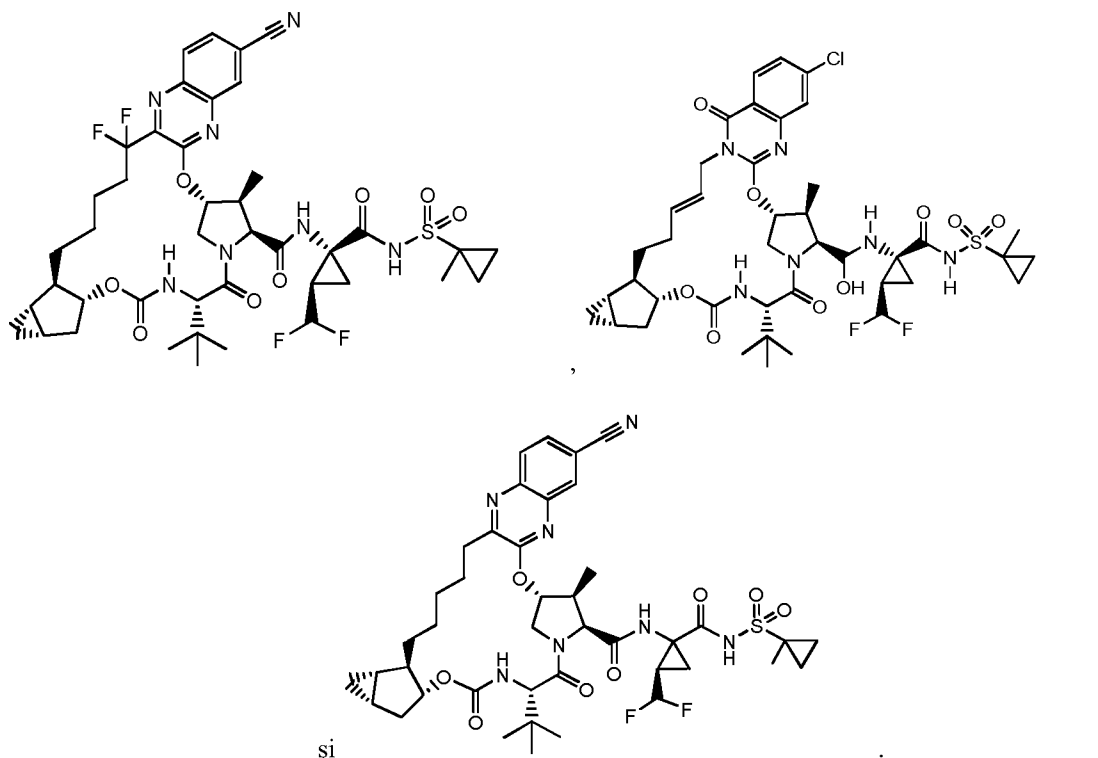






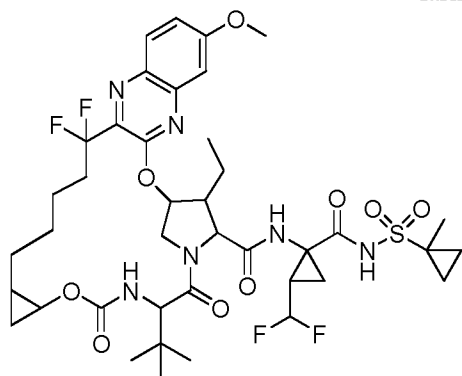






și

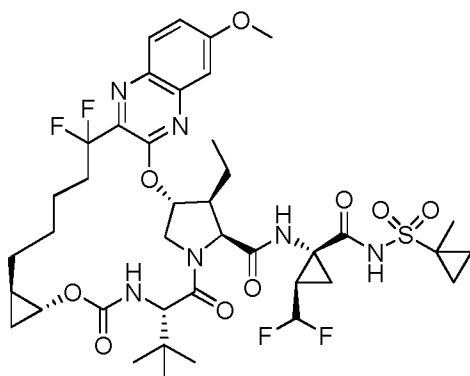
Intr-un exemplu de realizare, invenția prevede un compus cu Formula IVa sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



5

(IVa).

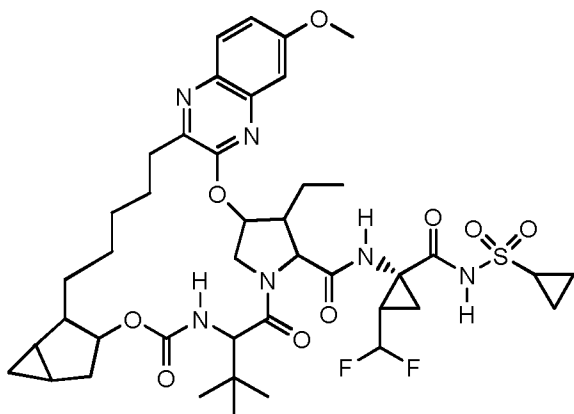
Intr-un exemplu de realizare, invenția prevede un compus cu Formula IVb sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



(IVb).

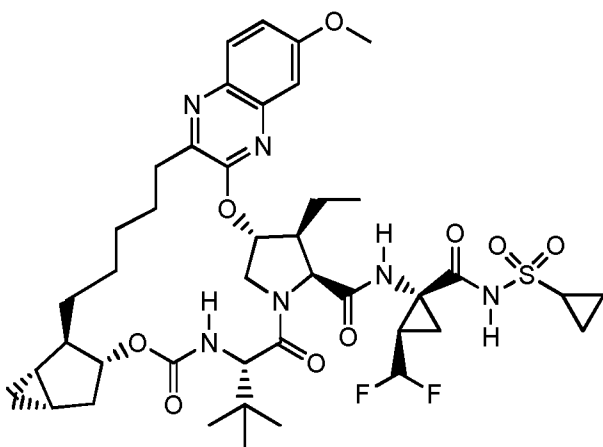
10

Intr-un exemplu de realizare, invenția prevede un compus cu Formula IVc sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



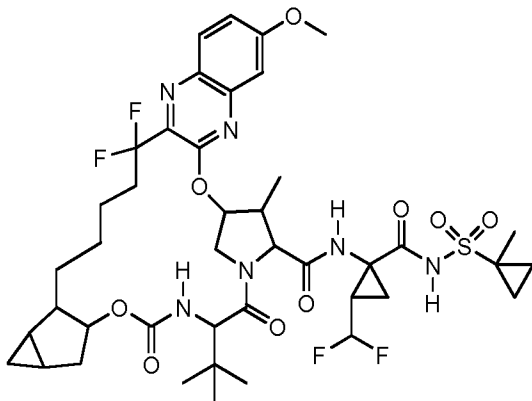
(IVc).

Intr-un exemplu de realizare, invenția prevede un compus cu Formula IVd sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



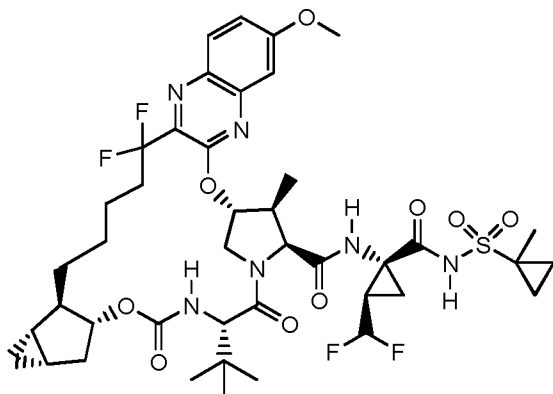
(IVd).

- 5 Intr-un exemplu de realizare, invenția prevede un compus cu Formula IVe, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



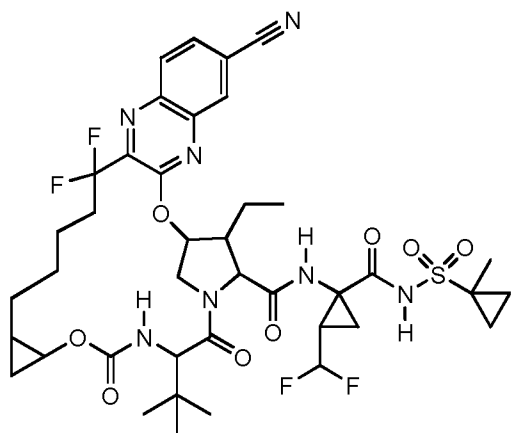
(IVe).

Intr-un exemplu de realizare, invenția prevede un compus cu Formula IVf sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



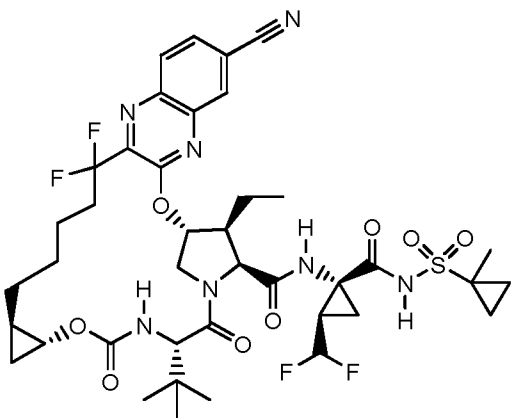
(IVf).

Intr-un exemplu de realizare, invenția prevede un compus cu Formula IVg sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



(IVg).

5 Intr-un exemplu de realizare, invenția prevede un compus cu Formula IVh sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



(IVh)

10 Intr-un exemplu de realizare, invenția prevede un compus cu oricare dintre Formulele IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg sau IVh sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Metode de tratament

15 Un exemplu de realizare prevede o metodă pentru tratarea unei infecții virale *Flaviviridae* (de exemplu, o infecție virală VHC) la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, un mamifer, cum ar fi un om). Metoda include administrarea unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau a unui stereoisomer, sau unui amestec de stereoisomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, la pacient.

Un exemplu de realizare prevede o metodă pentru inhibarea proliferării virusului VHC, tratarea infecției VHC sau întârzierea debutului simptomelor VHC la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, un mamifer, cum ar fi un om). Metoda include administrarea unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare

dintre IVa-IVh) sau a unui stereoizomer, sau unui amestec de stereoizomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, la pacient.

Un exemplu de realizare prevede un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru
5 utilizare în terapia medicală (de exemplu, pentru utilizarea în tratarea unei infecții virale *Flaviviridae* (de exemplu, o infecție virală VHC) sau proliferarea virusului VHC sau întârzierea debutului simptomelor VHC la un pacient (de exemplu, un mamifer, cum ar fi un om)).

Un exemplu de realizare prevede un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru
10 utilizare în fabricarea unui medicament pentru tratarea unei infecții virale *Flaviviridae* (de exemplu, o infecție virală VHC) sau proliferarea virusului VHC sau întârzierea debutului simptomelor VHC la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, mamifer, cum ar fi un om).

Un exemplu de realizare prevede un compus de Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru
15 utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al proliferării unui virus *Flaviviridae*, unui virus VHC sau pentru utilizare în tratamentul terapeutic al întârzierii debutului simptomelor VHC.

Un exemplu de realizare prevede un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru
20 utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții cu virusul *Flaviviridae* (de exemplu, o infecție cu virusul VHC).

Un exemplu de realizare prevede utilizarea unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau unui stereoizomer, sau unui amestec de stereoizomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru o infecție cu virusul *Flaviviridae* (de exemplu, o
25 infecție cu virusul VHC) la un mamifer (de exemplu, un om).

În anumite exemple de realizare, invenția prevede o metodă de tratament al infecției cronice cu hepatita C. Metoda include administrarea la un pacient care necesită aceasta a unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau unui stereoizomer, sau unui amestec de stereoizomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

În anumite exemple de realizare, invenția prevede o metodă de tratament al infecției cu virusul hepatitei C la pacienți netratați anterior. Metoda include administrarea la un pacient netratat anterior a unui compus
30 cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau unui stereoizomer, sau unui amestec de stereoizomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

În anumite exemple de realizare, invenția prevede o metodă de tratament al infecției cu virusul hepatitei C la pacienți tratați anterior. Metoda include administrarea la un pacient tratat anterior a unui compus cu
35 Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau unui stereoizomer, sau unui amestec de stereoizomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

În anumite exemple de realizare, invenția prevede o metodă de tratament al infecției cu virusul hepatitei C la un pacient interferon-ineligibil sau intolerant la interferon. Metoda include administrarea la pacient a
40 unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau unui stereoizomer, sau unui amestec de stereoizomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

În anumite exemple de realizare, metodele de tratament descrise aici includ administrarea la pacient a compusului cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau a unui stereoizomer, sau unui amestec de stereoizomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, pentru o perioadă determinată de timp. În
45 unele exemple de realizare, perioada determinată de timp este de 4 săptămâni, 6 săptămâni, 8 săptămâni, 10 săptămâni sau 12 săptămâni. În alte exemple de realizare, perioada determinată de timp nu este mai mult de 12 săptămâni.

În unele exemple de realizare, compusul este administrat timp de aproximativ 12 săptămâni. În alte exemple de realizare, compusul este administrat timp de aproximativ 12 săptămâni sau mai puțin, timp de
50 aproximativ 10 săptămâni sau mai puțin, timp de aproximativ 8 săptămâni sau mai puțin, timp de aproximativ 6 săptămâni sau mai puțin sau timp de aproximativ 4 săptămâni sau mai puțin.

Compusul poate fi administrat o dată pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, de două ori pe săptămână, de trei ori pe săptămână, de patru ori pe săptămână sau de cinci ori pe săptămână.

În anumite exemple de realizare, metodele de tratament descrise aici includ administrarea unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau a unui stereoizomer, sau unui amestec de
55 stereoizomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, la un pacient infectat cu genotipul VHC (GT) 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 (adică, o metodă pentru tratarea unei infecții cu VHC GT 1, 2, 3, 4, 5 sau 6).

Un exemplu de realizare prevede o metodă pentru tratarea unei infecții cu VHC la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, un mamifer, cum ar fi un om), în care pacientul este infectat cu genotipul 1 VHC. Metoda include administrarea la pacient a unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-

IVh) sau unui stereoisomer, sau unui amestec de stereoisomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

Un exemplu de realizare prevede o metodă pentru tratarea unei infecții cu VHC la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, un mamifer, cum ar fi un om), în care pacientul este infectat cu genotipul 2 VHC. Metoda include administrarea la pacient a unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau unui stereoisomer, sau unui amestec de stereoisomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

Un exemplu de realizare prevede o metodă pentru tratarea unei infecții cu VHC la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, un mamifer, cum ar fi un om), în care pacientul este infectat cu genotipul 3 VHC. Metoda include administrarea la pacient a unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau unui stereoisomer, sau unui amestec de stereoisomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

Un exemplu de realizare prevede o metodă pentru tratarea unei infecții cu VHC la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, un mamifer, cum ar fi un om), în care pacientul este infectat cu genotipul 4 VHC. Metoda include administrarea la pacient a unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau unui stereoisomer, sau unui amestec de stereoisomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

Un exemplu de realizare prevede o metodă pentru tratarea unei infecții cu VHC la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, un mamifer, cum ar fi un om), în care pacientul este infectat cu genotipul 5 VHC. Metoda include administrarea la pacient a unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau unui stereoisomer, sau unui amestec de stereoisomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

Un exemplu de realizare prevede o metodă pentru tratarea unei infecții cu VHC la un pacient care necesită aceasta (de exemplu, un mamifer, cum ar fi un om), în care pacientul este infectat cu genotipul 6 VHC. Metoda include administrarea la pacient a unui compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau unui stereoisomer, sau unui amestec de stereoisomeri, sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

În metodele de tratament descrise aici, etapa administrarea include administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, la pacientul care necesită tratament.

În anumite exemple de realizare, invenția prevede metode de inhibare a activității de VHC. Astfel de metode includ etapa de tratare a unei probe suspectate de a conține VHC cu un compus sau compoziție descrisă aici.

Intr-un exemplu de realizare, compușii descriși aici acționează ca inhibitori ai VHC, ca intermediari pentru astfel de inhibitori sau au alte utilități astfel cum este descris mai jos.

În anumite exemple de realizare, compușii de legare la nivelul ficatului se pot lega cu diferite grade de reversibilitate.

Intr-un exemplu de realizare, o metodă pentru tratarea VHC include adăugarea la probă a unui compus descris aici. Etapa suplimentară cuprinde orice metodă de administrare astfel cum este descris mai sus.

Dacă se dorește, activitatea VHC după aplicarea compusului poate fi observată prin orice metodă, inclusiv metode directe și indirecte de detectare a activității VHC. Metode cantitative, calitative, precum și semicantitative de determinare a VHC sunt toate contemplate. De obicei una dintre metodele de screening descrise mai sus este aplicată, cu toate acestea, orice altă metodă, cum ar fi observarea proprietăților fiziologice ale unui organism viu este de asemenea aplicabilă.

Multe organisme conține VHC. Compușii din această invenție sunt utili în tratamentul sau profilaxia stărilor asociate cu activarea VHC la animale sau la oameni.

Formulări farmaceutice

„Farmaceutic acceptabil” înseamnă adecvat pentru utilizare în preparările farmaceutice, în general, considerate ca fiind inofensive pentru o astfel de utilizare, aprobate oficial de către o agenție de reglementare a unui guvern național sau de stat pentru o astfel de utilizare, sau fiind enumerate în Farmacopeea SUA sau altă farmacopee recunoscute în general pentru utilizare la animale și mai particular la oameni.

„Purtător acceptabil farmaceutic” se referă la un diluant, adjuvant, excipient sau purtător, sau alt ingredient care este acceptabil farmaceutic și cu care este administrat un compus al invenției.

Compușii din această invenție sunt formulați cu purtători convenționali (de exemplu, ingredient inactiv sau material excipient), care vor fi selectați în conformitate cu practica obișnuită. Tabletele vor conține excipienți incluzând glidanți, umpluturi, lianți și alții asemenea. Formulările apoase sunt obținute în formă sterilă, și atunci când sunt destinate pentru livrare prin altă decât administrarea orală, în general, vor fi izotonice. Toate formulările vor conține opțional excipienți cum ar fi cei prezentați în Handbook of

Pharmaceutical Excipients, 1986. Excipienții includ acid ascorbic și alți antioxidanți, agenți de chelare cum ar fi EDTA, carbohidrați, cum ar fi dextrină, hidroxialchilceluloză, hidroxialchilmetilceluloză, acid stearic și alții asemenea. Un exemplu de realizare prevede formularea ca o formă medicamentoasă solidă, inclusiv o formă medicamentoasă solidă orală. PH-ul formulărilor variază de la aproximativ 3 până la aproximativ 11, dar este în mod obișnuit de aproximativ 7 până la 10.

Deși este posibil ca ingredientele active să fie administrate singure poate fi preferabil ca acestea să fie prezentate ca formulări (compoziții) farmaceutice. Formulările, atât pentru uz veterinar, cât și pentru uz uman, ale invenției conțin cel puțin un ingredient activ, astfel cum este definit mai sus, împreună cu unul sau mai mulți purtători acceptabili ai acestora și, opțional, alte ingrediente terapeutice. Purtătorul(rii) trebuie să fie „acceptabil(i)” în sensul de a fi compatibil(i) cu celelalte ingrediente ale formulării și inofensiv(i) fiziologic pentru recipient.

Formulările includ pe cele adecvate pentru căile de administrare sus-menționate. Formulările pot fi prezentate convenabil în formă medicamentoasă unificată și pot fi obținute prin oricare dintre metodele bine cunoscute în domeniul farmaceutic. Tehnicile și formulările, în general, se găsesc în Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Astfel de metode includ etapa de aducere a ingredientului activ în asociere cu ingrediente inactive (de exemplu, un purtător, excipient farmaceutic etc.), care constituie unul sau mai multe ingrediente suplimentare. În general, formulările sunt obținute prin aducerea uniformă și intimă a ingredientului activ în asociere cu purtători lichizi sau purtători solizi fin divizați sau ambii și apoi, dacă este necesar, formarea produsului.

În anumite exemple de realizare, formulările adecvate pentru administrare orală sunt prezentate ca unități discrete cum ar fi capsule, cașete sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ.

În anumite exemple de realizare, formulările farmaceutice includ unul sau mai mulți compuși ai invenției, împreună cu unul sau mai mulți purtători sau excipienți acceptabili farmaceutic și, opțional, alți agenți terapeutici. Formulările farmaceutice conținând ingredientul activ poate fi sub orice formă adecvată pentru metoda de administrare intenționată. Atunci când sunt utilizate pentru uz oral, de exemplu, tablete, pastile, pilule, suspensii apoase sau uleioase, pulberi sau granule dispersabile, emulsii, capsule tari sau moi, siropuri sau elixiruri pot fi obținute. Compozițiile destinate pentru utilizare orală pot fi obținute conform oricărei metode cunoscute în domeniu pentru fabricarea compozițiilor farmaceutice și astfel de compoziții pot conține unul sau mai mulți agenți, inclusiv agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de colorare și agenți de conservare, pentru a oferi un obținut gustos. Tabletele conținând ingredientul activ în amestec cu excipient netoxic acceptabil farmaceutic care sunt adecvați pentru fabricarea tabletelor sunt acceptabile. Acești excipienți pot fi, de exemplu, diluanți inerti, cum ar fi calciu sau carbonat de sodiu, lactoză, lactoză monohidrat, croscarmeloză sodică, povidonă, fosfat de calciu sau de sodiu; agenți de granulare și dezintegrare, cum ar fi amidon de porumb sau acid alginic; lianți, cum ar fi celuloză, celuloză microcristalină, amidon, gelatină sau acacia; și lubrifianți, cum ar fi stearat de magneziu, acid stearic sau talc. Tabletele pot fi neacoperite sau pot fi acoperite prin tehnici cunoscute, inclusiv micro-incapsulare pentru a întârzia dezintegrarea și adsorbția în tractul gastrointestinal și prin aceasta să furnizeze o acțiune prelungită pe o perioadă mai lungă. De exemplu, un material de întârziere, cum ar fi monostearat de gliceril sau distearat de gliceril singur sau cu o ceară poate fi utilizat.

Cantitatea de ingredient activ care este combinat cu ingredientele inactive pentru a produce o formă medicamentoasă va varia în funcție de gazda tratată și modul particular de administrare. De exemplu, în unele exemple de realizare, o formă medicamentoasă pentru administrare orală la oameni conține aproximativ 1 până la 1000 mg de material activ formulat cu o cantitate adecvată și convenabilă de material purtător (de exemplu, ingredient sau material excipient inactiv). În anumite exemple de realizare, materialul purtător variază de la circa 5 până la circa 95% din totalul compozițiilor (masă:masă). În unele exemple de realizare, compozițiile farmaceutice descrise aici conțin aproximativ 1 până la 800 mg, 1 până la 600 mg, 1 până la 400 mg, 1 până la 200 mg, 1 până la 100 mg sau 1 până la 50 mg de compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele exemple de realizare, compozițiile farmaceutice descrise aici nu conțin cel mult aproximativ 400 mg de compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele exemple de realizare, compozițiile farmaceutice descrise aici conțin aproximativ 100 mg de compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Trebuie să se înțeleagă că, pe lângă ingredientele menționate în particular mai sus, formulările descrise aici pot include alți agenți convenționali în domeniu având legătură cu tipul de formulare în cauză, de exemplu cele adecvate pentru administrare orală pot include agenți de aromatizare.

Invenția prevede suplimentar compoziții veterinare care cuprind cel puțin un ingredient activ astfel cum este definit mai sus împreună cu un purtător veterinar.

Purtătorii veterinari sunt materiale utile pentru scopul administrării compoziției și pot fi materiale solide, lichide sau gazoase care sunt altfel inerte sau acceptabile în domeniul veterinar și sunt compatibile cu ingredientul activ. Aceste compoziții veterinare pot fi administrate oral, parenteral sau prin orice altă cale dorită.

Doza eficientă de ingredient activ depinde, cel puțin, de natura stării de tratat, toxicitate, dacă compusul este utilizat profilactic (doze mai mici), metoda de livrare, precum și formularea farmaceutică, și va fi determinată de către clinician utilizând studii convenționale privind escaladarea dozei.

Căi de administrare

Unul sau mai mulți compuși cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) (denumiți în continuare ingrediente active), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrați pe orice cale adecvată stării care urmează să fie tratată. Căile adecvate includ orală, rectală, nazală, locală (inclusiv bucală și sublinguală), vaginală și parenterală (inclusiv subcutanat, intramusculară, intravenoasă, intradermică, intratecală și epidurală) și altele asemenea. Se va aprecia că, calea preferată poate varia, de exemplu, în funcție de starea pacientului. Un avantaj al compuşilor acestei invenții este că acestea sunt biodisponibili oral și pot fi administrați oral. Prin urmare, într-un exemplu de realizare, compozițiile farmaceutice descrise aici sunt forme medicamentoase orale. În anumite exemple de realizare, compozițiile farmaceutice descrise aici sunt forme medicamentoase solide orale.

Un specialist în domeniu va recunoaște că substituenții și alte fragmente ale compuşilor cu formula generală de aici trebuie să fie selectați pentru a oferi un compus care este suficient de stabil pentru a furniza un compus util farmaceutic care poate fi formulat într-o compoziție acceptabilă farmaceutic stabilă. Compușii care au o astfel de stabilitate sunt contemplați ca intrând în sfera de aplicare a prezentei invenții. Un specialist în domeniu trebuie să înțeleagă că orice combinație a definițiilor și substituenților descriși mai sus nu trebuie să conducă la o specie sau un compus inoperabil.

Terapia combinată

Intr-un alt exemplu de realizare, prezenta cerere descrie compoziții farmaceutice care conțin un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu cel puțin un agent terapeutic suplimentar (de exemplu, ingredientul activ) și un purtător sau excipient acceptabil farmaceutic. În anumite exemple de realizare, agenții terapeutici suplimentari includ agenți antivirali suplimentari.

Agentul terapeutic suplimentar utilizat în combinație cu compușii descriși aici includ, fără limitare, orice agent care are un efect terapeutic atunci când este utilizat în combinație cu compusul din prezenta invenție. Astfel de combinații sunt selectate pe baza afecțiunii care trebuie tratată, reactivităților încrucișate de ingrediente și farmaco-proprietăți ale combinației. De exemplu, în anumite exemple de realizare, agentul terapeutic utilizat în combinație cu compușii cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) include, fără limitare, una sau mai multe dintre următoarele: interferoni, analogi ai ribavirinei, inhibitori ai proteazei, inhibitori ai NS3, inhibitori ai NS5a, inhibitori ai NS5b, inhibitori ai alfa-glucozidazei 1, hepatoprotectanți, inhibitori non-nucleozidici ai VHC, analogi nucleozidici și alte medicamente pentru tratarea infecției VHC. În unele exemple de realizare, agenții terapeutici suplimentari includ, fără limitare, inhibitori ai proteazei NS3, inhibitori ai NS5a și/sau inhibitori ai NS5b. În unele exemple de realizare, invenția prevede o compoziție farmaceutică incluzând un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și unul sau mai mulți dintre un inhibitor al proteazei NS3, un inhibitor al NS5a și/sau un inhibitor al NS5b. În unele exemple de realizare, invenția prevede o compoziție farmaceutică incluzând un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și unul sau mai mulți dintre un inhibitor al NS5a și/sau un inhibitor al NS5b. În anumite exemple de realizare, invenția prevede compoziții farmaceutice, care includ un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) și unul sau mai mulți agenți antivirali suplimentari, în care agentul antiviral suplimentar nu este un interferon, o ribavirină sau un analog al ribavirinei. În alte exemple de realizare, invenția prevede compoziții farmaceutice, care includ un compus cu Formula IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, și unul sau mai mulți agenți antivirali, în care agentul antiviral suplimentar nu este ribavirină sau un analog al ribavirinei.

În anumite exemple de realizare, compușii descriși aici sunt combinați cu unul sau mai mulți alți ingrediente activi (de exemplu, unul sau mai mulți agenți antivirali) într-o formă medicamentoasă unitară pentru administrare simultană sau secvențială la un pacient. Terapia combinată poate fi administrată ca o schemă simultană sau secvențială. Când se administrează secvențial, combinația este administrată în două sau mai multe administrări. În anumite exemple de realizare, ingredientele active sunt: (1) co-formulate și administrate sau livrate simultan într-o compoziție farmaceutică combinată; (2) livrate prin alternare sau în paralel ca compoziție farmaceutică separată; sau (3) prin altă schemă. Când sunt livrate în terapia

alternantă, ingredientele active sunt administrate sau livrate secvențial, de exemplu, în formă de tablete, pilule sau capsule separate, sau prin diferite injecții în seringi separate. În general, în timpul terapiei alternante, o doză eficientă de fiecare ingredient activ este administrată secvențial, adică serial, în timp ce în terapia combinată, dozele eficiente ale două sau mai multe ingrediente active sunt administrate împreună.

Exemplele de interferoni includ, fără limitare, rIFN-alfa 2b pegilat (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilat (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferon alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alfa-n1 (Wellferon), interferon alfa-n3 (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferon alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferon alfa-2b glicozilat (AVI-005), PEG-Infergen, interferon lambda PEGilat (PEGylated IL-29) sau belerofon, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consensus, infergen, rebif, IFN-beta pegilat, interferon alfa oral, feron, reaferon, alfa intermax, r-IFN-beta și infergen + actimun.

Exemplele de analogi ai ribavirinei includ, fără limitare, ribavirină (Rebetol, Copegus), levovirină VX-497 și taribavirină (Viramidine).

Exemplele de inhibitori ai NS5A includ, fără limitare, ledipasvir (GS-5885), GS-5816, JNJ-47910382, daclatasvir (BMS-790052), ABT-267, MC-8742, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSC-2336805, ACH-3102, A-831, A-689, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) și BMS-790052.

Exemplele de inhibitori ai NS5B includ, fără limitare, inhibitorul polimerazei sofosbuvir (GS-7977), tegobuvir (GS-9190), GS-9669, TMC647055, ABT-333, ABT-072, setrobuvir (ANA-598), filibuvir (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, valopicitabină (NM-283), R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, nesbuvir (VHC-796), BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSC625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, A848837, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, BMS-791325 și BILB-1941.

Exemplele de inhibitori ai proteazei NS3 includ, fără limitare, GS-9451, GS-9256, simeprevir (TMC-435), ABT-450, boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), vaniprevir (MK-7009), MK-5172, danoprevir (ITMN-191), sovalprevir (ACH-1625), neceprevir (ACH-2684), Telaprevir (VX-950), VX-813, VX-500, faldaprevir (BI-201335), asunaprevir (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065 și BILN-2061.

Exemplele de inhibitori ai alfa-glucozidazei 1 includ, fără limitare, celgosivir (MX-3253), Miglitol și UT-231B.

Exemplele de hepatoprotectanți includ, fără limitare, IDN-6556, ME 3738, MitoQ și LB-84451.

Exemplele de inhibitori non-nucleozidici ai VHC includ, fără limitare, derivați ai benzimidazolului, derivați ai benzo-1,2,4-tiadiazinei și derivați ai fenilalaninei.

Exemplele de analogi nucleozidici includ, fără limitare, ribavirină, viramidină, levovirină, o L-nucleozidă sau isatoribină și interferonul menționat este α -interferon sau interferon pegilat.

Exemplele de alte medicamente pentru tratarea infecției VHC includ, fără limitare, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 și SM-360320, inhibitori ai ciclofilinei (de exemplu, DEBIO-025, SCY-635 sau NIM811) sau inhibitori ai VHC IRES (de exemplu, MCI-067); emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilină sau MitoQ. BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 și roxitromicină.

Exemplele suplimentare de alte medicamente pentru tratarea infecției VHC includ, fără limitare, zadaxin, nitazoxanidă (alinia), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanidă, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribină), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacină, EHC-18 și NIM811.

Medicamentele exemplare suplimentare pentru tratarea infecției VHC includ, fără limitare, timosin alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanidă (Alinia, NTZ), BIVN-401 (virostat), PIN-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, tarvacină, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanidă, FK-788, VX-497 (merimepodib), DEBIO-025, ANA-975 (isatoribină), XTL-6865 sau NIM811.

Proceduri generale de sinteză

Schemele, procedurile și exemplele prevăzute aici descriu sinteza compușilor descriși aici, precum și intermediarii utilizați pentru obținerea compușilor. Este de înțeles că etapele individuale descrise aici pot fi combinate. De asemenea, este de înțeles că loturile de un compus pot fi combinate și apoi utilizate mai departe în etapa următoare de sinteză.

Schemele care urmează descriu metodele care sunt utile pentru obținerea compușilor descriși aici.

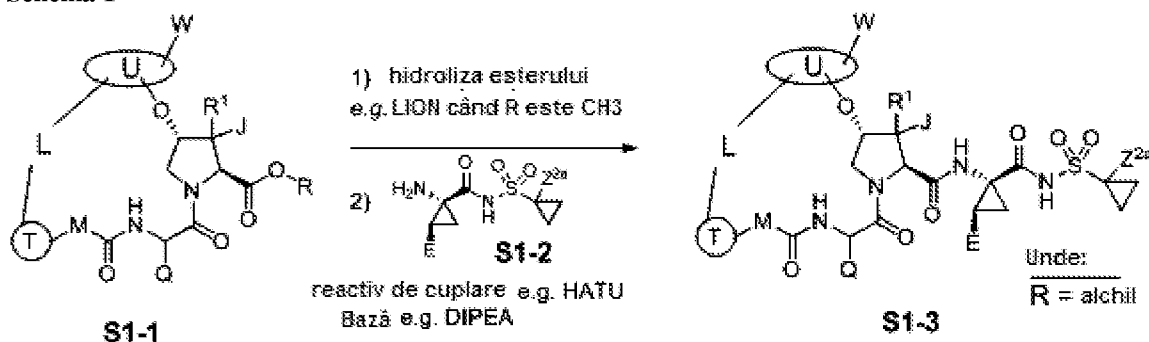
LF este un „fragment lincher” (adică, un precursor al L) în care o legătură nesaturată carbon-carbon

legată (de exemplu, alchenă sau alchină) la porțiunea de L_F distală la $\textcircled{T}$ facilitează, ca un exemplu

nelimitativ, o reacție catalizată de metal care rezultă în conectarea L_F la U pentru a forma o grupare L. Exemplele nelimitative de reacții catalizate de metale care au drept rezultat o astfel de conexiune includ reacția de metateză cu închiderea ciclului catalizată de Ru sau o reacție de intercuplare catalizată de Pd (de exemplu cuplaje Negishi, Hecc sau Sonagashira).

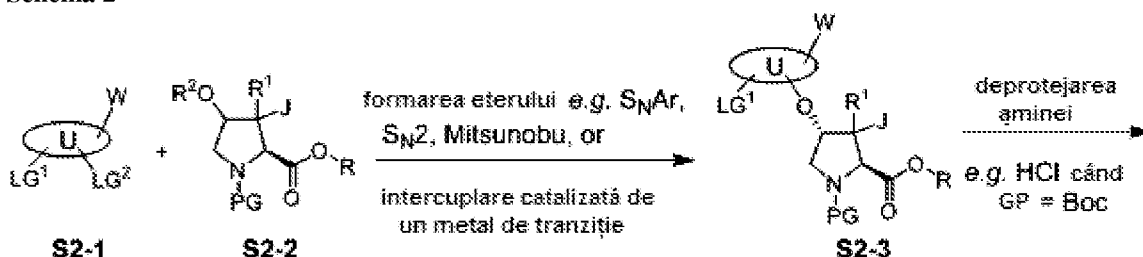
- 5 Spectrele ^1H rezonanței magnetice nucleare (RMN) au fost în toate cazurile corespunzătoare cu structurile propuse. Deplasările chimice caracteristice (δ) sunt date în părți per milion în câmpurile joase față de tetrametilsilan utilizând abrevieri convenționale pentru desemnarea vârfurilor majore: de exemplu s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, cvartet; m, multiplu; br, (broad) larg. Următoarele abrevieri au fost utilizate pentru solvenții obișnuiți utilizați în experimentele de rezonanță magnetică nucleară: CDCl_3 , deuterocloroform; CD_3OD , perdeuterometanol; CD_3CN , perdeuteroacetonitril; $d_6\text{-DMSO}$, perdeuterodimetilsulfoxid. Spectrele de masă au fost obținute utilizând spectrometrele de masă Termo Scientific sau Agilent Technologies echipate cu ionizare prin electropulverizare (IEP). Masele sunt raportate ca raporturi masă-sarcină (m/z), de exemplu, un ion al compusului (reprezentat prin $[\text{M}]^+$), un ion format din compusul cu un alt ion, cum ar fi un hidrogenion (reprezentat prin $[\text{M}+\text{H}]^+$), un ion de sodiu (reprezentat prin $[\text{M}+\text{Na}]^+$), un ion format din compus prin pierderea unui ion, precum compusul deprotonat (reprezentat prin $[\text{M}-\text{H}]^-$) etc. Măsurătorile CLPÎ analitice au fost realizate pe CLPÎ Agilent Technologies Series 1100 utilizând Kinetex Phenomenex C18, 2,6 μm 100 Å, 4,6 x 100 mm coloană cu un program de eluare de 2% solvent B timp de 0,55 min, gradient până la 98% Solvent B timp de 8 min, care este menținut la 98% Solvent B timp de 0,40 minute înainte de a reveni la 2% Solvent B timp de 0,02
- 20 minute și menținerea la 2% Solvent B timp de 2,03 minute, la un debit de 1,5 mL/min (Solvent A = MiliQ filtrat H_2O + 0,1% TFA, Solvent B = MeCN + 0,1% TFA). Termenul „cromatografie în strat subțire (CSS)” se referă la cromatografia pe silicagel utilizând planșete cu silicagel 60 F254. Factorul de retenție („ R_f ”) a unui compus este distanța parcursă de un compus împărțită la distanța parcursă de frontul de solvent pe o planșetă CSS. Termenii precum „prima eluție” și „ultima eluție” se referă la ordinea în care un
- 25 compus eluează sau este recuperat printr-o metodă a cromatografiei pe baza unei faze staționare a solidului / fazei mobile a solventului lichid (de exemplu, cromatografie pe silicagel cu fază normală sau cromatografie lichidă cu presiune înaltă cu fază inversă (CLPÎ)).

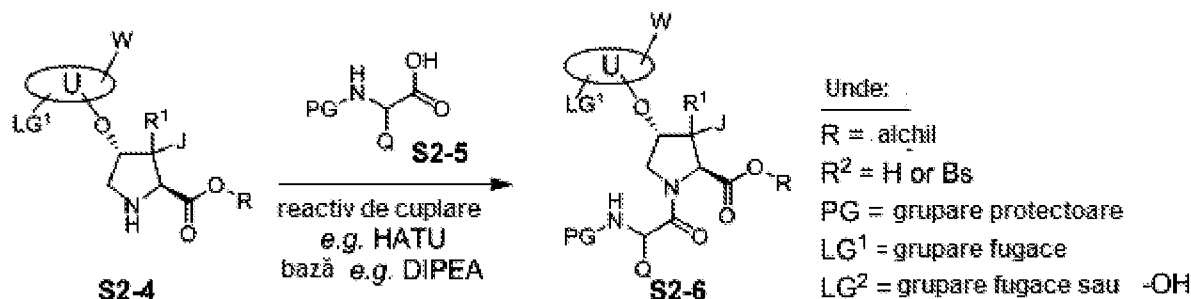
Schema 1



- 30 Schema 1 demonstrează o cale generală a **S1-3**, unde J, R^1 , R, M, L, T, U, W and Q sunt astfel cum sunt definiți aici, Z^{2a} este astfel cum este definit în Formula IV sau III, sau este H sau Z^{2a} astfel cum sunt definiți în Formula I sau II. În schema 1, intermediarul esterului **S1-1** este hidrolizat cu o bază, cum ar fi hidroxidul de litiu, când R este alchil $\text{C}_1\text{-C}_3$ (de exemplu, metil), sau cu acid, cum ar fi acidul trifluoracetic, când R este *tert*-butil. Produsul hidrolizei esterului este apoi cuplat la un intermediar **S1-2** printr-o reacție de cuplare (de exemplu, utilizând un agent de cuplare peptidic, cum ar fi HATU și o bază, cum ar fi DIPEA) pentru a genera compuşii cu structura generală **S1-3**.

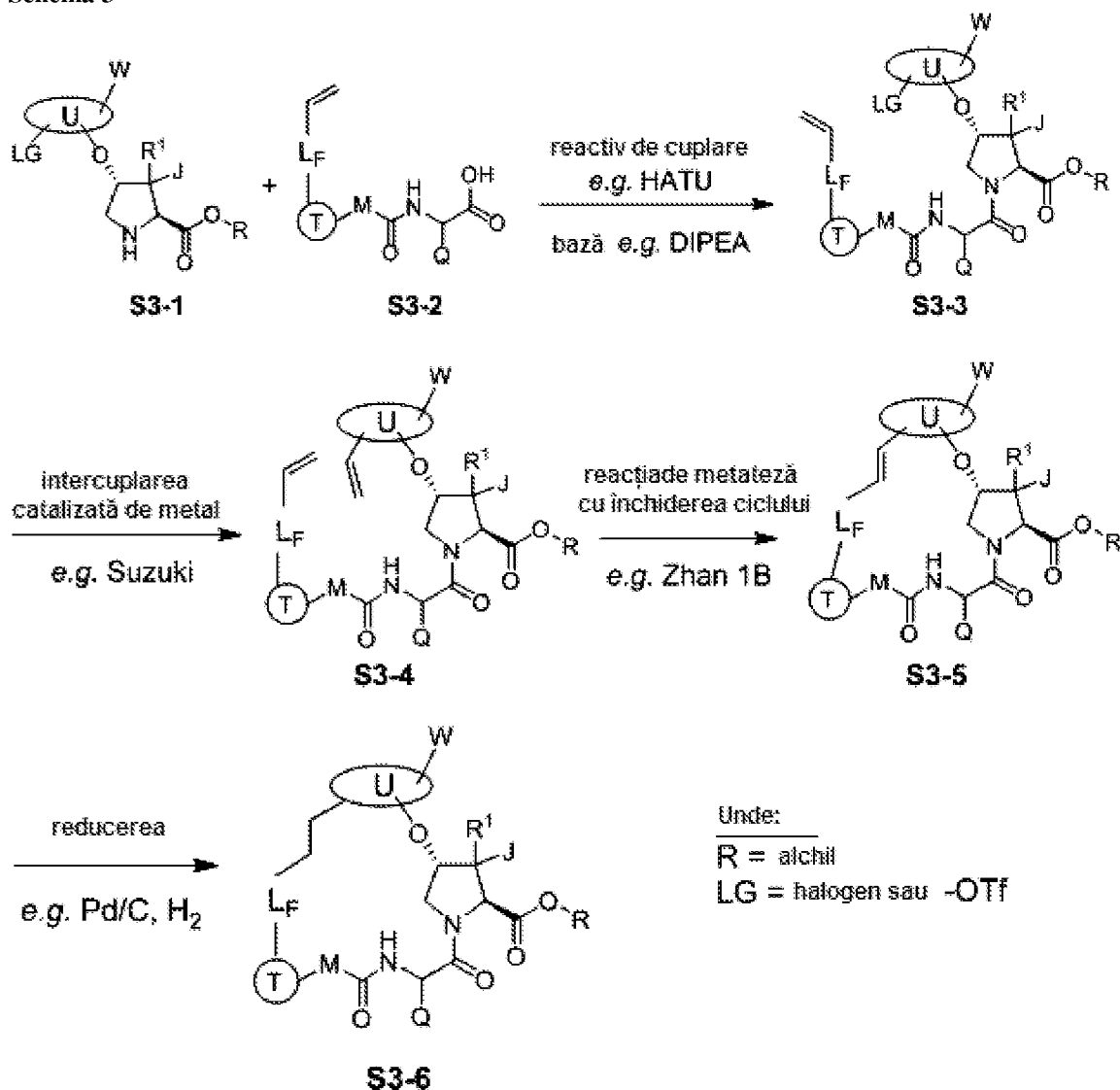
Schema 2





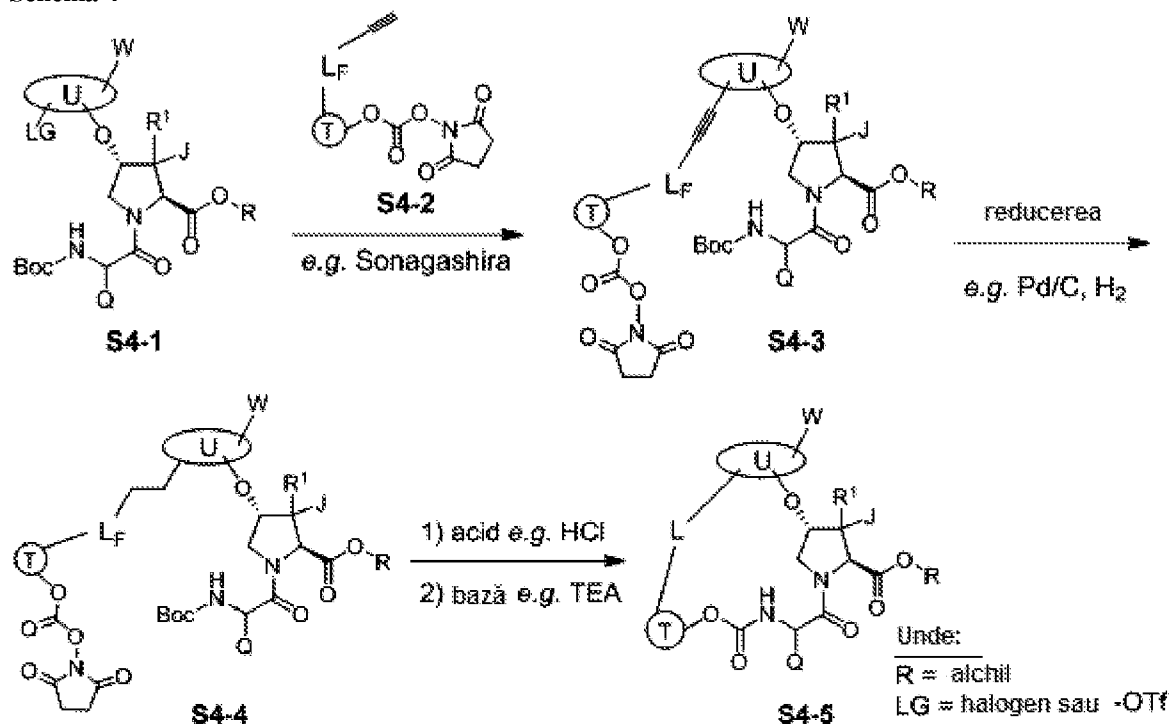
Schema 2 prezintă o sinteză generală a unui intermediar **S2-6** unde U, W, R¹, J și Q sunt astfel cum sunt definiți aici. În schema 2, o specie de prolină **S2-2** substituită și protejată în mod corespunzător într-o reacție de eterificare, cum ar fi S_NAr (de exemplu, tratarea cu Cs₂CO₃ și **S2-1** unde R² este H și LG² este halogen), S_N2 (de exemplu, preconversia **S2-2** într-un brosilat (R² este Bs) urmată de tratarea cu **S2-1** unde LG² este -OH și bază, cum ar fi DABCO), reacția Mitsunobu (de exemplu, tratarea **S2-2** cu DIAD și trifenilfosfină urmată de **S2-1** unde LG² este -OH) sau reacția de intercuplare catalizată de metal (LG² este halogen, R² este H) pentru a genera intermediarul **S2-3**. Intermediarul **S2-3** este deprotejat (de exemplu HCl 4N în dioxan, când GP este Boc) pentru a obține intermediarul **S2-4**. Formarea legăturii amidice prin activarea acidului carboxilic al **S2-5** utilizând agenți de cuplare a peptidelor sau alte metode de activare a acidului carboxilic înainte de tratarea **S2-4** conduce la obținerea intermediarului **S2-6**.

Schema 3



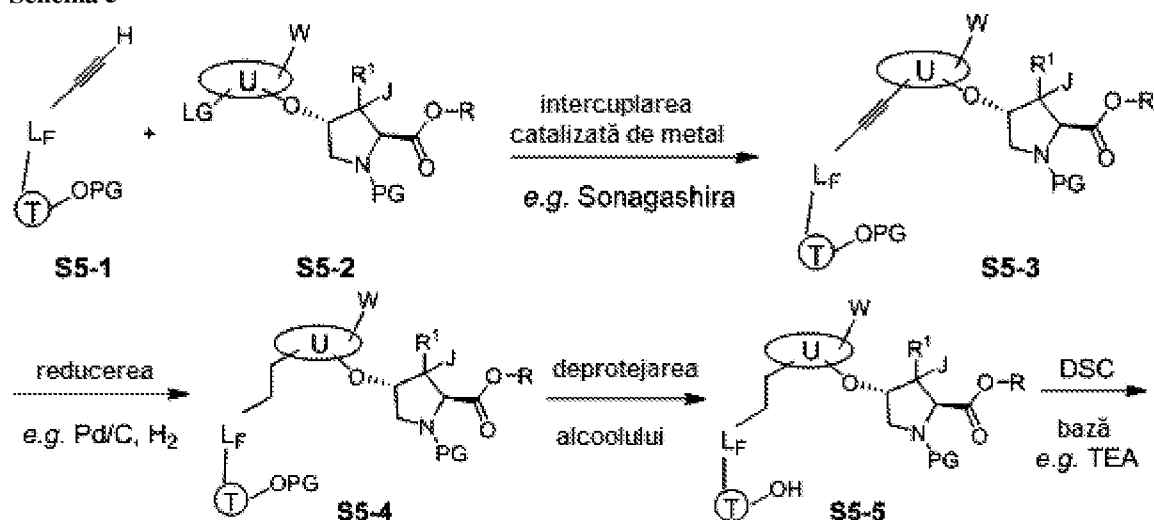
Schema 3 prezintă o sinteză generală a intermediarului **S3-6** unde $L^F-CH_2-CH_2$ este L, și U, W, R^1 , J, Q, M, T și L sunt astfel cum sunt definiți aici. În schema 3, un intermediar **S3-1** este cuplat prin reacția de formare a legăturii amidice cu un intermediar **S3-2** pentru a obține intermediarul **S3-3**. Intercuplarea catalizată de metal (de exemplu, reacția Suzuki utilizând viniltrifluoroborat de potasiu, Et_3N , $Pd(dppf)Cl_2$) pentru a se obține **S3-4**, urmată de reacția de metateză cu închiderea ciclului (de exemplu Zhan 1B) pentru a obține **S3-5**, urmată de reducerea legăturii duble (de exemplu H_2 , 10% Pd/C) conduce la obținerea intermediarului **S3-6**.

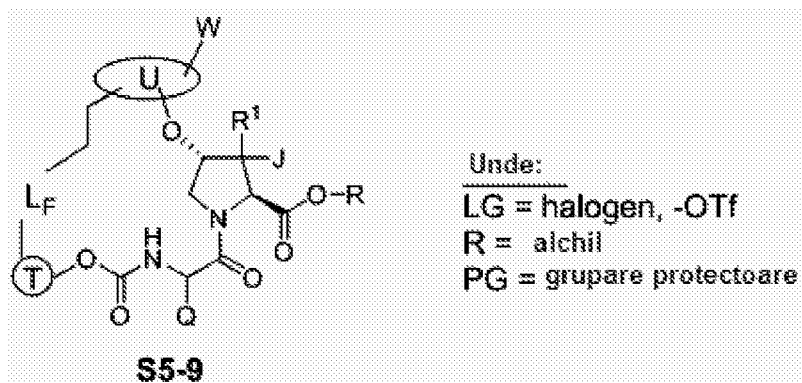
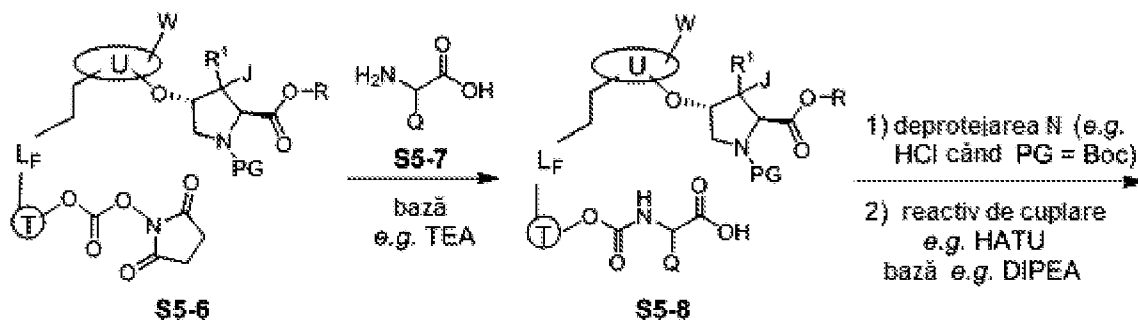
Schema 4



Schema 4 prezintă o sinteză generală a unui intermediar **S4-5** unde $L^F-CH_2-CH_2$ este L, și U, W, R^1 , J, Q, Q și L sunt astfel cum sunt definiți aici. În schema 4, intermediarul **S4-1** este protejat cu o grupare protectoare, cum ar fi Boc. **S4-1** intră într-o reacție de intercuplare catalizată de un metal de tranziție (de exemplu cuplarea Sonogashira) cu un intermediar **S4-2** pentru a se obține intermediarul **S4-3**. Legătura triplă a intermediarului **S4-3** este redusă la o legătură simplă prin hidrogenare (de exemplu H_2 , 10% Pd/C catalitic) pentru a obține intermediarul **S4-4**. Deprotejarea Boc-aminei urmată de cuplarea în condiții bazice (de exemplu trietilamină) conduce la obținerea intermediarului **S4-5**.

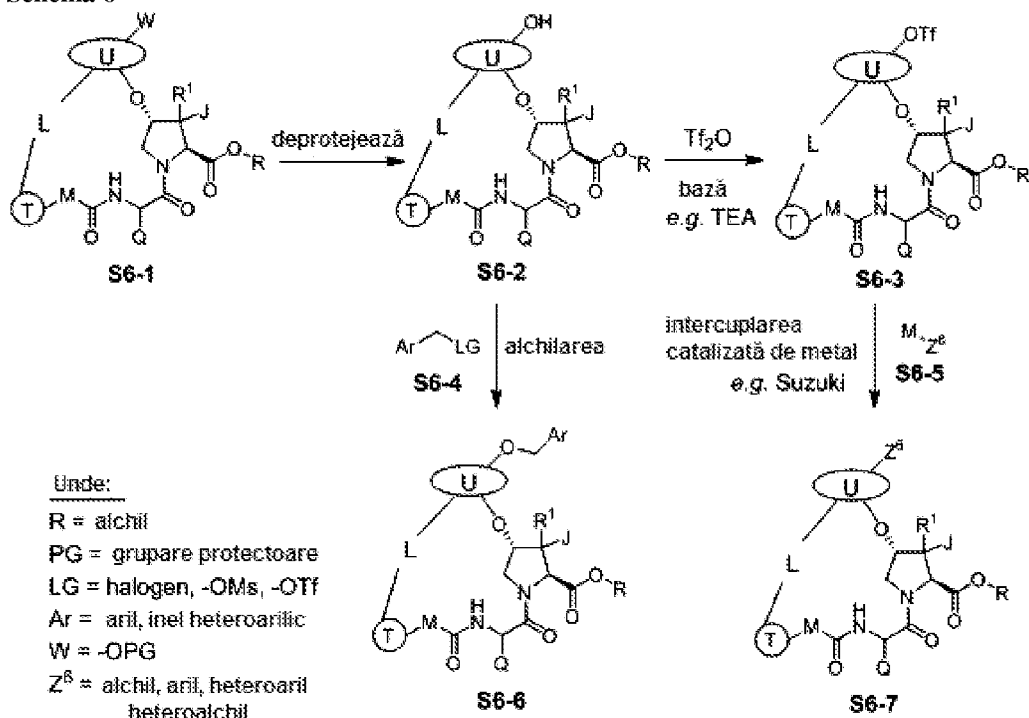
Schema 5





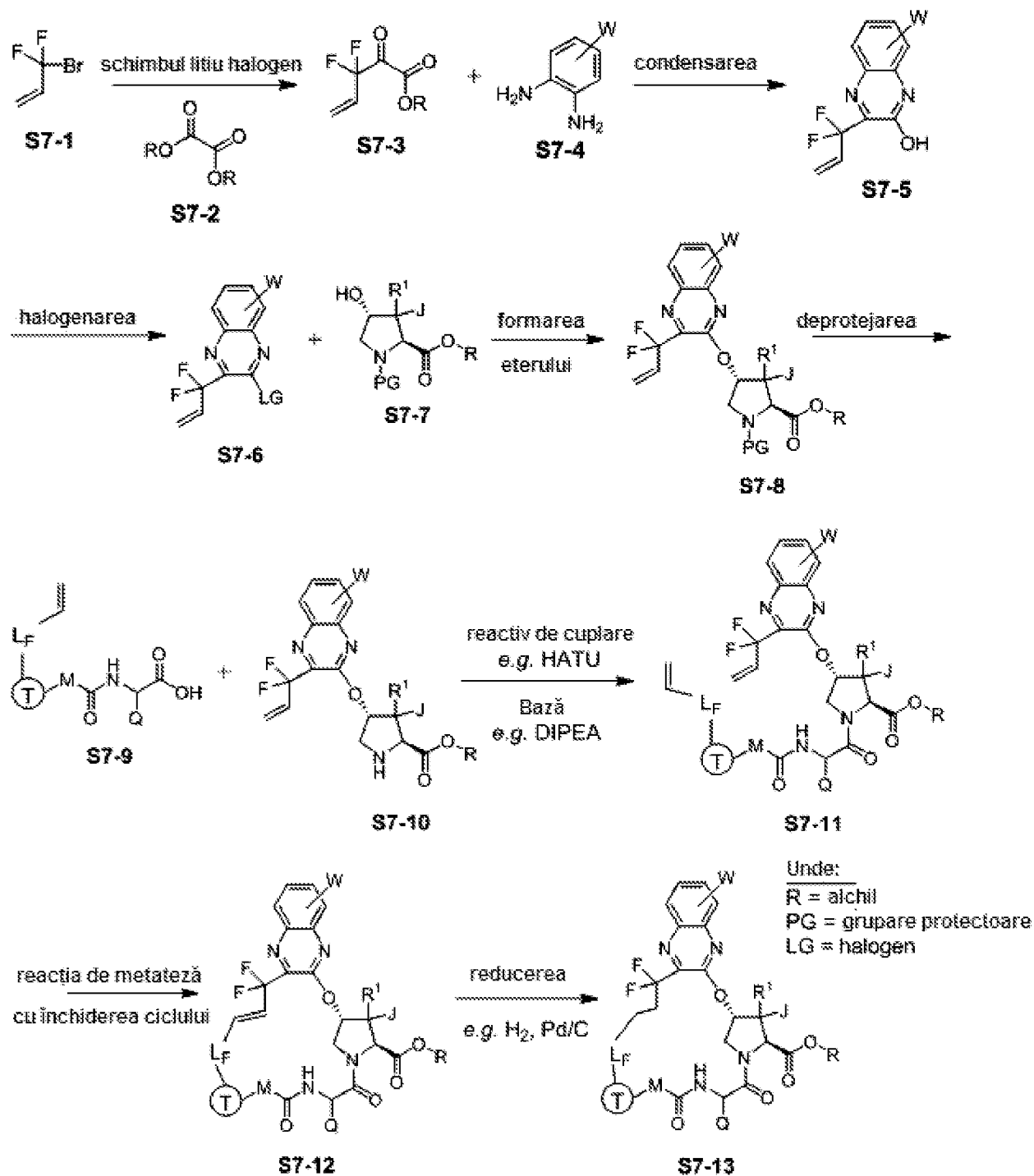
- 5 Schema 5 prezintă o sinteză generală a unui intermediar **S5-9** unde $L_F-CH_2-CH_2$ este L, și U, W, R^1 , J, Q, T și L sunt astfel cum sunt definiți aici. În schema 5 intermediarul **S5-1** intră într-o reacție de intercuplare catalizată de un metal (cum ar fi reacția Sonogashira) cu un intermediar **S5-2** pentru a obține intermediarul **S5-3**. Legătura triplă a intermediarului **S5-3** este redusă la o legătură simplă în condiții corespunzătoare, cum ar fi prin hidrogenare (de exemplu, folosind H_2 față de 10% Pd/C catalitic) pentru a se obține intermediarul **S5-4**. Deprotejarea alcoolului pentru a obține **S5-5**, urmată de activare (de exemplu, DSC în condiții bazice, de exemplu trietilamină) conduce la obținerea intermediarului **S5-6**. Cuplarea **S5-6** și **S5-7** în condiții bazice conduce la obținerea intermediarului **S5-8**. Deprotejarea azotului prolinic (de exemplu HCl în dioxan, atunci când GP = Boc) urmată de o macrolactamizare (de exemplu agent de cuplare, cum ar fi HATU în condiții bazice) conduce la obținerea intermediarului **S5-9**.

Schema 6



Schema 6 prezintă o sinteză generală a intermediarilor **S6-6** și **S6-7** unde U, R¹, J, Q, M, T și L sunt astfel cum sunt definiți aici. În schema 6 intermediarul **S6-1**, W este OPG, unde GP este o grupare protectoare. **S6-1** este deprotejat mai întâi pentru a se obține intermediarul **S6-2**. Alchilarea intermediarului **S6-2** cu un electrolit adecvat, cum ar fi **S6-4** conduce la obținerea **S6-6**. Reacția **S6-2** cu o hidruță triflică conduce la obținerea **S6-3**, care apoi intră în reacția de intercuplare catalizată de metal cu un partener de cuplare nucleofil adecvat, cum ar fi **S6-5** (de exemplu, reacția Sonagashira sau Suzuki) pentru a se obține intermediarul **S6-7**.

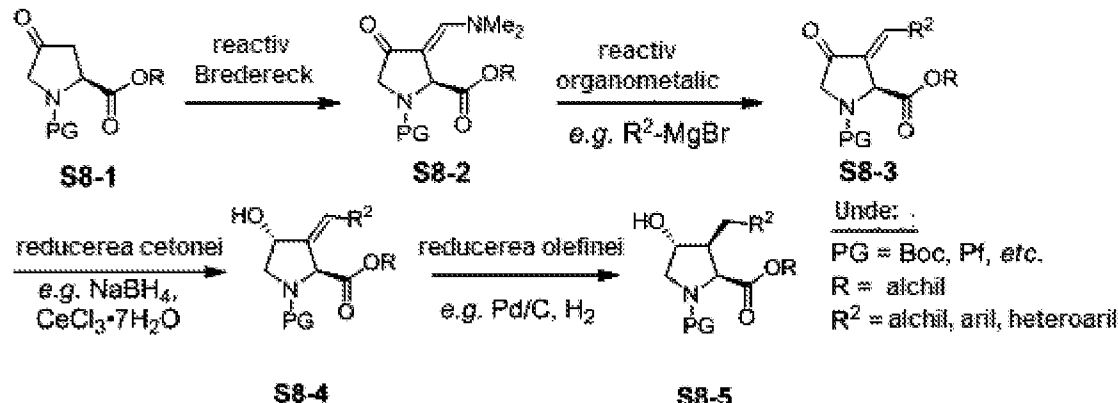
Schema 7



Schema 7 prezintă o sinteză generală a intermediarului **S7-13** unde L_F-CH₂-CH₂-CF₂ este L, și W, R¹, J, Q, M și T sunt astfel cum sunt definiți aici. În **S7-13**, L este alchil C₁-C₃. În Schema 7, intermediarul **S7-1** este supus schimbului litiu halogen și apoi este tratat cu intermediarul **S7-2** pentru a genera intermediarul **S7-3**, care este apoi condensat cu intermediarul **S7-4** pentru a se obține intermediarul chinolinei **S7-5**. Halogenarea **S7-5** (de exemplu POCl₃) conduce la obținerea intermediarului **S7-6**. Intermediarul **S7-6** este

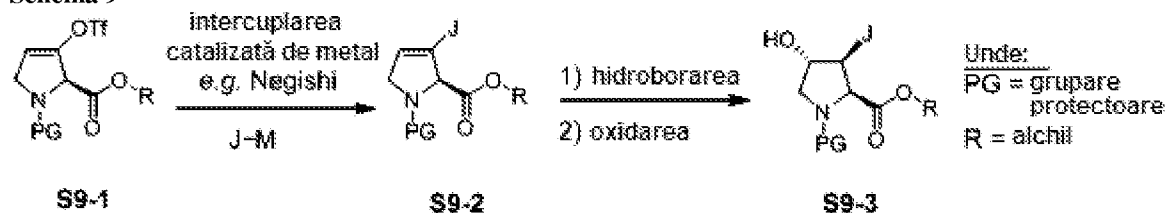
legat printr-o formare a eterului cu intermediarul **S7-7** printr-o reacție S_NAr (de exemplu CS_2CO_3) pentru a genera intermediarul **S7-8**. Deprotejarea N-GP a intermediarului **S7-8** conduce la obținerea **S7-10**. O reacție de cuplare a legăturii amidice a intermediarului **S7-9** și intermediarului **S7-10** (de exemplu, EDC și HOBt, sau HATU, NMM, DIPEA) conduce la obținerea intermediarului **S7-11**. Reacția de metateză cu închiderea ciclului **S7-11** generează intermediarul **S7-12**. Reducerea legăturii duble (de exemplu, hidrogenarea pe paladiu pe carbon) conduce la obținerea intermediarului **S7-13**.

Schema 8



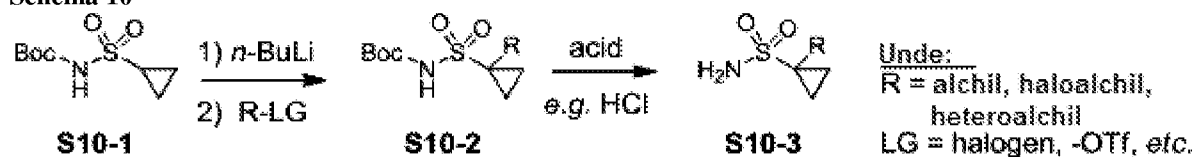
Schema 8 prezintă o sinteză generală a intermediarului **S8-5**, în care o 4-oxo prolină **S8-1** protejată adecvat este reacționată cu reactivul Bredereck pentru a genera enaminona **S8-2**. Adăugarea unei specii organometalice oferă enona **S8-3**, care este supusă la reducerea hidroxi intermediarului **S8-4** într-o manieră stereoselectivă (de exemplu, reducerea Luche sau reducerea CBS). Reducerea ulterioară a olefinei conduce la obținerea intermediarului hidroxiprolinei 3-substituit **S8-5**.

Schema 9



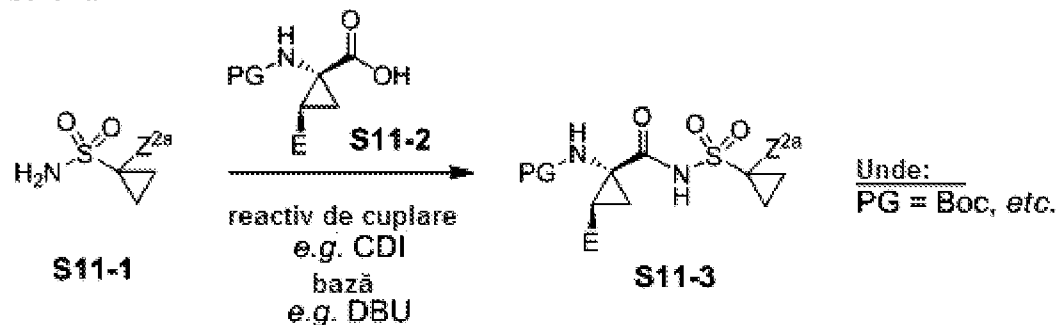
Schema 9 prezintă o sinteză generală a intermediarului **S9-3**, în care un triflat de vinil **S9-1** (obținut, de exemplu, prin metodele din Kamenecka, T.M., et al. Tetrahedron Letters, 2001, 8571, este supus intercuplării catalizată de metal (de exemplu, cuplarea Negishi) pentru a genera intermediarul **S9-2**. Hidroborarea și oxidarea ulterioară a intermediarului **S9-2** conduce la obținerea intermediarului **S9-3**.

Schema 10



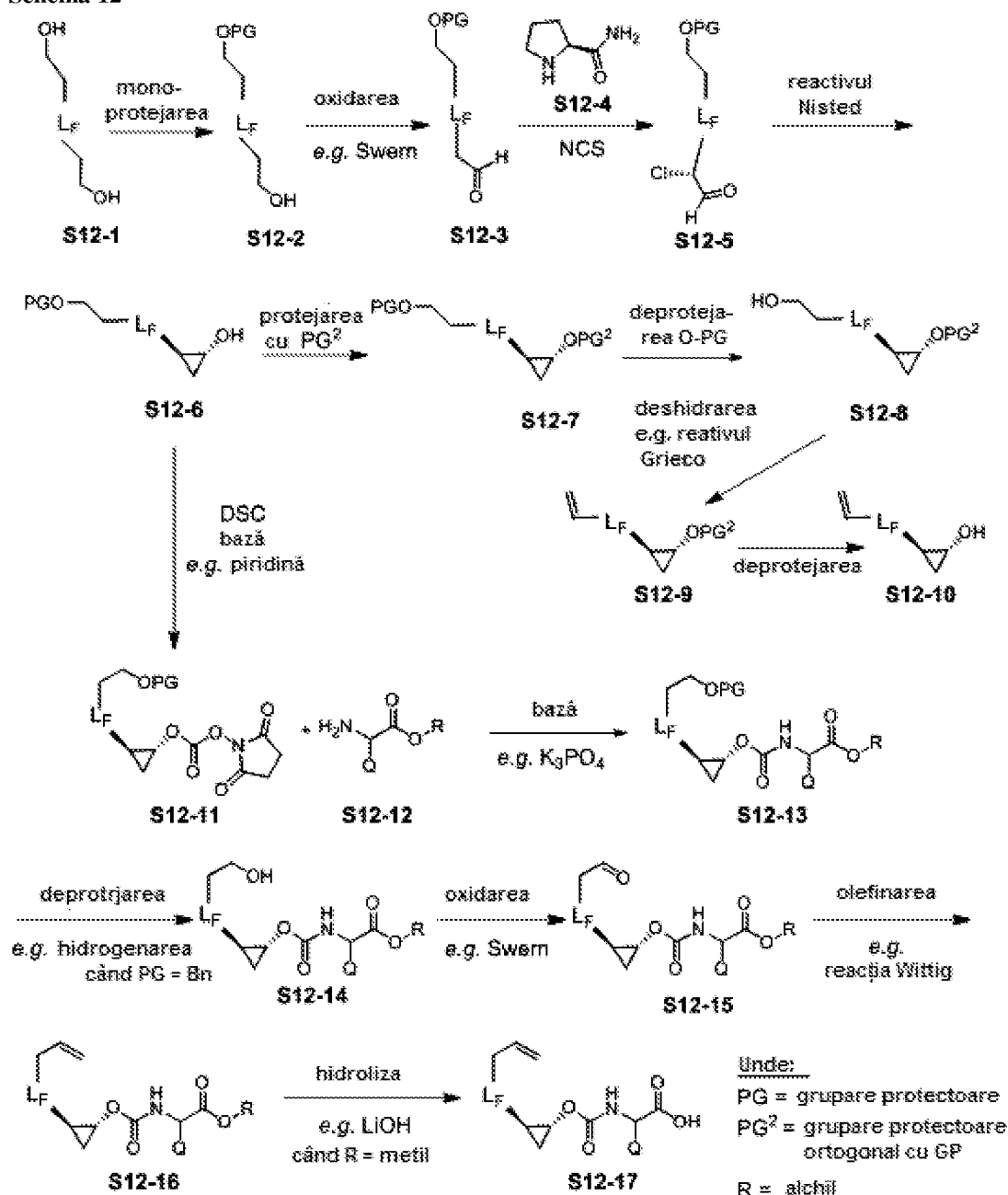
Schema 10 prezintă o sinteză generală a intermediarului sulfonamidei substituit **S10-3**. *Terf*-butil ciclopropilsulfonilcarbamatul **S10-1** este deprotonat (de exemplu, *n*-BuLi) și reacționat cu un electrolit (de exemplu, halogenură de alchil) pentru a se obține intermediarul sulfonamidei substituit protejat **S10-2**, care este apoi deprotejat (de exemplu, HCl 4N în dioxan) pentru a se obține intermediarul **S10-3**.

Schema 11



Schema 11 prezintă o sinteză generală a unui intermediar **S11-3** unde E este astfel cum este definit aici. În Schema 11, o sulfonamidă **S11-1** este cuplată la un aminoacid protejat **S11-2** utilizând un agent de cuplare, cum ar fi CDI și o bază, cum ar fi DBU.

Schema 12



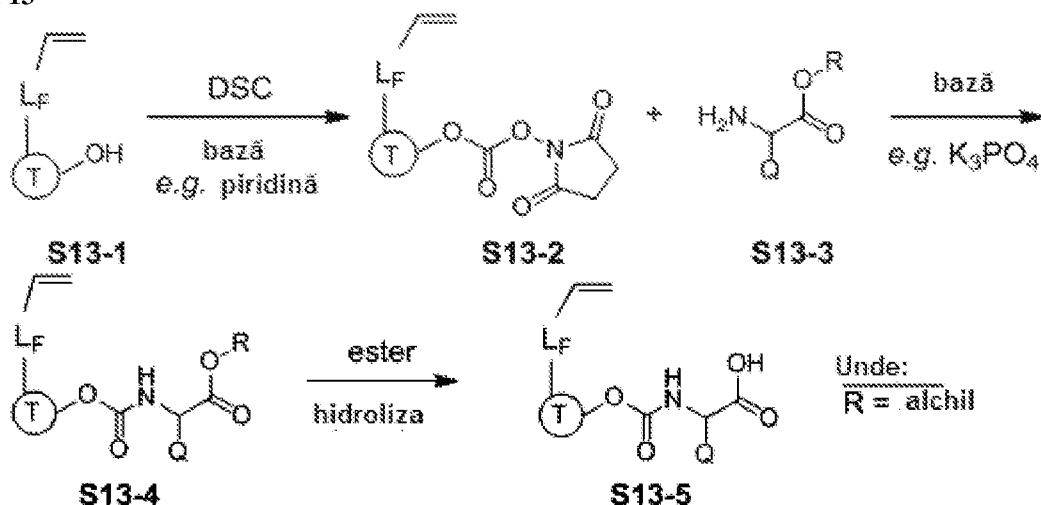
5

Schema 12 prezintă o sinteză generală a intermediarilor **S12-10** și **S12-17**, unde L_F este alchilenă C₁-C₃. În Schema 12, ambele sinteze încep cu monoprotejarea intermediarului **S12-1** pentru a produce **S12-2**, urmată de oxidare (de exemplu, oxidarea Swern) pentru a se obține intermediarul **S12-3**. Clorinarea alfa enantioselectivă (de exemplu, organocatalizatorul **S12-4** și NCS) oferă cloroaldehida **S12-5**. Reacția **S12-5** cu un derivat de bis-zinciometan (de exemplu reactivul Nisted) oferă intermediarul ciclopropanului **S12-6**. Intermediarul **S12-6** este protejat ortogonal pentru a se obține intermediarul **S12-7**. Deprotejarea -OGP a **S12-7** conduce la obținerea intermediarului **S12-8**, care este apoi deshidratat (de exemplu reactivul Grieco) cu intermediarul **S12-9** și în final O-GP² este îndepărtată pentru a se obține intermediarul **S12-10**. Intermediarul **S12-6** este activat alternativ (de exemplu, DSC și o bază, cum ar fi piridina) pentru a furniza **S12-11** intermediar care este cuplat la **S12-12** intermediar pentru a se obține intermediarul carbamatului **S12-13**. Intermediarul **S12-13** este deprotejat pentru a se obține intermediarul **S12-14**, care este apoi oxidat (de exemplu, oxidarea Swern) pentru a se obține intermediarul aldehidei **S12-15**. Olefinarea (de exemplu,

15

reacția Wittig) intermediarului **S12-15** conduce la obținerea intermediarului **S12-16**. Hidroliza esterului (de exemplu, LiOH cand R este metil, TFA cand R = *terf*-butil) conduce la obținerea intermediarului **S12-17**.

Schema 13

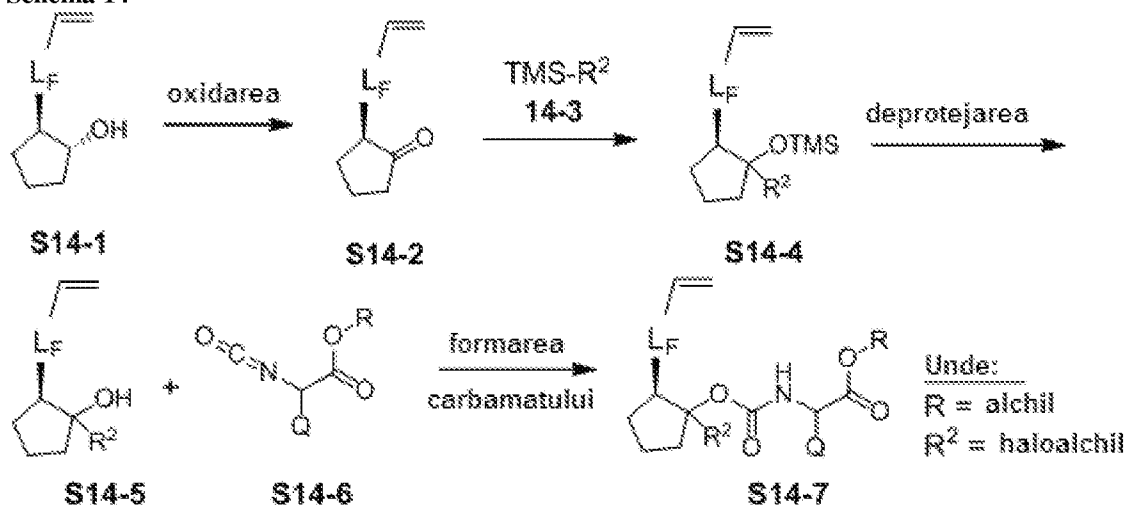


5

Schema 13 prezintă o sinteză generală a intermediarului **S13-5** unde Q și T sunt astfel cum sunt definiți aici și L_F este alchilenă $\text{C}_1\text{-C}_3$. Activarea intermediarului **S13-1** (de exemplu, DSC) urmată de formarea carbamatului între intermediarul **S13-2** și intermediarul esterului aminoacid **S13-3** în condiții bazice conduce la obținerea intermediarului esterului **S13-4**. Hidroliza esterului (de exemplu, LiOH cand R = metil sau TFA cand R = *terf*-butil) conduce la obținerea intermediarului **S13-5**.

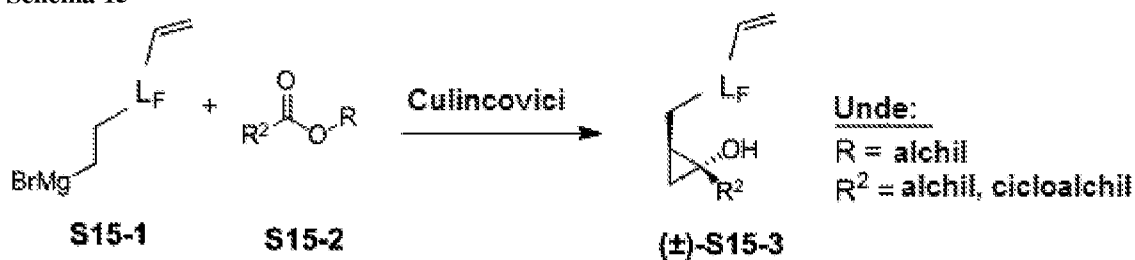
10

Schema 14



Schema 14 prezintă o sinteză generală a intermediarului **S14-7** unde Q este astfel cum este definit aici și L_F este alchilenă $\text{C}_1\text{-C}_3$. Oxidarea intermediarului **S14-1** (de exemplu, periodinan Dess-Martin) produce cetona **S14-2**. Tratarea **S14-2** cu **S14-3** (de exemplu, R^2 este -CF_3) în prezența reactivului adecvat (cum ar fi CsF) conduce la obținerea intermediarului **S14-4**. Deprotejarea **S14-4** (de exemplu, TBAF) conduce la obținerea **S14-5**, care este apoi adăugat la un izocianat **S14-6** pentru a se obține intermediarul **S14-7**.

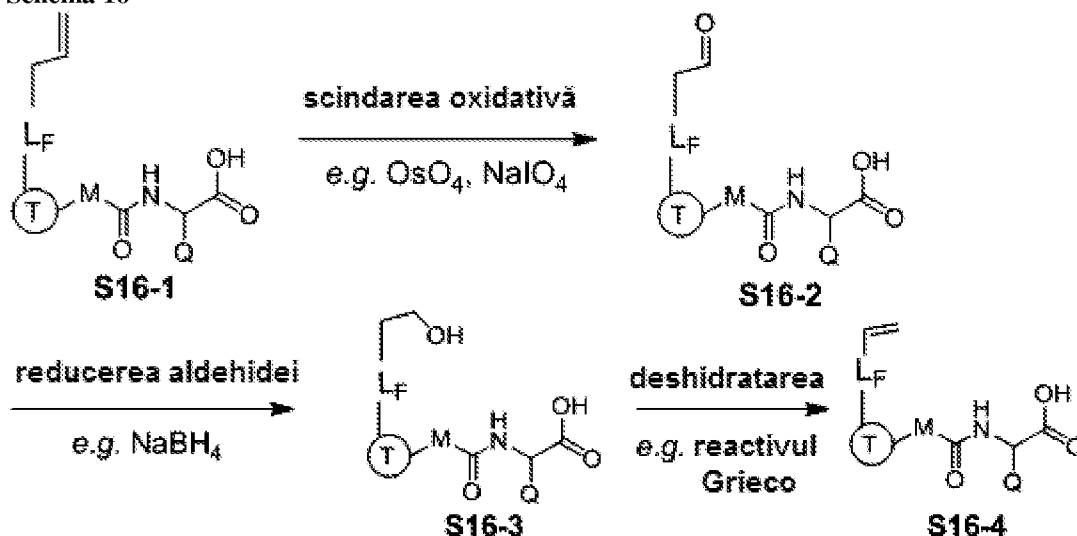
Schema 15



20

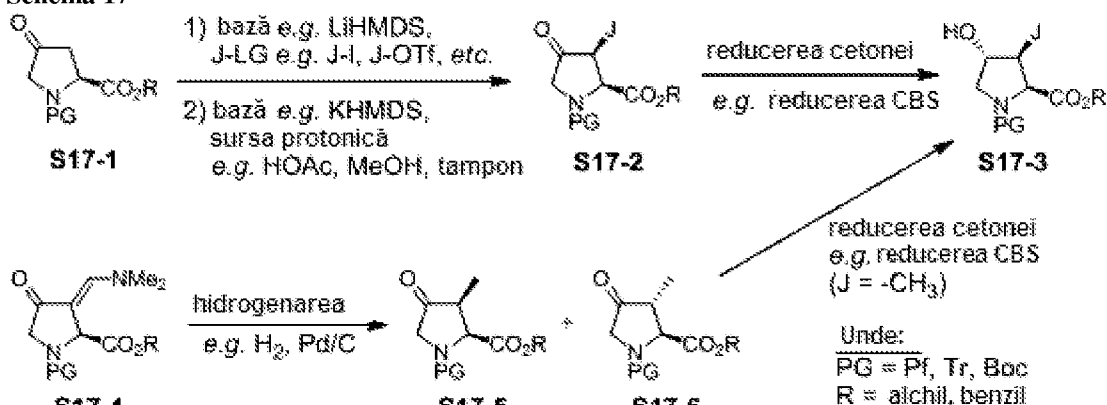
Schema 15 prezintă o sinteză generală a unui intermediar ($\pm$)-**S15-3**, generat din reacția Culincovici a unui reactiv Grignard **S15-1** și a unui ester **S15-2**, conform procedurilor standard astfel cum este descris în Kulinkovich, O.G. and Kananovich, D.G., Eur. J. Org. Chem. 2007, 2007, 2121.

Schema 16



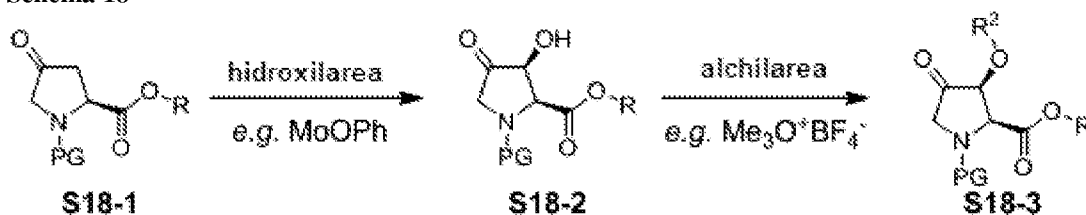
Schema 16 prezintă o sinteză generală a unui intermediar **S16-4** unde Q , M , și T sunt astfel cum sunt definiți aici și L_F este alchilenă $\text{C}_1\text{-C}_3$. În Schema 16, olefina **S16-1** este supusă scindării oxidative (de exemplu, OsO_4 , NaIO_4) la aldehida **S16-2**, care este apoi redusă la alcool **S16-3** (de exemplu NaBH_4) și în final este deshidratată (de exemplu eliminarea Grieco) pentru a se obține intermediarul **S16-4**.

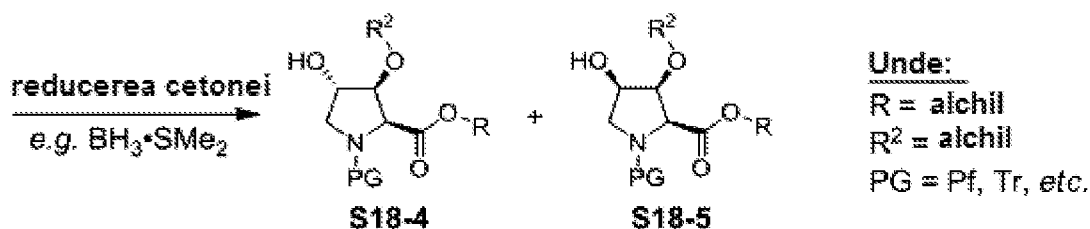
Schema 17



Schema 17 prezintă două strategii generale de sinteză pentru producerea intermediarului **S17-3** unde J este astfel cum este definit aici. În Schema 17, o 4-oxo prolină **S17-1** protejată corespunzător este deprotonată și alchilată (de exemplu, LiHMDS , urmată de J-LG). O a doua deprotonare cu o bază urmată de re-protonarea la temperatură scăzută a generat intermediarul esterului îmbăgățit **S17-2**, bazat pe un protocol descris (Blanco, M-J. et. al. J. Org. Chem. 1999, 64, 8786). Reducerea cetonei într-o manieră stereoselectivă (de exemplu, reducerea CBS) conduce la obținerea alcoolului **S17-3**, unde J este metil. Schema 17 prezintă o sinteză generală alternativă, în care intermediarul **S17-4** este hidrogenat pentru a genera un amestec de **S17-5** și **S17-6**. Reducerea cetonei **S17-5** într-o manieră stereoselectivă (de exemplu, reducerea CBS) conduce la obținerea intermediarului **S17-3**, unde J este metil.

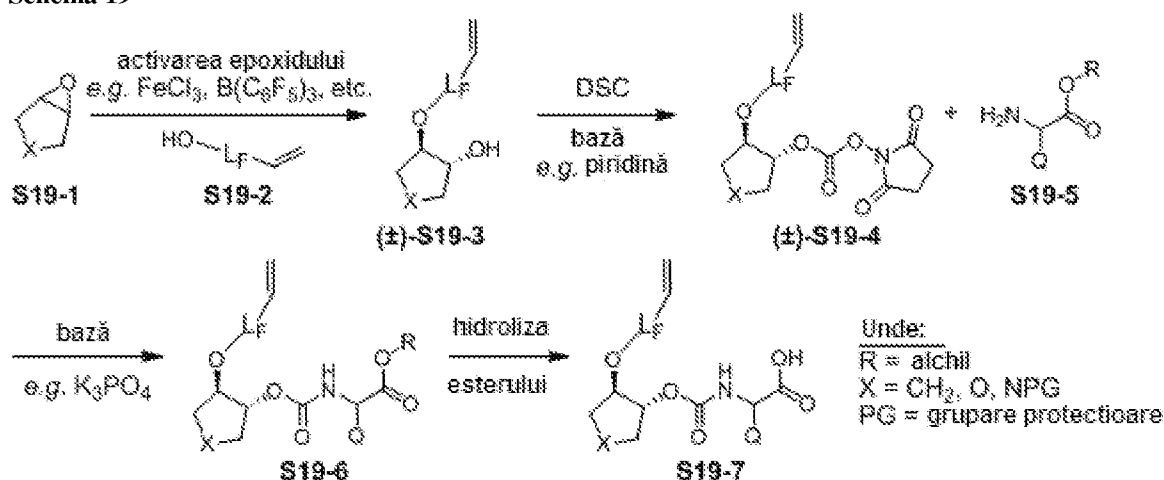
Schema 18





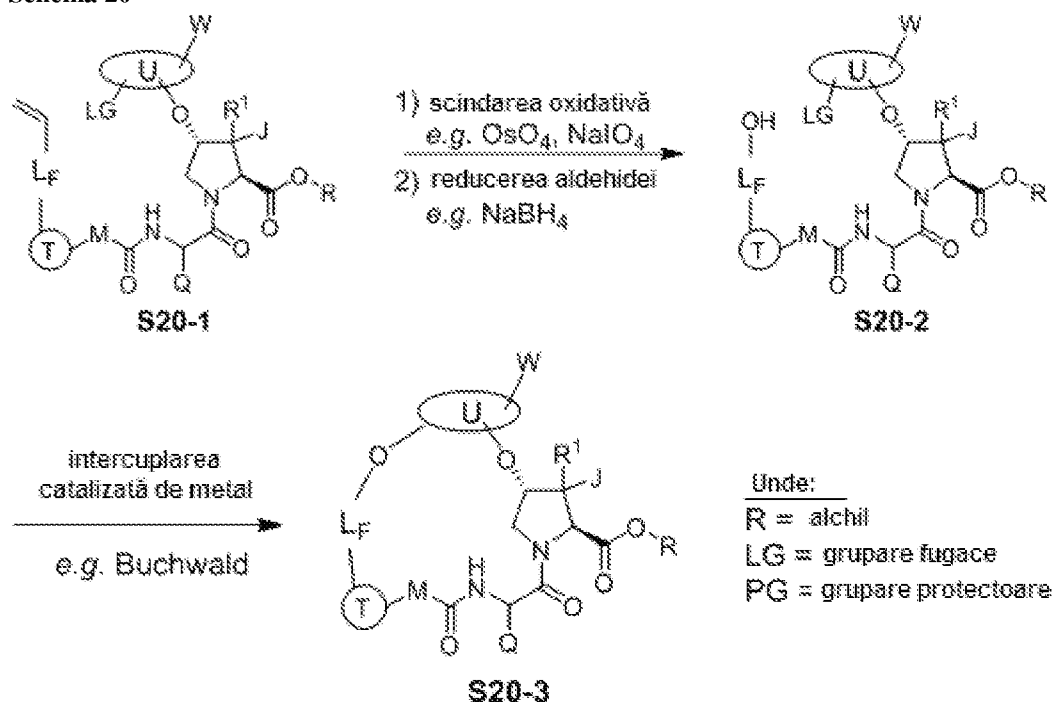
Schema 18 prezintă o sinteză generală a intermediarilor **S18-4** și **S18-5**, în care o 4-oxo prolină **S18-1** protejată corespunzătoare este hidroxilată într-o manieră stereoselectivă (de ex MoOPh) pentru a se obține intermediarul **S18-2**, care intră ulterior în reacție cu un agent de alchilare (de exemplu, tetrafluorborat de trimetiloxoniu) pentru a se obține intermediarul **S18-3**. Reducerea cetonei (de exemplu complexul $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) conduce la obținerea intermediarilor **S18-4** și **S18-5**.

Schema 19



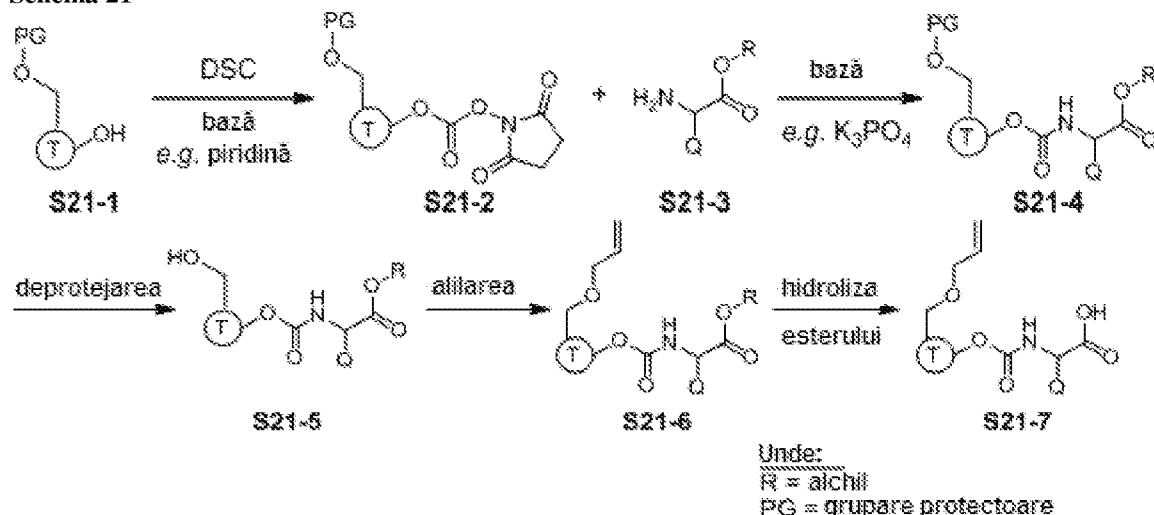
Schema 19 prezintă o sinteză generală a unui intermediar **S19-7** unde Q este astfel cum este definit aici și LF este alchilenă C1-C3. În Schema 19, un intermediar al epoxidului **S19-1** este transformat în $(\pm)$ -trans-intermediarul **S19-3**. Activarea intermediarului alcoolului $(\pm)$ -**S19-3** (de exemplu DSC) produce carbonatul $(\pm)$ -**S19-4**, care este tratat cu intermediarul **S19-5** pentru a se obține intermediarul carbamatului **S19-6**. Intermediarul **S19-6** este supus apoi hidrolizei esterului (de exemplu, LiOH când R = metil sau TFA când R = *tert*-butil) pentru a se obține intermediarul **S19-7**.

Schema 20



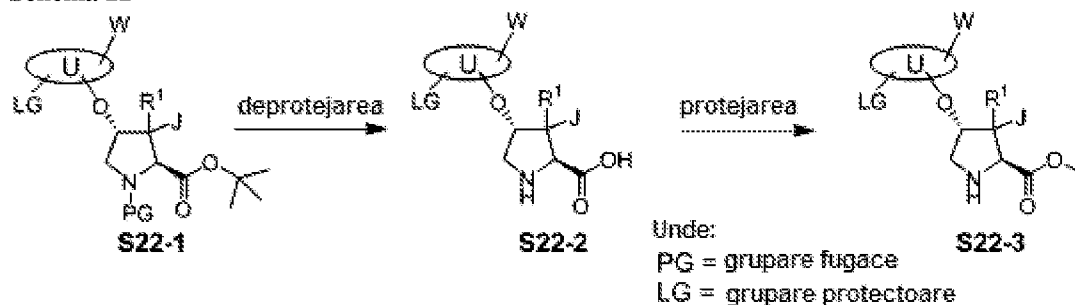
Schema 20 prezintă o sinteză generală a unui intermediar **S20-3** unde L_F-O este F, și U, W, R¹, J, Q, M, T și L sunt astfel cum sunt definiți aici. În schema 20, intermediarul **S20-1** este supus scindării oxidative a unei olefine (de exemplu OSO₄, NaIO₄) urmate de reducerea ulterioară a aldehydei rezultate (de exemplu NaBH₄) pentru a se obține intermediarul **S20-2**. Intercuplarea catalizată de un metal de tranziție conduce la obținerea intermediarului **S20-3**.

Schema 21



Schema 21 prezintă o sinteză generală a unui intermediar **S21-7** unde Q și T sunt astfel cum sunt definiți aici. În Schema 21, activarea diolului monoprotejat **S21-1** (de exemplu DSC), urmată de cuplarea cu intermediarul aminoesterului **S21-3** conduce la obținerea intermediarului carbamatului **S21-4**. Intermediarul **S21-4** este apoi deprotejat pentru a demasca funcționalitatea alcoolică (intermediarul **S21-5**), care este apoi alilat pentru a se obține intermediarul **S21-6**. Intermediarul **S21-6** este supus apoi hidrolizei esterului (de exemplu, LiOH cand R = metil sau TFA cand R = *terț*-butil) pentru a se obține intermediarul **S21-7**.

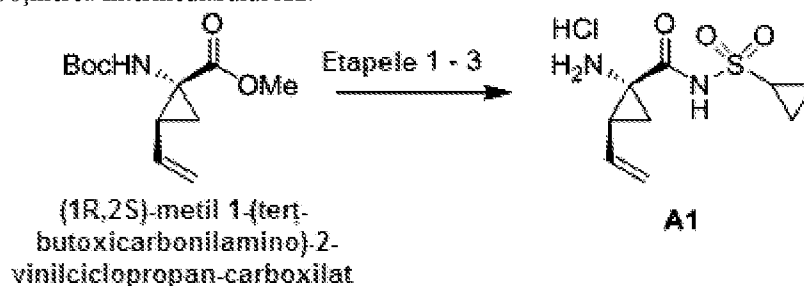
Schema 22



Schema 22 prezintă o sinteză generală a unui intermediar **S22-3** unde U, W, R¹, J și Q sunt astfel cum sunt definiți aici. În schema 22 intermediarul **S22-1** este deprotejat global pentru a se obține intermediarul aminoacidului **S22-2**. Funcționalitatea acidă a intermediarului **S22-2** este apoi convertită într-un acid carboxilic bază-labil (de exemplu, ester metilic), intermediarul **S22-3**.

Obținerea intermediarilor selectați

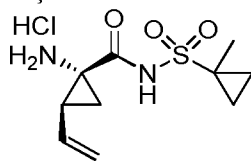
Obținerea Intermediarului **A1**.



Etapele 1-3. Obținerea Intermediarului **A1**: Intermediarul **A1** a fost obținut utilizând procedura detaliată din Exemplul 2.12 din Publicația WO 2008064066 A1 2008.05.29 substituind (1R,2S)-metil 1-(*terț*-

butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropan-carboxilatul (obținut conform WO 2008064066 A1 2008.05.29) cu (1R,2S)-etil 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropan-carboxilat.

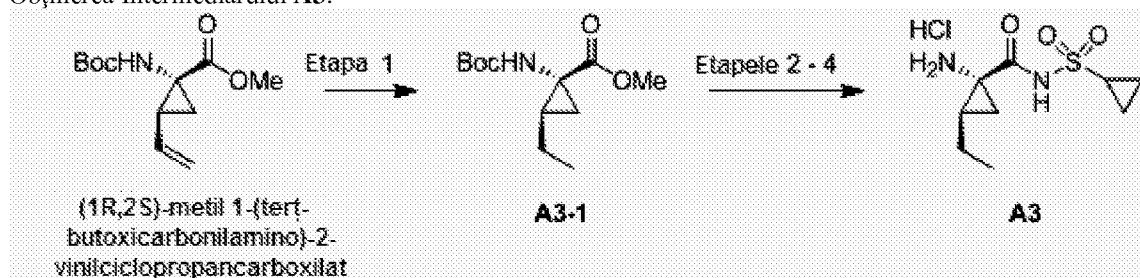
Obținerea Intermediarului **A2**.



A2

- 5 Intermediarul **A2** a fost obținut similar cu Intermediarul **A1**, substituind 1-metilciclopropan-1-sulfonamida (obținută conform Exemplului 1.2 din WO 2008064066 A1 2008.05.29, p. 47) cu ciclopropansulfonamida.

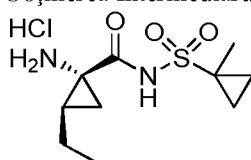
Obținerea Intermediarului **A3**.



- 10 Etapa 1. Obținerea **A3-1**: Ciclopropanesterul **A3-1** a fost obținut din (1R,2S)-metil 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropanecarboxilat (obținut conform Beaulieu, P.L., et al., J. Org. Chem. 2005, 70, 5869) utilizând procedura detaliată în Exemplul 26 din Publicația WO 2009005677 A2 2009.01.08.

- 15 Etapele 2-4. Obținerea Intermediarului **A3**: Intermediarul **A3** a fost obținut similar cu (1R,2S)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropanecarboxamida din Exemplul 2.12 din WO 2008064066 A1 2008.05.29 (p. 75-76.) substituind **A3-1** cu (1R,2S)-etil 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropanecarboxilatul.

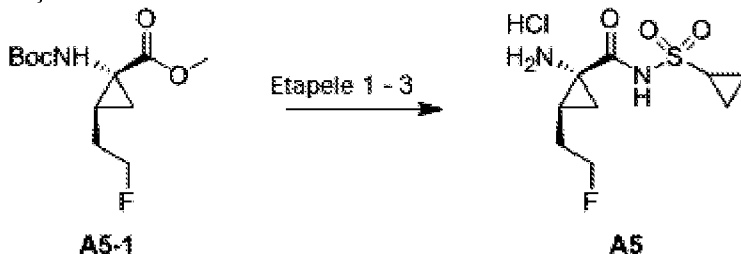
Obținerea Intermediarului **A4**.



A4

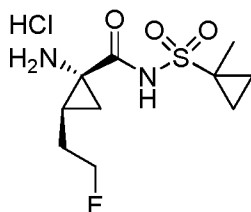
- 20 Intermediarul **A4** a fost obținut similar cu Intermediarul **A3**, substituind 1-metilciclopropan-1-sulfonamida (obținută conform Exemplului 1.2 din WO 2008064066 A1 2008.05.29, p. 47) cu ciclopropansulfonamida.

Obținerea Intermediarului **A5**.



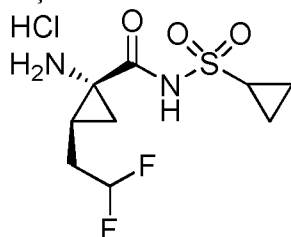
- 25 Etapele 1-3. Obținerea Intermediarului **A5**: Intermediarul **A5** a fost obținut similar cu (1R,2S)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropanecarboxamida din Exemplul 2.12 din WO 2008064066 A1 2008.05.29 (p. 75-76) substituind **A5** (obținută conform Exemplului 104 din WO 2009005677 A2 2009.01.08, p. 265) cu (1R,2S)-etil 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropanecarboxilatul.

Obținerea Intermediarului **A6**.

**A6**

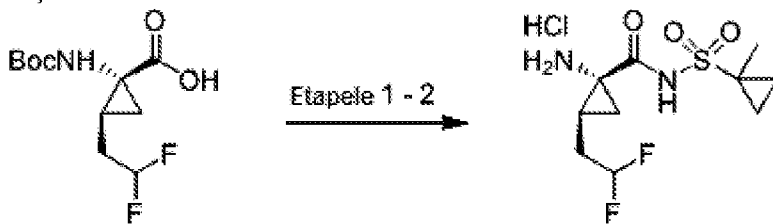
Intermediarul **A6** a fost obținut similar cu Intermediarul **A5**, substituind 1-metilciclopropan-1-sulfonamida (obținută conform Exemplului 1.2 din WO 2008064066 A1 2008.05.29, p. 47) cu ciclopropansulfonamida.

5 Obținerea Intermediarului **A7**.

**A7**

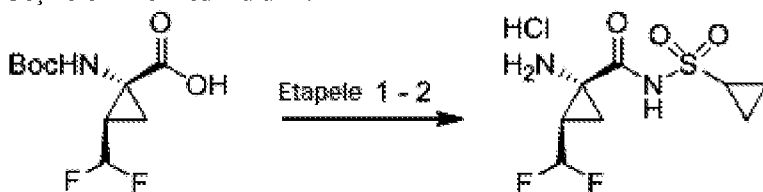
Intermediarul **A7** a fost obținut conform Exemplului 97.1.6 din US2009274652 A1 2009.11.05.

Obținerea Intermediarului **A8**.

**A8-1****A8**

10 Etapele 1-2. Obținerea Intermediarului **A8**: Intermediarul **A8** a fost obținut similar cu (1*R*,2*S*)-1-amino-
N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropan-carboxamida din Exemplul 2.12 din WO 2008064066 A1
2008.05.29 (p 75-76.) substituind **A8-1** (obținut conform procedurii detaliate din Exemplul 97.1.4 din
US2009274652 A1 2009.11.05, p. 72-3) cu acidul (1*R*,2*S*)-1-(*ter*-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclo-
propancarboxilic și substituind 1-metilciclopropan-1-sulfonamida (obținută conform Exemplului 1.2 din
15 WO 2008064066 A1 2008.05.29, p. 47) cu ciclopropansulfonamida. **A8-1** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ
9,22 (br s, 1H), 6,05-5,75 (m, 1H), 5,38 (br s, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,52 (m, 9H),
1,42 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 0,85 (m, 2H).

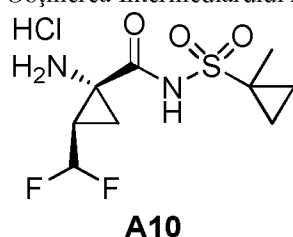
Obținerea Intermediarului **A9**.

**A9-1****A9**

20 Etapele 1-2. Obținerea Intermediarului **A9**: Intermediarul **A9** a fost obținut similar cu (1*R*,2*S*)-1-amino-
N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropan-carboxamida din Exemplul 2.12 din WO 2008064066 A1
2008.05.29 (p 75-76.) substituind **A9-1** (obținut conform Exemplului 1, Etapele 1L-1O din WO
2009134987 A1 2009.11.05, p. 75-77) cu acidul (1*R*,2*S*)-1-(*ter*-butoxicarbonilamino)-2-
vinilciclopropancarboxilic.

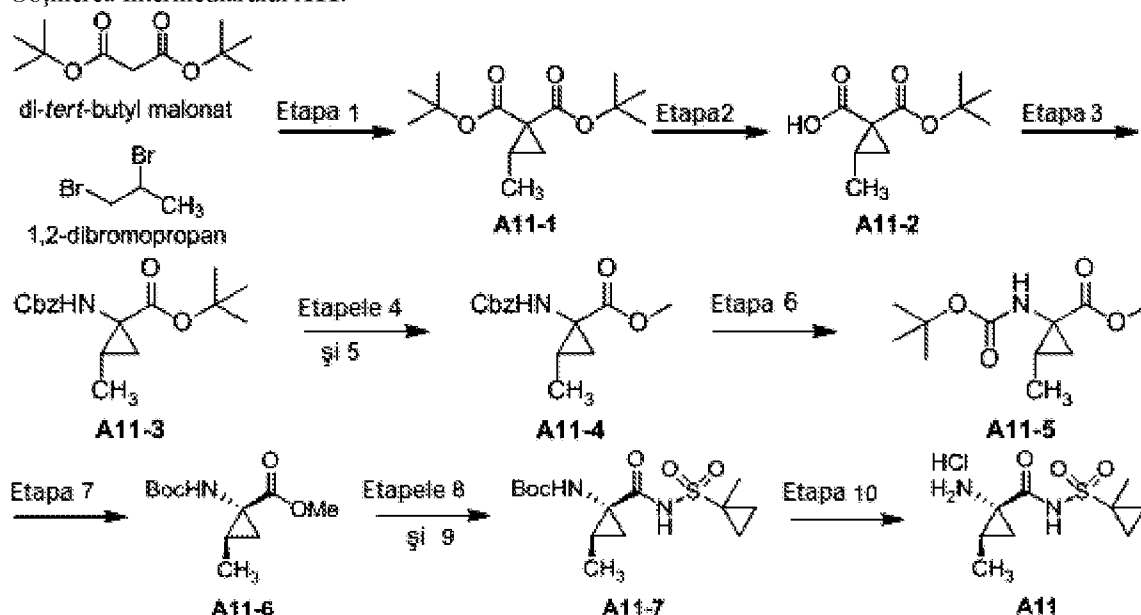
25

Obținerea Intermediarului **A10**.



Intermediarul **A10** a fost obținut similar cu Intermediarul **A9**, substituind 1-metilciclopropan-1-sulfonamida (obținută conform Exemplului 1.2 din WO 2008064066 A1 2008.05.29, p. 47) cu ciclopropan-sulfonamida.

Obținerea Intermediarului **A11**.



Etapa 1. Obținerea **A11-1**: La o soluție de NaOH (46,2 g, 50% m/m în apă) la tc s-a adăugat BnEt_3NCl (10,5 g, 46 mmol), di-*tert*-butil malonat (10 g, 46 mmol) și 1,2-dibromopropan (14 g, 69,3 mmol). Amestecul s-a agitat peste noapte la tc și s-a extras cu DCM (3?100 mL). Straturile organice s-au spălat cu apă (80 mL) și soluție de sare (50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru. Concentrarea in vid a produs **A11-1** care a fost utilizat ulterior fără purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,83-1,62 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,40 (s, 9H); 1,24-1,05 (m, 2H); 1,03-1,02 (d, 3H).

Etapa 2. Obținerea **A11-2**: La un amestec de *t*-BuOC (175 g, 1,56 mol) în eter (1,2 L) la 0°C s-a adăugat apă (3,4 mL), după care s-a adăugat diester **A11-1** (91 g, 0,35 mol). Amestecul s-a fost la tc timp de trei zile, apoi s-a stins cu apă cu gheață. Stratul apos s-a extras cu eter (2?400 mL), acidulat cu acid critic și apoi extras cu EA (3?400 mL). Extractele de acetat de etil s-au spălat cu apă (2?100 mL), soluție de sare (200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru și s-au concentrat in vid pentru a produce **A11-2** care a fost utilizat în continuare fără purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,60 (s, 1H); 1,70-1,64 (s, 1H); 1,37 (s, 9H); 1,19-1,13 (m, 1H); 1,03-1,00 (m, 4H).

Etapa 3. Obținerea **A11-3**: La un amestec **A11-2** (33,5 g, 0,17 mol) și trietilamină (70 mL) în THF (200 mL) la 0°C s-a adăugat cloroformat de etil (22 mL). Amestecul s-a agitat la 0°C timp de 1 oră. La amestec la 0°C s-a adăugat azidă de sodiu (54 g, 0,83 mol, 4,9 ech.) în apă (100 mL), amestecul s-a agitat timp de 40 min. Amestecul s-a extras cu EA (2?400 mL), spălat cu apă (100 mL), soluție de sare (100 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru și s-a concentrat in vid pentru a produce un reziduu care a fost preluat în toluen (100 mL) și tratat cu alcool benzilic (50 mL). Amestecul s-a încălzit apoi la 70°C timp de 2 ore, s-a răcit la tc, s-a ajustat până la pH 8 cu bicarbonat de sodiu și apoi s-a extras cu eter (3?200 mL). Stratul apos a fost apoi ajustat la pH 5 cu HCl 1N și extras cu EA (2?300 mL). Extractele de acetat de etil s-au spălat cu apă (100 mL), soluție de sare (80 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru și concentrat in vid pentru a se obține amina CBZ protejată **A11-3** (16 g), care s-a utilizat în continuare fără purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,85 (s, 1H); 7,28-7,15 (m, 5H); 4,97-5,03 (m, 2H); 1,33 (s, 9H); 1,33-1,17 (m, 2H); 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,90-1,00 (m, 1H).

Etapele 4 și 5. Obținerea **A11-4**: La o soluție de amină Cbz protejată **A11-3** (16 g, 52 mmol) în DCM (250 mL) s-a adăugat prin picurare TFA (250 mL, 3,24 mol) la tc și amestecul s-a agitat la tc peste noapte. Amestecul s-a concentrat in vid, s-a ajustat la pH 8~9 utilizând carbonat de sodiu apos și s-a spălat cu eter (3×80 mL). Faza apoasă s-a ajustat apoi la pH 5~6 utilizând HCl 1N și s-a extras cu EA (2×300 mL). Fazele combinate de acetat de etil s-au spălat cu apă (80 mL), soluție de sare (80 mL), s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru și s-au concentrat pentru a se obține 13 g sub formă de ulei de culoare ușor gălbuie, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. Acest material (8,0 g, 32 mmol) a fost preluat în metanol (200 mL), tratat cu clorură de tionil (15 mL) la 0°C, apoi agitat la tc peste noapte. Amestecul rezultat a fost concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent PE/EA 10:-5:1) pentru a obține esterul metilic **A11-4** (6 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,97 (s, 1 H); 7,37-7,26 (m, 5H); 4,99 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 1,48-1,45 (m, 1 H); 1,17-1,08 (m, 2H); 1,06-1,04 (d, 3H).

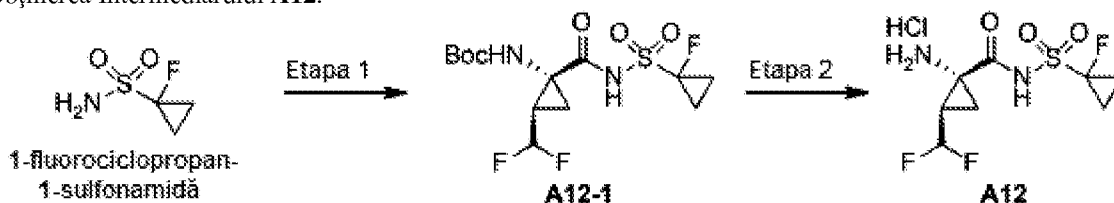
Etapa 6. Obținerea **A11-5**: Cbz carboxamidă **A11-4** (36 g, 0,15 mol), Boc₂O (40 g, 0,18 mol) și Pd/C (3,6 g, 10% m/m) s-au combinat în metanol sub H₂ și agitat la 32°C peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat pentru a îndepărta catalizatorul, Boc₂O (40 g, 0,18 mol) și Pd/C (3,6 g, 10% masă/masă) s-au adăugat suplimentar și amestecul de reacție s-a plasat în atmosferă de H₂ cu agitare la tc în timpul zilelor de odihnă. Amestecul de reacție a fost filtrat pentru a îndepărta catalizatorul, concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent PE/EA 20:1-10:1) pentru a produce amina Boc protejată **A11-5**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,48 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,43-1,41 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,21-1,18 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 4H).

Etapa 7. Obținerea **A11-6**: La o soluție de NaH₂PO₄ (1,9 g) în apă (160 mL) la 40°C s-a adăugat Alcalase (2,4 U/g, 16 mL). Amestecul s-a ajustat cu 50% de hidroxid de sodiu apos la pH 8. **A11-5** (2,80 g) în DMSO (32 mL) s-a adăugat prin picurare la soluția tampon timp de 30 de minute. Amestecul s-a agitat la 40°C și s-a menținut la pH 8 cu adăugarea a 50% de NaOH timp de 19 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, cu eter (3 x 100 mL) și faza organică s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (2 x 40 mL), apă (2 x 40 mL), soluție de sare (40 mL), s-a uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat in vid pentru a produce **A11-6**. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,18 (br s, 1 H); 3,71 (s, 3H); 1,43-1,18 (m, 2H); 1,34 (s, 9H); 1,07-1,01 (m, 4H). Analiza produsului folosind coloană chirală CC3 (0,46 cm I.D. x 25 cm L, 3 μL injecție, 80/20 hexan/IPA, 1 mL/min, 34° C, 220 nM detecție UV) a determinat că excesul enantiomeric a fost de 99,4% (TC = 5,238 min dorită, TC = 6,745 min nedorită).

Etapele 8 și 9. Obținerea **A11-7**: Solid LiOH·H₂O (19,1 g, 455 mmol) s-a preluat în 50 mL MeOH/50 mL apă la tc. După ce tot LiOH s-a dizolvat, ester metilic **A11-6** (10,4 g, 45,5 mmol) s-a preluat în 100 mL de THF, s-a adăugat la amestecul de reacție și s-a agitat puternic peste noapte. Soluția rezultată s-a diluat cu apă (150 mL), ajustat la pH ~3 cu HCl 12 M și extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe MgSO₄ anhidru și s-au concentrat in vid pentru a produce o pulbere albă fină (9,2 g). Acest material (1,5 g, 7 mmol) s-a preluat în THF (30 mL) și s-a tratat cu CDI (1,47 g, 9,1 mmol). Soluția rezultată s-a încălzit la 65°C timp de 2 ore, s-a răcit la tc și s-a tratat cu DBU (2,1 mL, 13,9 mmol) și 1-metilciclopropan-1-sulfonamidă (1,4 g, 10,5 mmol). Soluția rezultată s-a agitat la tc peste noapte. HCl 1 M suplimentară s-a folosit pentru a ajusta pH-ul ~ 1 înainte de îndepărtarea majorității THF in vid. Suspensia rezultată s-a extras cu EtOAc și materialele organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe MgSO₄ anhidru și s-au concentrat in vid pentru a produce 2,29 g de acil sulfonamidă **A11-7**. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+Na]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₄N₂NaO₅S: 355,41; găsit: 355,84.

Etapa 10. Obținerea intermediarului **A11**. Acil sulfonamidă **A11-7** (0,25 g, 0,75 mmol) în dioxan (1 mL) s-a tratat cu HCl (4 M în dioxan, 2,8 mL, 11,2 mmol) la tc. După 4 ore, masa de reacție s-a concentrat in vid pentru a produce 0,20 g de Intermediar **A-11**, care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,87-1,84 (m, 0,5 H); 1,77-1,65 (m, 1,5H); 1,58-1,46 (m, 2H); 1,54 (d, *J* = 8 Hz, 3H); 1,34-1,26 (m, 3+1H); 1,02-0,92 (m, 1H); 0,83-0,77 (m, 1H).

Obținerea Intermediarului **A12**.

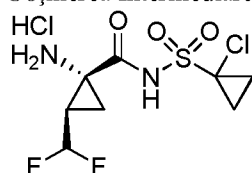


Etapa 1. Obținerea **A12-1**: Un vas conținând o soluție de acid carboxilic **A9-1** (1 g, 4 mmol) în THF (15 mL) s-a tratat cu CDI (0,84 g, 5,2 mmol), s-a sigilat și s-a încălzit la 75°C timp de 2 ore. Soluția limpede colorată cafeniu s-a împărțit în jumătate și s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară pentru restul Etapei 1 la obținerea Intermediarului **A12**, precum și obținerea Intermediarului **A13** astfel cum este detaliat mai jos. Această soluție s-a tratat cu 1-fluorociclopropan-1-sulfonamidă (0,42 g, 3 mmol; obținută conform

Etapele 1, 4 și 9 din Exemplul 7 din WO 2009014730 A1 2009.01.29, p. 107-110.) și DBU (0,6 ml, 4 mmol) și s-a agitat peste noapte la tc. Soluția s-a acidificat la pH ~1 cu HCl 1 M și s-a concentrat in vid pentru a îndepărta majoritatea THF. Stratul apos s-a extras cu EtOAc și materialele organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe MgSO₄ anhidru și s-au concentrat in vid până la uscare pentru a se obține 0,73 g de **A12-1** care s-a utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 2. Obținerea Intermediarului **A12**: Acil sulfonamidă **A12-1** (0,25 g, 0,67 mmol) s-a preluat in 1 mL de dioxan și tratat cu HCl (4 M în dioxan, 2,5 mL, 11 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 2 ore și s-a concentrat sub vid până la uscare pentru a se obține un randament cantitativ de Intermediar **A12**. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,04 (td, *J*_{H-F} = 55,6 Hz, *J* = 5,2 Hz, 1 H); 2,25-2,14 (m, 1H); 1,78-1,62 (m, 2H); 1,52-1,38 (m, 4H).

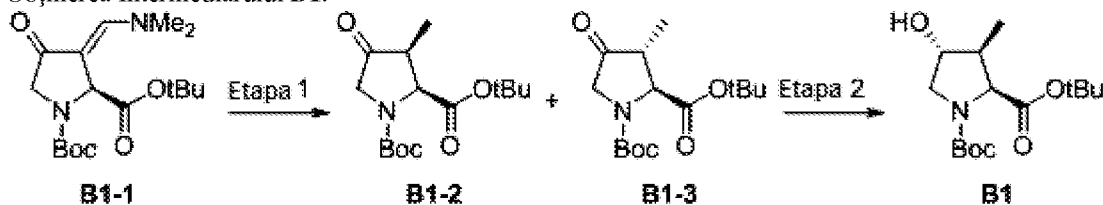
Obținerea Intermediarului **A13**.



A13

Intermediarul **A13** a fost obținut similar cu Intermediarul **A12**, substituind 1-clorociclopropan-1-sulfonamida (obținut conform Li, J, et al. Synlett, 2006, 5, p. 725-728) cu 1-clorociclopropan-1-sulfonamida in Etapa 1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,03 (td, *J*_{H-F} = 54,8 Hz, *J* = 6 Hz, 1H); 2,32-2,18 (m, 1 H); 2,06-1,92 (m, 2H); 1,80-1,68 (m, 2+1H); 1,56-1,44 (m, 1H); 1,44-1,37 (m, 1H).

Obținerea Intermediarului **B1**.



B1-1

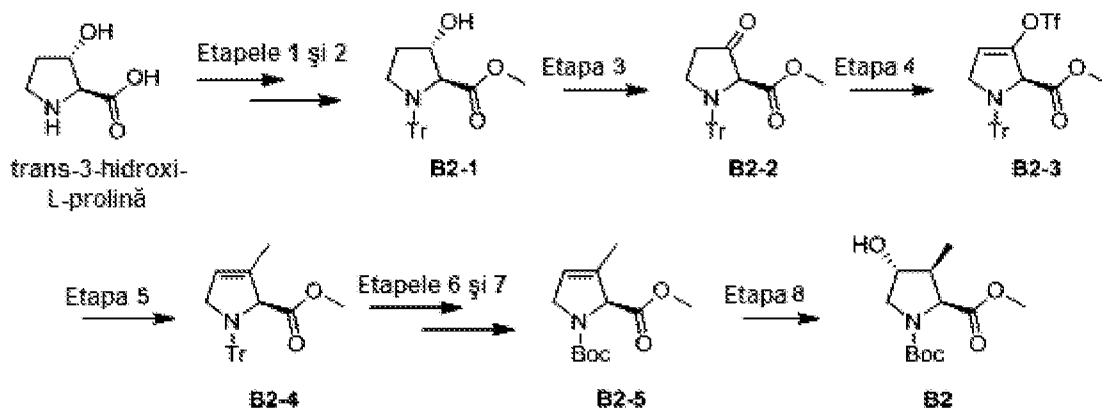
B1-2

B1-3

B1

Etapele 1 și 2. Obținerea Intermediarului **B1**: Enaminonă **B1-1** (4,0 g, 11,8 mmol, obținută în conformitate cu Camplo, M., et al. Tetrahedron 2005, 61, 3725) s-a dizolvat în acetonă (120 mL) și vasul de reacție a fost purjat cu Ar. Pd/C (10% de masă Pd, 820 mg) s-a adăugat într-o singură porție și vasul de reacție a fost purjat de două ori cu H₂. Amestecul de reacție s-a agitat sub 1 atm H₂ la tc timp de 15 ore și s-a filtrat apoi printr-un strat de Celită cu acetonă. Filtratul s-a concentrat și s-a filtrat printr-un strat de silicagel cu 30% acetat de etil în hexan pentru a se obține un amestec ~2: 1 de cetone **B1-2** și **B1-3** (3,48 g) ca un solid alb. Acest amestec (3,37 g, 11,3 mmol) s-a dizolvat în THF (100 mL) în Ar. O soluție 1M de (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidină în toluen (11,3 mL, 11,3 mmol) s-a adăugat într-o singură porție și soluția rezultată a fost răcită la -78°C. O soluție 1M de BH₃·SMe₂ în CH₂Cl₂ (11,3 mL) s-a adăugat apoi prin picurare timp de 5 min. Soluția rezultată s-a agitat timp de 20 min și s-a îndepărtat din baia de răcire. După încă 15 minute, Amestecul de reacție a fost plasat într-o baie de apă la temperatura ambiantă. După încă 7 min, amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea prin picurare a MeOH (20 mL). După agitare timp de 2,5 ore suplimentare, amestecul de reacție a fost concentrat, dizolvat în EtOAc (300 mL) și spălat cu HCl 0,2 M (200 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (100 mL). Faza organică combinată s-a filtrat pentru a îndepărta solidele, s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul brut s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și s-a concentrat pe 20 g silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (25 până la 40% EtOAc în hexan) a condus la separarea parțială a Intermediarului **B1** din alte produse diastereomerice. Frațiunile mixte s-au combinat și concentrat pe 9 g de silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel a condus la obținerea Intermediarului **B1** contaminat cu componente diastereomerice minore ca un solid alb (1,96 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, rotameri observați) δ 4,25-4,15 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,28-3,09 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 1H), 2,04 (bs, 1H), 1,51-1,39 (m, 18H), 1,09-1,01 (m, 3H).

Obținerea Intermediarului **B2**.



Etapele 1 și 2. Obținerea **B2-1**: *trans*-3-Hidroxi-L-prolină (571 mg, 4,35 mmol, Chem-Impex International, Inc.) a fost suspendată în MeOH și răcită la 0°C. Clorură de tionil (1,6 mL, 22 mmol) s-a adăugat timp de 5 minute și soluția s-a încălzit la tc. După agitare timp de 24 ore, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă pentru a produce esterul metilic, care a fost utilizat mai departe fără purificare suplimentară. Esterul brut a fost suspendat în DCM (22 mL) și tratat cu TEA (1,3 mL, 9,57 mmol). Amestecul agitat a fost răcit la 0°C și s-a adăugat clorură de tritil (1,21 g, 4,35 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să ajungă treptat la tc p/n și apoi s-a turnat în soluție apoasă saturată de NaHCO₃. Stratul apos s-a extras de trei ori cu DCM. Substanțele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (25% până la 50% EtOAc/Hex pentru a se obține alcoolul **B2-1** (1,27 g).

Etapa 3. Obținerea **B2-2**: Alcool **B2-1** (1,23 g, 3,18 mmol) și 2 g de 4 Å MS au fost suspendate în DCM (16 mL) și tratate cu NMO (560 mg, 4,78 mmol) și TPAP (76 mg, 0,218 mmol). După agitare timp de 30 min, amestecul a fost filtrat peste un tampon mic de silica și eluat cu 50% EtOAc/Hex. Filtratul a fost concentrat și reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (10% până la 30% EtOAc/Hex pentru a se obține cetona **B2-2** (0,99 g).

Etapa 4. Obținerea **B2-3**: LiHMDS (1,0 M în TF, 5,8 mL, 5,8 mmol) s-a adăugat la THF (22 mL) și soluția agitată a fost răcită la -78°C. O soluție de cetonă **B2-2** la tc (2,14 g, 5,55 mmol) în THF (6 mL) s-a adăugat prin picurare printr-o canulă timp de 5 minute. Balonul care a conținut **B2-2** s-a clătit apoi cu THF (4 mL) și clătirea s-a adăugat prin picurare printr-o canulă la amestecul de reacție. După 35 min, *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometansulfonimidă) (2,40 g, 6,11 mmol) în THF (6 mL) s-a adăugat prin picurare la amestecului de reacție prin seringă timp de 5 min. După încă 1 oră, amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei. După încă 30 min, reacția s-a stins prin adăugarea a 20 mL de H₂O și s-a diluat cu Et₂O. Soluția organică s-a spălat cu 10% NaOH și s-a uscat pe C₂CO₃, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost încărcat pe o coloană de silice care a fost pre-echilibrată cu 1% TEA/Hex. Materialul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0% până la 15% EtOAc/Hex dopat cu 1% TEA) pentru a se obține enol triflatul **B2-3** (1,89 g).

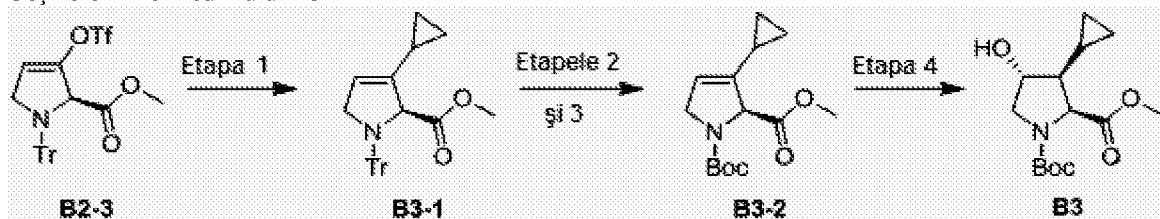
Etapa 5. Obținerea **B2-4**: Enol triflat **B2-3** (957 mg, 1,85 mmol) s-a dizolvat în THF (9 mL) și s-a tratat cu Pd(PPh₃)₄ (107 mg, 0,0925 mmol) și dimetil zinc (2,0 M în PhMe, 1,9 mL, 3,7 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 5 ore, apoi mai mult dimetil zinc (2,0 M în PhMe, 1,9 mL, 3,7 mmol) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C timp de 15 min. După răcire la tc, amestecul a fost diluat cu Et₂O. Soluția organică s-a spălat cu 10% NaOH de două ori, apoi s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut **B2-4** s-a utilizat în continuare fără purificare suplimentară.

Etapele 6 și 7. Obținerea **B2-5**: Compusul **B2-4** (1,85 mmol teoretic) s-a dizolvat în 1:1 MeOH/DCM (20 mL) și s-a tratat cu HCl (4,0 M în dioxan, 2 mL, 8,0 mmol). După agitare timp de 2 ore la tc, amestecul de reacție a fost concentrat și materialul brut a fost utilizat în continuare fără purificare suplimentară. Produsul brut hidroclorura de amină s-a tratat cu Boc₂O (2,02 g, 9,25 mmol), DCM (18 mL), MeOH (1,8 mL) și TEA (0,52 mL, 3,7 mmol). După agitare timp de 2 ore la tc, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu 10% HCl, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție de sare. Soluția organică s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (15% până la 40% EtOAc/Hex) pentru a se obține carbamatul **B2-5** (331 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₂H₂₀NO₄: 242,14; găsit: 243,26.

Etapa 8. Obținerea Intermediarului **B2**: Carbamatul **B2-5** (345 mg, 1,43 mmol) s-a dizolvat în THF (7 mL) și s-a răcit la 0°C. Complex BH₃·SMe₂ (2,0 M în THF, 0,79 mL, 1,58 mmol) s-a adăugat prin picurare și amestecul de reacție a fost lăsat să ajungă treptat la tc. După 15 ore, reacția s-a stins prin adăugarea prin picurare a H₂O (adăugat până la barbotarea a încetat), apoi s-a răcit la temperatura de 0°C. Peroxid de hidrogen (30% m/m în H₂O, 0,73 mL, 7,2 mmol) și NaOH (2,0 M în H₂O, 0,86 mL, 1,72 mmol) s-au

adăugat în succesiune rapidă și amestecul agitat a fost încălzit la 50°C timp de 35 minute. Amestecul s-a diluat apoi cu Et₂O și s-a spălat succesiv cu H₂O, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție de sare, apoi s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Intermediarul **B2** s-a utilizat în reacțiile ulterioare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₂H₂₂NO₅: 260,15; găsit: 259,99.

Obținerea Intermediarului **B3**.

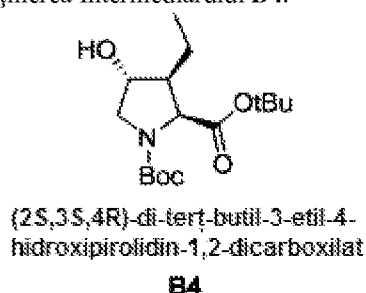


Etapa 1. Obținerea **B3-1**: Enol triflat **B2-3** (91 mg, 0,176 mmol) s-a dizolvat în THF (1,7 mL) și ts-a ratat cu ciclopropil zinc bromură (0,5 M în THF, 1,7 mL, 0,85 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,018 mmol). Amestecul de reacție agitat s-a încălzit la 50°C timp de 2 ore, apoi s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu acetat de etil. Soluția organică s-a spălat succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție de sare, apoi s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Rezidul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0% până la 20% EtOAc/Hex) pentru a se obține ciclopropan **B3-1** (43 mg). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M-Tr+H]⁺ calculat pentru C₉H₁₄NO₂: 168,10; găsit: 168,04.

Etapele 2 și 3. Obținerea **B3-2**: Vinil ciclopropan **B3-1** (43 mg, 0,11 mmol) s-a dizolvat în 1: MeOH/DCM (10 mL) și s-a tratat cu HCl (4,0 M în dioxan, 1 mL, 4,0 mmol). După agitare timp de 1,5 ore la tc, amestecul de reacție a fost concentrat și materialul brut a fost utilizat ulterior fără purificare suplimentară. Produsul brut din etapa 2 s-a tratat cu Boc₂O (229 mg, 1,05 mmol), DMAP (13 mg, 0,105 mmol), DCM (5 mL) și TEA (0,293 mL, 2,10 mmol). După agitare timp de 5 ore la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc și s-a spălat cu 10% HCl, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ de două ori și cu soluție de sare. Soluția organică s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Rezidul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (10% până la 30% EtOAc/Hex) pentru a se obține carbamatul **B3-2** (20 mg). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M-(*t*-Bu)+H]⁺ calculat pentru C₁₀H₁₄NO₄: 212,09; găsit: 211,91.

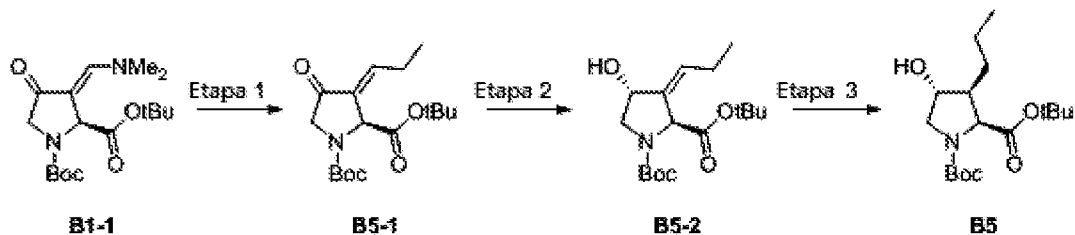
Etapa 4. Obținerea Intermediarului **B3**: Carbamatul **B3-2** (152 mg, 0,569 mmol) s-a dizolvat în THF (5,7 mL) și s-a răcit la 0°C. Complex BH₃·SMe₂ (2,0 M în THF, 0,31 mL, 0,63 mmol) s-a adăugat prin picurare și amestecul de reacție a fost lăsat să ajungă treptat la tc. După 20 de ore, amestecul de reacție s-a stins prin adăugarea prin picurare a H₂O (adăugat până la barbotarea a încetat), apoi s-a răcit la temperatura de 0°C. Peroxid de hidrogen (30% m/m în H₂O, 0,29 mL, 2,85 mmol) și NaOH (2,0 M în H₂O, 0,43 mL, 0,86 mmol) s-a adăugat în succesiune rapidă și amestecul agitat a fost încălzit la 50°C timp de 30 min. Amestecul s-a diluat apoi cu Et₂O și s-a spălat succesiv cu H₂O, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție de sare, apoi s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Intermediarul **B3** s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M-(*t*-Bu)+H]⁺ calculat pentru C₁₀H₁₆NO₅: 230,10; găsit: 230,03.

Obținerea Intermediarului **B4**.



Intermediarul **B4** ((2*S*,3*S*,4*R*) di-*tert*-butil-3-etil-4-hidroxi-pirolidin-1,2-dicarboxilat) a fost obținut conform Li, J, et al. Synlett, 2006, 5, p. 725-728.

Obținerea Intermediarului **B5**.

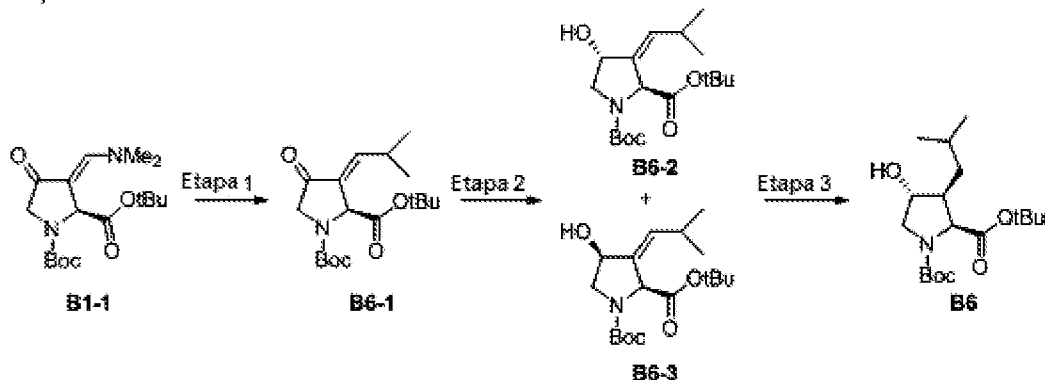


Etapa 1. Obținerea enonei **B5-2**: La o soluție de **B1-1** în tetrahidrofuran (7,35 mL) s-a adăugat bromură de etilmagneziu (3 M în eter dietilic, 1,47 mL 4,41 mmol) printr-o seringă la -78°C în atmosferă de argon. După 2,5 ore, amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la tc timp de 30 min, moment în care amestecul de reacție a fost diluat cu soluție saturată de clorură de amoniu (20 mL). Amestecul rezultat s-a extras cu acetat de etil (20 mL de două ori) și extractele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a se obține Intermediarul **B5-1** (308,8 mg) ca un ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₇H₂₈NO₅: 326,2; găsit: 326,2.

Etapa 2. Obținerea **B5-2**: La o soluție de enonă **B5-1** (308 mg, 0,95 mmol) în metanol (4,7 mL) s-a adăugat clorură de ceriu(III) heptahidrat (566 mg, 1,52 mmol) la tc într-o atmosferă de argon. Amestecul rezultat a fost răcit la -78°C și borohidru de sodiu (57,7 mg, 1,52 mmol) s-a adăugat ca un solid. După 1 oră, amestecul de reacție s-a încălzit la 0°C și clorură de amoniu apoasă saturată (20 mL) s-a adăugat. Amestecul rezultat s-a extras cu acetat de etil (20 mL de două ori) și extractele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat in vid pentru a se obține alcoolul alilic **B5-2** (319,3 mg) ca un ulei incolor, care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₇H₂₉NO₅: 328,2; găsit: 328,2.

Etapa 3. Obținerea Intermediarului **B5**: La o soluție de alcool **B5-2** (319 mg, 0,98 mmol) în etanol (4,9 mL) s-a adăugat Pd/C (10%, 103,9 mg, 0,097 mmol) la tc în atmosferă de argon. Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul de reacție a fost agitat viguros la tc. După 16 ore, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (25 mL) și s-a filtrat printr-un strat de Celită cu spălări cu acetat de etil (10 mL) de trei ori. Filtratul s-a concentrat in vid pentru a obține Intermediarul **B5** (188 mg), care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₇H₃₂NO₅: 330,2; găsit: 330,3.

Obținerea Intermediarului **B6**.



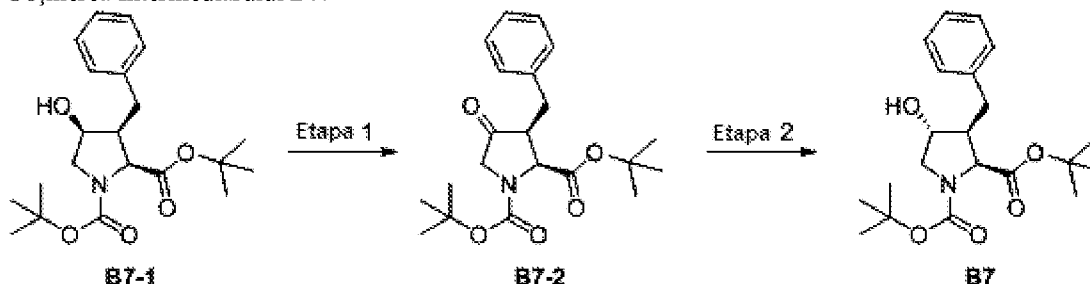
Etapa 1. Obținerea **B6-1**: O soluție de bromură de izopropilmagneziu (2,9 M în MeTHF, 3,2 mL, 9,3 mmol) s-a adăugat prin picurare la o soluție răcită de **B1-1** (1,02 g, 3,00 mmol) în 60 mL de eter la -78°C sub argon. Amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl and s-a extras de trei ori cu eter. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție de sare, s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-30% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **B6-1** (743 mg) ca un ulei galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 5,14 și 5,06 (rotameri, d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,04 (d, J = 8,8 Hz, 6H).

Etapa 2. Obținerea **B6-2** și **B6-3**: CeCl₃·7H₂O (1,32 g, 3,50 mmol) s-a adăugat la o soluție de **B6-1** (740 mg, 2,18 mmol) în 47 mL de metanol la temperatura camerei în argon. După răcire la -78°C, borohidru de sodiu (127 mg, 3,34 mmol) s-a adăugat încet în porții. După două ore, amestecul de reacție s-a încălzit la 0°C. După cincisprezece minute amestecul de reacție s-a stins cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și s-a extras de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a se obține un ~3:1 amestec de **B6-2** (major) și **B6-3** (minor) sub formă de peliculă incoloră (738 mg), care s-a utilizat în etapa următoare fără

purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5,68-5,48 (m, 1H), 4,90-4,31 (m, 2H), 4,05-3,15 (m, 2H), 2,90-2,61 (m, 1H), 1,50-1,39 (br s, 18H), 1,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 6H).

Etapa 3. Obținerea Intermediarului **B6**: ~3:1 Amestecul de **B6-2** și **B6-3** (341 mg, 1,00 mmol) s-a dizolvat în 28 mL de acetat de etil. Paladiu pe cărbune (10% de masă, 109 mg, 0,11 mmol) s-a adăugat apoi și amestecul s-a hidrogenat în atmosferă de hidrogen timp de nouăsprezece ore. Amestecul s-a filtrat apoi pe Celită, s-a spălat cu acetat de etil, iar filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-50% acetat de etil în hexan) pentru a produce Intermediarul **B6** (141 mg) ca un ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,31-4,17 (m, 2H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 18H), 1,35-1,19 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 6H).

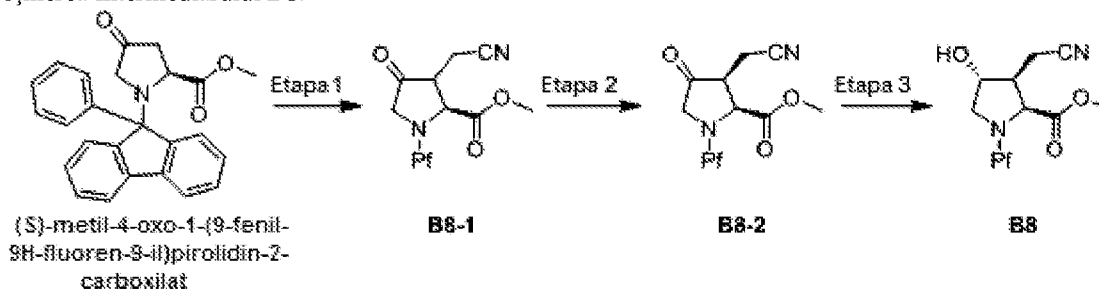
Obținerea Intermediarului **B7**.



Etapa 1. Obținerea **B7-2**: La o soluție de alcool **B7-1** (500 mg, 1,33 mmol; obținut conform Barreling, P., et al. Tetrahedron, 1995, 51, 4195) în DCM (6,65 mL) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (564 mg, 1,33 mmol) la temperatura camerei în atmosferă de argon. După 2 ore, amestecul de reacție a fost purificat direct prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a se obține cetona **B7-2** (431 mg) ca un ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_5$: 376,2; găsit: 376,2.

Etapa 2. Obținerea Intermediarului **B7**: La o soluție de Intermediar **B7-2** (410 mg, 1,09 mmol) și (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidină (Aldrich, 1M în toluen, 1,09 mL, 1,09 mmol) în THF (5,45 mL) s-a adăugat $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1M în toluen, 2,18 mL, 2,18 mmol) la -78°C în atmosferă de argon. După 1 oră, amestecul de reacție s-a stins cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (15 mL) și amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras de două ori (20 mL) cu DCM. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) cu obținerea Intermediarului **B7** (390,9 mg, 4:1 amestec diastereomeric) ca un ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_5$: 378,2; găsit: 378,5.

Obținerea Intermediarului **B8**.



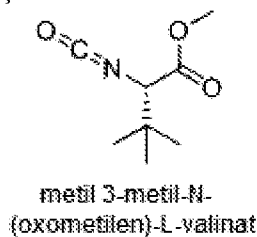
Etapa 1. Obținerea **B8-1**. $n\text{-BuLi}$ (0,44 mL, 1,1 mmol, 2,5 M în hexan) s-a adăugat la o soluție rece (-78°C) de (S)-metil-4-oxo-1-(9-fenil-9H-fluoren-9-il)pirolidin-2-carboxilat (383 mg, 1 mmol, obținută astfel cum este descris în Sardina, F.J., Blanco, M. -J. J. Org. Chem. 1996, 61, 4748 în THF/HMPA (3,8 mL/0,4 mL). Soluția rezultată s-a agitat la -78°C până la -50°C timp de 1,5 ore, apoi s-a adăugat bromacetoneitril (0,2 mL, 3 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat în timp ce temperatura a fost lăsată să ajungă la -10°C (4 ore). La amestecul de reacție s-a adăugat NH_4Cl apoasă saturată (1 mL) și EtOAc (15 mL). Stratul organic s-a separat, iar stratul apos s-a extras cu acetat de etil (10 mL). Ambele straturi organice s-au combinat, s-au spălat cu H_2O și soluție de sare, și s-au uscat pe Na_2SO_4 . Stratul organic a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține amestecul diastereomeric **B8-1** (170 mg) ca ulei incolor.

Etapa 2. Obținerea **B8-2**. KHMDs (0,4 mL, 0,4 mmol, 1M în THF) s-a adăugat la o soluție rece (-78°C) de **B8-1** (140 mg, 0,33 mmol) în THF/DMPU (1,5 mL/0,75 mL). Soluția rezultată s-a agitat la -78°C timp de 1,5 ore. Apoi HOAc (0,1 mL) s-a adăugat. La amestecul de reacție s-a adăugat NH_4Cl apoasă saturată (1 mL) și EtOAc (15 mL). Stratul organic s-a separat, iar stratul apos s-a extras cu acetat de etil (10 mL). Ambele straturi organice s-au combinat, s-au spălat cu H_2O și soluție de sare, și s-au uscat pe Na_2SO_4 .

Stratul organic a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține cetona **B8-2** (120 mg) ca ulei incolor.

- 5 Etapa 3. Obținerea Intermediarului **B8**. Într-un balon uscat în cuptor, spălat cu jet de azot s-a adăugat $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0,28 mL, 0,28 mmol,) urmat de (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidină (0,012 mL, 0,03 mmol, 1,0 M în toluen). O soluție de **B8-2** (120 mg, 0,28 mmol) în THF (0,5 mL) s-a adăugat prin picurare. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 60 minute, apoi s-a stins prin adăugarea HCl 1,0 M apoasă (0,2 mL). EtOAc (20 mL) s-a adăugat și faza organică s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și soluție de sare, și s-a uscat pe Na_2SO_4 . Stratul organic a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține Intermediarul **B8** (100 mg) ca ulei incolor. CLSM-IEP+ (m/z):
- 10 [M]⁺ calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 424,49; găsit: 424,77.

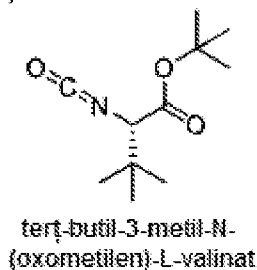
Obținerea Intermediarului **C1**.



C1

Metil 3-metil-N-(oxometilen)-L-valinatul (Intermediar **C1**) a fost obținut conform Etapei 3 a Intermediarului **B1** din WO 2010011566 A1 2010.01.28, p. 14

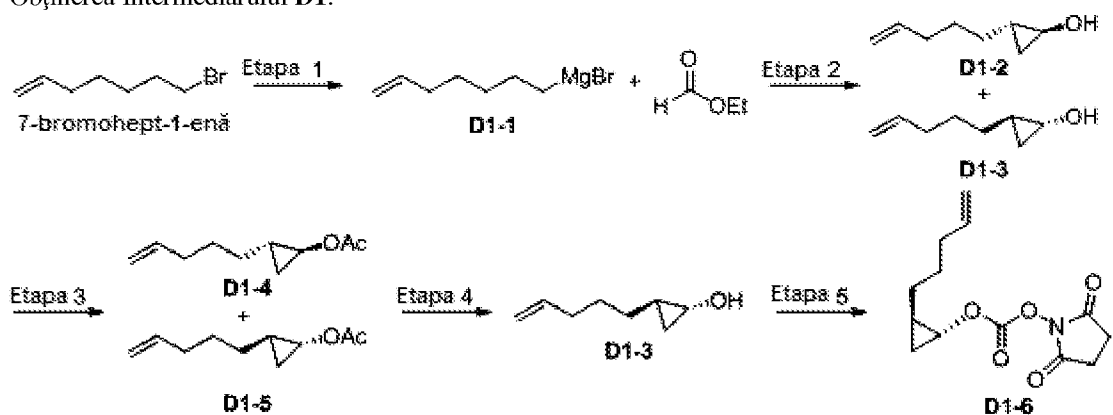
- 15 Obținerea Intermediarului **C2**.

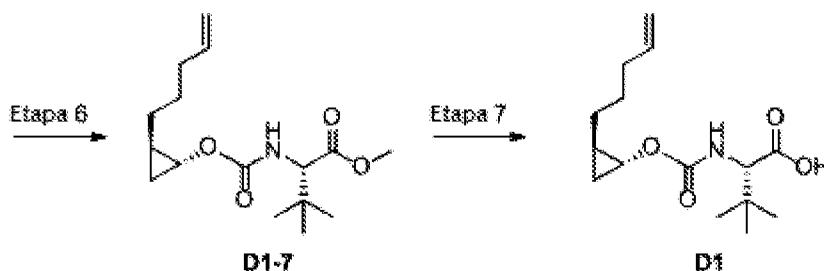


C2

Intermediarul **C2** (*terț*-butil-3-metil-N-(oxometilen)-L-valinat) a fost obținut într-un mod similar cu Intermediarul **C1**, substituind *terț*-butil-3-metil-L-valinatul (Bachem AG) cu metil 3-metil-L-valinatul din Etapa 3 a Intermediarului **B1** din WO 2010011566 A1 2010.01.28, p. 14.

- 20 Obținerea Intermediarului **D1**.





Etapele 1 și 2. Obținerea amestecului *trans*-ciclopropanolic de **D1-2** și **D1-3**: THF (1000 mL) a fost introdus într-un balon cu fund rotund cu trei gâturi conținând Mg (32,2 g, 1,34 mol). O soluție de 7-bromohept-1-enă (216 g, 1,22 moli) în THF (600 mL) s-a introdus într-o pâlnie de adăiere. Un cristal de iod și 20 mL de soluție de 7-bromohept-1-enă s-au adăugat la amestecul de reacție. Soluția s-a încălzit la reflux, apoi restul soluției de 7-bromohept-1-enă s-a adăugat prin picurare. După ce adăugarea a fost completă, amestecul a fost refluxat timp de încă 2 ore, apoi s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei pentru a produce o soluție de reactiv Grignard **D1-1**, care a fost apoi adăugată prin picurare la o soluție de format de etil (30 g, 0,41 mol) și Ti(Oi-Pr)₄ (115,2 g, 0,41 mol) în THF (1200 mL) la temperatura camerei. După agitare peste noapte, amestecul a fost turnat în 1600 mL de 10% H₂SO₄ apos și extras cu MTBE (1500 mL de trei ori). Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține 31,0 g de un amestec de alcooli *trans*-ciclopropil **D1-2** și **D1-3** ca un ulei galben. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): δ 5,77-5,70 (m, 1H), 4,96-4,86 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,75 (br s, 1H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 1H), 1,06-1,01 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 1H), 0,63-0,59 (m, 1H), 0,24 (q, J = 6,0 Hz, 1H).

Etapa 3. Obținerea amestecului de ciclopropilacetati **D1-4** și **D1-5**: Intr-un balon cu fund rotund de 1000 mL s-au adăugat amestec de *trans*-ciclopropilalcooli **D1-2** și **D1-3** (60,3 g, 0,48 mol), 700 mL de DCM și TEA (62,9 g, 0,62 mol) înainte de răcirea soluției într-o baie de acetonă/gheață la o temperatură internă de <5°C. Clorură de acetil (41,3 g, 0,53 mol) s-a adăugat prin picurare la soluție timp de 30 min, menținând o temperatura internă de <10°C. Suspensia rezultată s-a încălzit apoi la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu 350 mL de apă. Amestecul bifazic a fost transferat într-o pâlnie de separare și stratul apos s-a îndepărtat. Stratul organic s-a spălat cu 480 mL de HCl 2N apoasă și apoi cu 500 mL de soluție apoasă sat. de NaHCO₃ înainte de uscare pe MgSO₄. Solventul a fost îndepărtat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține un amestec **D1-4** și **D1-5** (56,3 g) ca un ulei galben. Informații privind CSS (PE/EtOAc = 5/1) R_f (materie primă inițială) = 0,4; R_f(produs) = 0,8.

Etapa 4. Obținerea **D1-3**: Intr-un balon cu fund rotund de 1000 mL s-a adăugat o soluție de amestec de **D1-4** și **D1-5** (39 g, 0,23 mol) în 680 mL de MTBE saturat cu soluție-tampon fosfat 0,1 M pH 7 apoasă. Balonul a fost plasat într-o baie de gheață pentru a menține o temperatură internă de aproximativ 10°C pe parcursul reacției de hidroliză care a fost inițiată prin adăugarea a 3,0 g de Novozimă 435. Amestecul de reacție s-a maturat la 10°C timp de aproximativ 6 ore, până când conversia a ajuns la aproximativ 40%. Amestecul de reacție s-a filtrat, iar enzima imobilizată solidă s-a spălat de trei ori cu 200 mL de MTBE. Soluția MTBE rezultată a fost concentrată in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține **D1-3** (11,3 g) ca un ulei galben. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 5,80-5,75 (m, 1H), 5,02-4,91 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 3H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 1H), 1,17-1,08 (m, 1H), 1,07-0,89 (m, 1H), 0,70-0,65 (m, 1H), 0,32-0,27 (m, 1H).

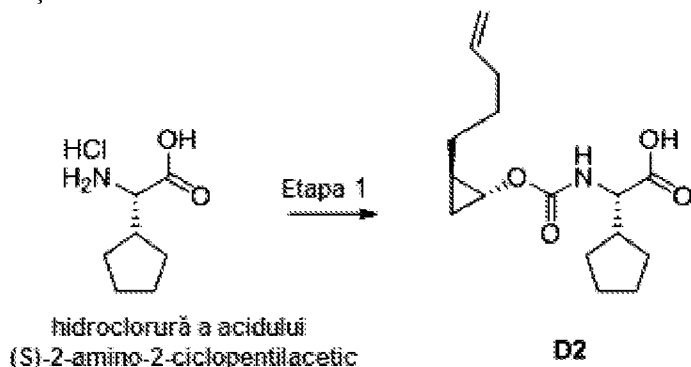
Etapa 5. Obținerea **D1-6**: Ciclopropanolul **D1-3** (17,7 g, 0,140 mol) s-a dizolvă în 300 mL de MeCN la 0°C. DSC s-a adăugat la soluție (72,0 g, 0,280 mol) și TEA (42,42 g, 0,420 mol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 40°C și s-a agitat peste noapte și apoi s-a concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține **D1-6** (25,8 g) sub forma unui solid de culoare galbenă. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 5,84-5,77 (m, 1H), 5,05-4,96 (m, 2H), 4,09-4,03 (d, J = 24 Hz, 1H), 2,86 (s, 4H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,68 la 0,62 (m, 1H).

Etapa 6. Obținerea **D1-7**: La o soluție de **D1-6** (10 g, 0,0374 moli) în THF (374 mL) s-a adăugat hidroclorură a esterului metilic al L-*terf*-leucinei (10,2 g, 0,056 mol) și TEA (11,3 g, 0,112 mol). Soluția s-a agitat peste noapte la 40°C. Amestecul a fost concentrat in vid. Reziduul s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu apă și soluție de sare, s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține **D1-7** (10,2 g) ca un ulei galben. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₂₈NO₄: 298,2; găsit: 298,0.

Etapa 7. Obținerea Intermediarului **D1**: O soluție de **D1-7** (20 g, 0,067 mol) în 2:1 amestec de MeOH/H₂O (447 mL/223 mL) s-a tratat cu LiOH·H₂O (11,3 g, 0,269 mol) și apoi s-a încălzit la 60°C timp

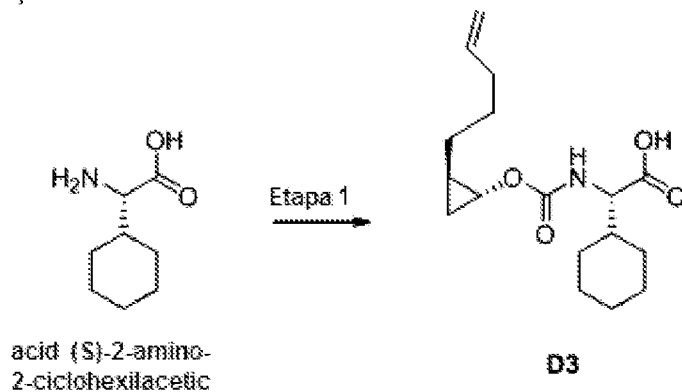
de 4 ore. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a concentrat la jumătate de volum și s-a extras cu MTBE. Apoi soluția apoasă s-a acidificat cu HCl 1N apoasă (400 mL) și s-a extras cu EtOAc (400 mL x 3), straturile organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat pentru a obține Intermediarul **D1** (18 g). ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 10,5-9,4 (br, 1H), 5,82-5,71 (m, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,86-3,68 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,53-1,32 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,18-1,13 (m, 1H), 1,11-0,99 (s, 9H), 0,80-0,75 (m, 1H), 0,49-0,47 (m, 1H).

Obținerea Intermediarului **D2**.



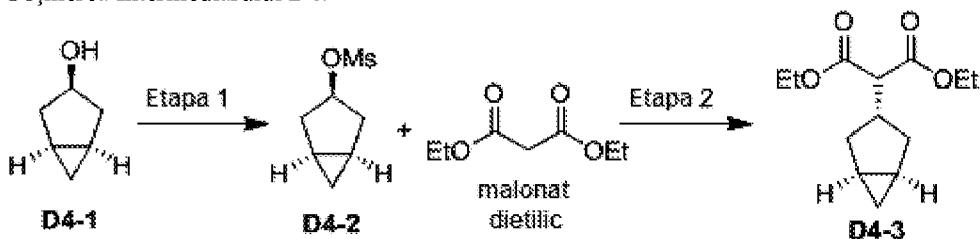
Etapa 1. Obținerea Intermediarului **D2**: La o suspensie de **D1-6** (600 mg, 2,25 mmol) și sare de hidroclorură a acidului (S)-2-amino-2-ciclopentilacetic (386 mg, 2,7 mmol, Betapharma Inc.) în THF (20 mL) s-au adăugat apă distilată (6 mL) și trietilamină (0,94 mL, 6,74 mmol). Soluția omogenă a fost lăsată sub agitare timp de ~18 ore. THF s-a evaporat și reziduul apos s-a diluat cu apă (20 mL). Amestecul s-a alcalinizat cu NaOH 1N (pH > 10) și apoi s-a spălat de două ori (20 mL) cu acetat de etil. Faza apoasă s-a acidificat apoi cu HCl 1N (pH < 2) și soluția rezultată s-a extras de două ori (20 mL) cu acetat de etil. Faza organică combinată s-a uscat pe MgSO₄ anhidru și concentrat pentru a obține Intermediarul **D2** (500 mg) sub formă de ulei brun. Acesta s-a utilizat fără purificare într-o etapă ulterioară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₂₆NO₄: 296,2; găsit: 296,3.

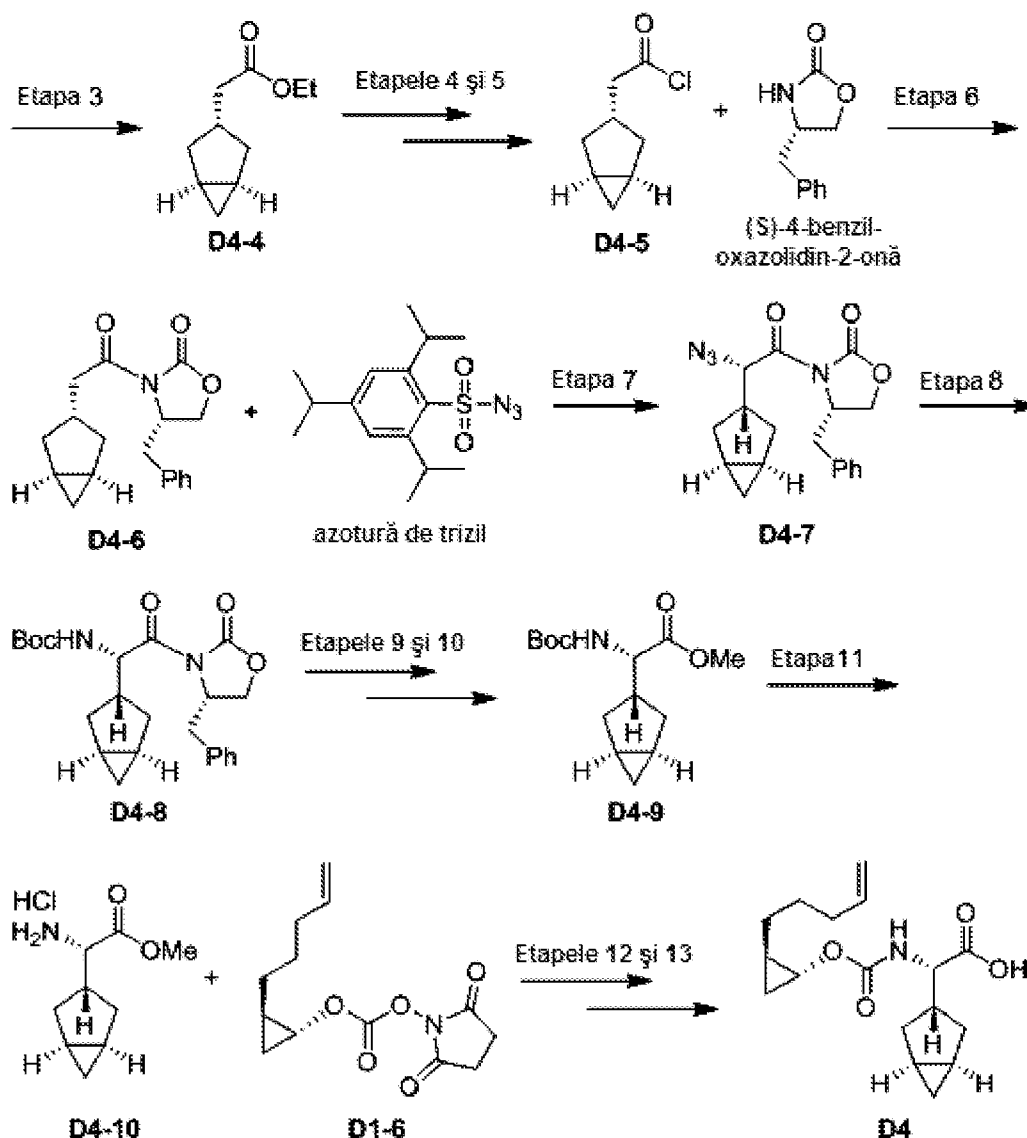
Obținerea Intermediarului **D3**.



Etapa 1. Obținerea Intermediarului **D3**: La o suspensie de **D1-6** (800 mg, 3 mmol) și acid (S)-2-amino-2-ciclohexilacetic (519 mg, 3,3 mmol; Alfa Aesar) în apă (15 mL) s-a adăugat K₃PO₄ (1,27 g, 6 mmol). Soluția omogenă s-a lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 5 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă (15 mL) și EtOAc (15 mL). Stratul organic s-a separat, iar stratul apos s-a extras cu acetat de etil (10 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu HCl 1N, H₂O și soluție de sare și s-au uscat pe Na₂SO₄. Concentrarea soluției organice a permis obținerea Intermediarului **D3** (850 mg) sub forma unui ulei care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₇H₂₈NO₄: 310,4; găsit: 310,3.

Obținerea Intermediarului **D4**.





5 Etapa 1. Obținerea **D4-2**: Alcool biclic **D4-1** (2,9 g, 29,5 mmol, obținut conform Secțiunii A, Intermediarul 1 din brevetul US 8178491 B2 2012.05.15, p 192.) s-a dizolvat în DCM (60 mL) și TEA (8,2 mL, 59 mmol). Soluția agitată s-a răcit la 0°C și MsCl (3,4 mL, 44 mmol) s-a adăugat. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească treptat la temperatura camerei. După 18 ore, amestecul de reacție s-a turnat în H₂O. Stratul apos s-a extras de 2 ori cu DCM, apoi straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Materialul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (20% până la 50% EtOAc/Hex) pentru a obține **D4-2** (3,73 g).

10 Etapa 2. Obținerea **D4-3**: NaH (1,69 g, 42,3 mmol) s-a suspendat în 100 mL de TF și amestecul s-a răcit la 0°C. Dietil malonat (6,4 mL, 47 mmol) s-a adăugat prin picurare timp de 4 minute și amestecul agitat s-a încălzit la tc. După încă o oră, mesilat **D4-2** (3,73 g, 21,2 mmol) în 20 mL de TF s-a adăugat și amestecul de reacție s-a încălzit la reflux timp de 15 ore. După această perioadă, amestecul de reacție s-a răcit la tc și s-a turnat în NaHCO₃ apoasă saturată. Stratul apos s-a extras de 2 ori cu EtOAc. Apoi, straturile organice s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Materialul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0% până la 15% EtOAc/Hex) pentru a obține **D4-3** (4,64 g).

15 Etapa 3. Obținerea **D4-4**: Malonat **D4-3** (4,64 g, 19,3 mmol) s-a dizolvat în 20 mL de DMSO, apoi s-au adăugat NaCl (1,24 g, 21,2 mmol) și apă (0,694 mL, 38,6 mmol). Amestecul agitat s-a încălzit la 170°C timp de 48 ore, apoi s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu Et₂O. Soluția organică s-a spălat cu H₂O de două ori, apoi cu soluție salină, s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Materialul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (5% până la 15% EtOAc/Hex) pentru a obține **D4-4** (2,83 g).

20 Etapele 4 și 5. Obținerea **D4-5**: O soluție de ester etilic **D4-4** (2,83 g, 16,8 mmoli) și LiOH (1 M în H₂O, 34 mL, 34 mmol) în EtOH (68 mL) s-a agitat la tc p/n, apoi s-a concentrat sub presiune redusă pentru

a îndepărta EtOH. Materialul rămas s-a diluat cu H₂O și s-a spălat de două ori cu DCM. Faza apoasă s-a acidificat la pH 1-2 cu 10% de HCl, apoi s-a extras de trei ori cu DCM. Această soluție de DCM s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Acidul carboxilic rezultat brut s-a dizolvat în DCM (100 mL) și s-a tratat cu DMF (5 picături). Clorură de oxalil (2,2 mL, 25 mmol) s-a adăugat migălos.

5 După agitare p/n, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă pentru a produce **D4-5**, care s-a utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 6. Obținerea **D4-6**: (S)-4-Benzil-2-oxazolidinonă (3,57 g, 20,2 mmol) s-a dizolvat în TF (80 mL) și s-a răcit la -78°C. n-BuLi (1,6 M în hexan, 12,6 mL, 20,2 mmol) s-a adăugat prin picurare timp de 7 minute și amestecul de reacție s-a lăsat sub agitare la -78°C timp de 30 min. Această soluție, conținând oxazolidinonă litiată s-a adăugat prin canulă la o soluție la -78°C de clorură de acid **D4-5** (16,8 mmol) în TF (80 mL) timp de 6 min. După agitare la -78°C timp de încă 30 min, amestecul de reacție s-a stins prin adăugarea a 1 M de NaHSO₄ apos. Faza apoasă s-a extras cu EtOAc și stratul organic s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Materialul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (10% până la 40% EtOAc/Hex) pentru a obține **D4-6** (4,32 g). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₁₈H₂₂NO₃: 300,16; găsit: 300,14.

10

15

Etapa 7. Obținerea **D4-7**: O soluție de KHMDs (0,5 M în PHMe, 3,4 mL, 1,7 mmol) în TF (5 mL) s-a răcit la -78°C și o soluție la -78°C separată de oxazolidinonă **D4-6** (465 mg, 1,55 mmol) în TF (5 mL) s-a adăugat prin picurare printr-o canulă. După 30 de minute, o soluție la -78°C de azotură de trizil (576 mg, 1,86 mmol) în TF (5 mL) s-a adăugat printr-o canulă. Trei minute mai târziu, reacția a fost stopată prin adăugarea AcOH (0,41 mL, 7,13 mmol) și amestecul de reacție s-a încălzit la 30°C timp de 2 ore. După răcire, amestecul s-a turnat în soluție de sare. Stratul apos s-a extras de trei ori cu DCM. Straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Materialul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (4% până la 25% EtOAc/Hex) pentru a obține azida **D4-7** (367 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₁₈H₂₁N₄O₃: 341,16; găsit: 341,10.

20

25

Etapa 8. Obținerea **D4-8**: Azidă **D4-7** (367 mg, 1,08 mmol) și bicarbonat de di-*tert*-butil (471 mg, 2,16 mmol) s-au dizolvat în EtOAc (20 mL). 10% Pd/C (197 mg) s-a adăugat și atmosfera s-a înlocuit cu H₂. Suspensia s-a agitat sub 1 atm de H₂ timp de 20 de ore, apoi s-a filtrat pe Celită și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (15% până la 30% EtOAc/Hex) pentru a obține **D4-8** (376 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M-(*t*-Bu)+H]⁺ calct pentru C₁₉H₂₃N₂O₅: 359,16; găsit: 359,43.

30

Etapele 9 și 10. Obținerea **D4-9**: Carbamatul **D4-8** (376 mg, 0,907 mmol) s-a dizolvat în TF (9 mL) și s-a răcit la 0°C. S-au adăugat H₂O₂ (30% în H₂O, 0,463 mL, 4,54 mmol) și LiOH (1M în H₂O, 2,7 mL, 2,7 mmol). Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la 0°C timp de încă 2 ore și apoi s-a concentrat sub presiune redusă. Concentratul rezultat s-a turnat în H₂O și soluția apoasă s-a spălat de două ori cu Et₂O, apoi s-a acidificat până la pH 1-2 și s-a extras de trei ori cu DCM. Extractele combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut rezultat s-a dizolvat în DCM (8 mL) și MeOH (1 mL) și s-a tratat cu trimetilsilildiazometan (2 M în Hexan, 0,9 mL, 1,8 mmol). După agitare timp de 40 min la tc, reacția a fost stopată prin adăugarea a 10% de AcOH/MeOH și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (4% până la 25% EtOAc/Hex) pentru a obține **D4-9** (167 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,77-1,46 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,22 (m, 2H), 0,28 (dd, *J* = 7,2 Hz, 13,3 Hz, 1H), 0,13 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H).

35

40

Etapa 11. Obținerea **D4-10**: Carbamatul **D4-9** (223 mg, 0,828 mmol) s-a dizolvat în DCM (4 mL) și s-a tratat cu HCl (4,0 M în dioxan, 1 mL, 4,0 mmol). După agitare la tc timp de 17 ore, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține sarea de hidroclorură a aminei **D4-10**, care s-a utilizat mai departe fără purificare. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₉H₁₆NO₂: 170,12; găsit: 170,04.

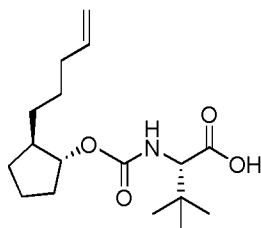
45

Etapele 12 și 13. Obținerea Intermediarului **D4**: Sarea de hidroclorură a aminei **D4-10** (0,828 mmol, teoretic) în H₂O (1,4 mL) s-a tratat cu o soluție proaspăt produsă de **D1-6** (1,35 mmol) în DMF (1,4 mL). K₃PO₄ (703 mg, 3,31 mmol) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a agitat timp de 2 ore la tc. După diluare cu acetat de etil, stratul organic s-a spălat cu 10% de HCl apoasă și soluție de sare, apoi s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0% până la 25% EtOAc/Hex) pentru a se obține carbamatul dorit (239 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₁₈H₂₈NO₄: 322,20; găsit: 323,00. Acest material (239 mg, 0,744 mmol) s-a dizolvat în MeOH și s-a tratat cu LiOH (1,0 M în H₂O, 5,0 mL, 5,0 mmol). După agitare la tc timp de 1 oră, MeOH a fost îndepărtat sub presiune redusă. Soluția apoasă s-a acidificat la pH 1-2 cu 10% de HCl apoasă și s-a extras de trei ori cu DCM. Straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a produce Intermediarul **D4** (229 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₁₇H₂₆NO₄: 308,2; găsit: 307,9.

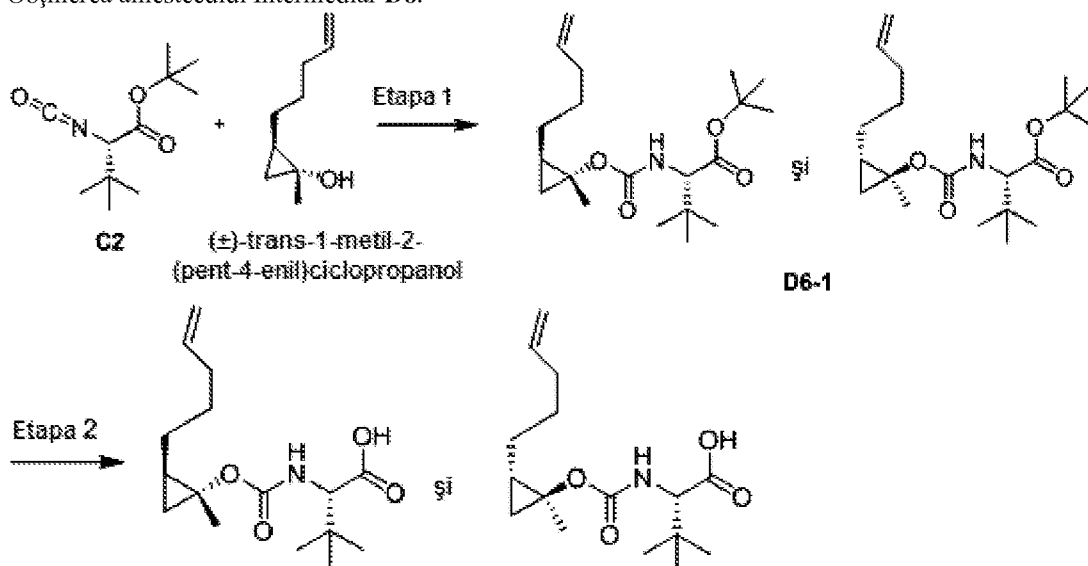
50

55

Obținerea Intermediarului **D5**.

**D5**

Intermediarul **D5** a fost obținut conform procedurii detaliate în Li, H., et al. Synlett 2011, 10, 1454. Obținerea amestecului Intermediar **D6**.

**D6**

5

Etapa 1. Obținerea amestecului carbamat diastereomeric **D6-1**: Intermediar **C2** (1,34 g, 6,31 mmol), (±)-*trans*-1-metil-2-(pent-4-enil)ciclopropanol (590 mg, 4,208 mmol, obținut conform cu procedura pentru Intermediarul **C3**, WO 2011014487 A1 2011.02.03, p. 36), DMAP (514 mg, 4,21 mmol) și DIPEA (2,93 mL, 16,83 mmol) s-au combinat în toluen (14 mL). Reacția a fost încălzită la 90°C timp de 18 ore. Reacția s-a diluat cu Et₂O (25 mL) și HCl apoasă (75 mL), s-a agitat bine, iar fazele organice s-au eliminat. Stratul apos s-a extras de trei ori cu eter (50 mL), straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat pentru a da un ulei brut, care s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține amestecul diastereomeric 1:1 **D6-1** ca un ulei limpede (820 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+Na]⁺ calculat pentru C₂₀H₃₅NNaO₄: 376,3; găsit: 376,2.

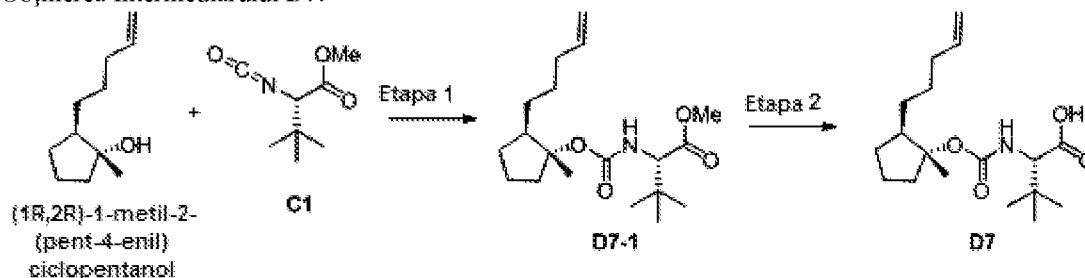
10

Etapa 2: Obținerea amestecului intermediar diastereomeric **D6**. Amestecul diastereomeric **D6-1** a fost preluat în DCM (2 mL) și tratat cu TFA (2 mL) la tc. După 1,5 ore, amestecul de reacție a fost concentrat in vid și co-evaporat repetat cu cloroform pentru a îndepărta TFA rezidual și s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține amestecul diastereomeric 1:1 de Intermediar **D6** ca un ulei brun, (536 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+Na]⁺ calculat pentru C₁₆H₂₇NNaO₄: 320,2; găsit: 320,1.

15

Obținerea Intermediarului **D7**.

20



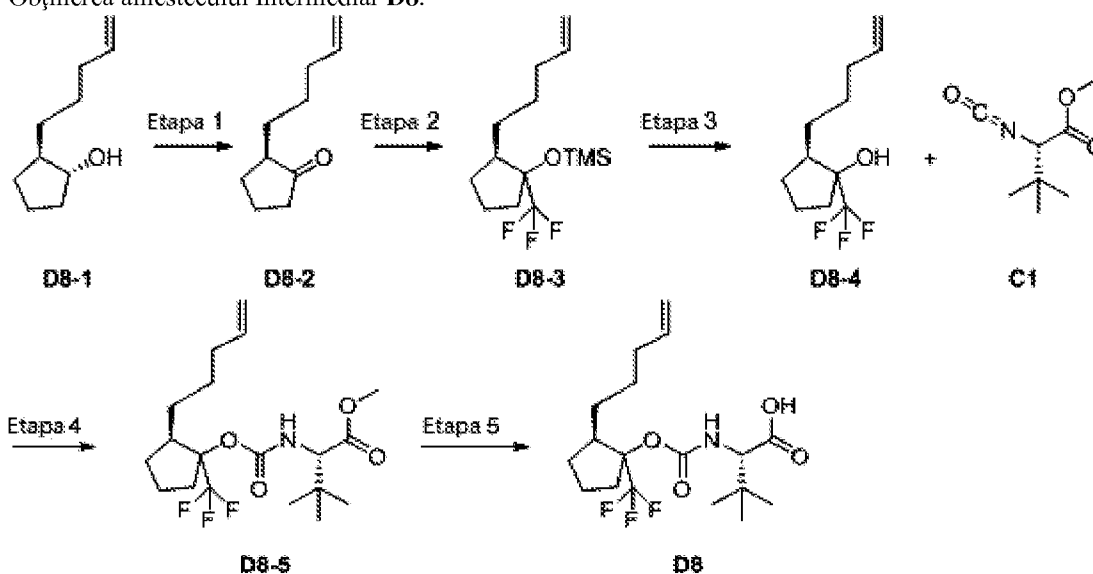
Etapa 1. Obținerea **D7-1**: (1*R*,2*R*)-1-metil-2-(pent-4-enil)ciclopentanol (220,9 mg, 1,313 mmol; obținut conform procedurii pentru Intermediarul **B26**, WO 2008057209 A1 2008.05.15, p. 45) și Intermediar **C1** (337,1 mg, 1,969 mmol) s-au tratat cu DIPEA (0,91 mL, 5,252 mmol) și DMAP (160,4 mg, 1,313 mmol) în toluen (4,4 mL). Amestecul s-a încălzit la 85°C timp de 21 de ore. Soluția s-a diluat cu eter (80 mL).

25

Soluția s-a spălat succesiv cu HCl apoasă (30 mL) și soluție de sare (30 mL). Stratul organic obținut s-a uscat pe Na₂SO₄. După îndepărtarea agentului de uscare prin filtrare, solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (13% acetat de etil în hexan) pentru a obține **D7-1** (249,5 mg, 0,735 mmol) sub formă de ulei incolor. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, rotameiri exprimați ca valoare totală H x fracțiunea prezentă) δ 5,76-5,92 (m, 1H), 5,12 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3 x 4/10H), 3,73 (s, 3 x 6/10H), 1,80-2,15 (m, 7H), 1,04-1,74 (m, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,04 (s, 9 x 4/10H), 0,97 (s, 9 x 6/10H).

Etapa 2. Obținerea Intermediarului D7: Ester **D7-1** (249.5 mg, 0,735 mmol) s-a tratat cu 2 M soluție apoasă de LiOH (2 mL, 4,0 mmol) în MeOH/TF (4 mL/4 mL) la temperatura camerei timp de 25 de ore. Amestecul de reacție s-a tratat apoi cu HCl 1N apoasă (5 mL) și soluție de sare apoasă (25 mL) pentru a se acidifica ușor. Amestecul s-a extras de trei ori cu CH₂Cl₂ (30 mL). Stratul organic s-a spălat cu soluție de sare apoasă (30 mL). Stratul organic obținut s-a uscat pe Na₂SO₄. După îndepărtarea agentului de uscare prin filtrare, solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține Intermediarul **D7** (191,2 mg, 0,587 mmol) ca un ulei incolor care a fost utilizat ulterior fără purificare suplimentară. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (br s, 1H), 5,72-5,90 (m, 1H), 5,12 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,80-2,16 (m, 7H), 1,04-1,74 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

Obținerea amestecului Intermediar **D8**.



Etapa 1. Obținerea **D8-2**: La o soluție de intermediar **D8-1** (500 mg, 3,24 mmoli, obținut în conformitate cu US 8178491 B2 2012.05.15, p 36.) în DCM (6,65 mL) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (1,37 g, 3,24 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 6 ore, amestecul de reacție s-a filtrat printr-un strat de Celită și s-a purificat direct prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține cetona **D8-2** (252 mg) ca un ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,81 (ddt, *J* = 16,9, 10,2, 6,6 Hz, 1H), 5,05-4,92 (m, 2H), 2,38-1,93 (m, 7H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,60-1,37 (m, 3H), 1,35-1,20 (m, 1H).

Etapa 2. Obținerea amestecului diastereomeric **D8-3**: La o soluție de cetona **D8-2** (385 mg, 2,53 mmol) și TMSF₃ (749 μL, 5,07 mmol) în TF (2,3 mL) s-a adăugat CsF (7,0 mg, 46 μmol) la tc în atmosferă de argon. După 2,5 ore, amestecul de reacție s-a diluat cu apă (10 mL) și amestecul rezultat s-a extras de două ori cu DCM (10 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat in vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) cu obținerea eterului de silil **D8-3** (714 mg, 1:1 amestec diastereomeric) ca un ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,67 (ddt, *J* = 13,3, 10,1, 6,7 Hz, 1H), 4,91-4,76 (m, 2H), 2,02-1,00 (m, 13H), 0,00 (s, 9H).

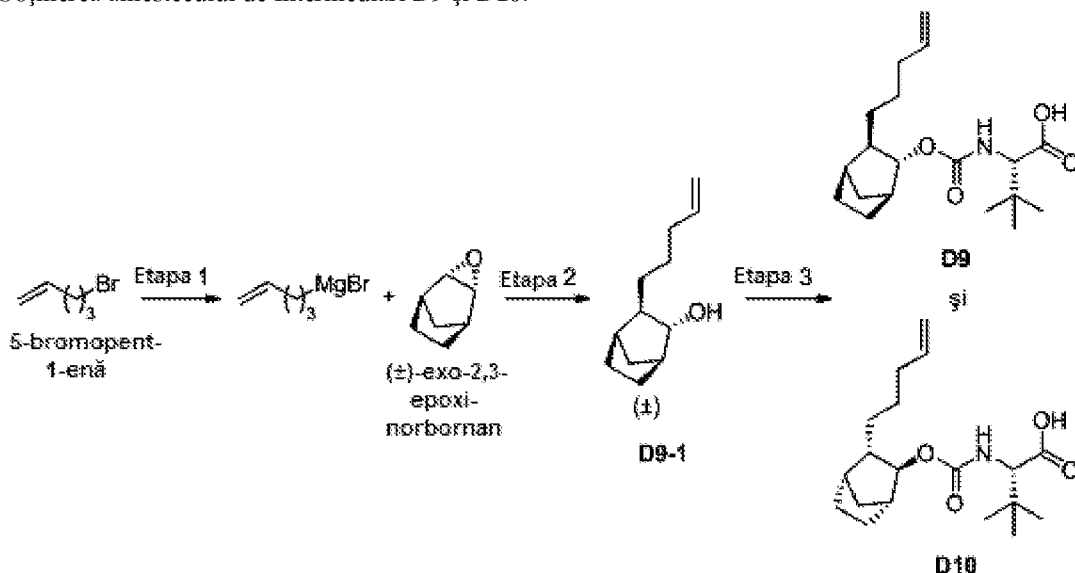
Etapa 3. Obținerea amestecului diastereomeric **D8-4**: La o soluție de **D8-3** (700 mg, 2,38 mmol) în TF (11,9 mL) s-a adăugat TBAF (1M în TF, 2,38 mL, 2,38 mmol) la tc într-o atmosferă de argon. După 30 min, amestecul de reacție s-a diluat cu diclormetan (100 mL). Amestecul rezultat s-a spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (75 mL), s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-a concentrat sub vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține alcoolul **D8-4** (418 mg, 1:1 amestec diastereomeric) ca un ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,81 (dt, *J* = 16,8, 6,6 Hz, 1H), 5,09-4,88 (m, 2H), 2,20-1,91 (m, 4H), 1,86-1,08 (m, 10H).

Etapa 4. Obținerea amestecului diastereomeric **D8-5**: O soluție de **D8-4** (380 mg, 1,72 mmol), Intermediar **C1** (295,7 mg, 1,72 mmol), DIPEA (1,20 mL, 6,88 mmol) și DMAP (210 mg, 1,72 mmol) în

toluen (8,6 mL) s-a încălzit la 85°C în atmosferă de argon. După 20 de ore, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la tc și s-a diluat cu acetat de etil (100 mL). Amestecul rezultat s-a spălat cu soluție de HCl 1N (50 mL), soluție saturată de bicarbonat de sodiu (50 mL) și soluție de sare (50 mL). Stratul organic s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-a concentrat sub vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient d 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține carbamatul **D8-5** (550 mg, 1:1 amestec diastereomeric) ca un ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,81 (ddt, *J* = 16,7, 9,8, 6,6 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,06-4,89 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,84-2,29 (m, 2H), 2,27-1,89 (m, 3H), 1,85-1,12 (m, 8H), 0,98 (s, 9H).

Etapa 5. Obținerea amestecului Intermediar diastereomeric **D8**: La o soluție de carbamat **D8-5** (500 mg, 1,27 mmol) în DCE (6,4 mL) s-a adăugat hidroxid de trimetilstanu (2,30 g, 12,7 mmol) la tc în atmosferă de argon, iar amestecul rezultat s-a încălzit la 65°C. După 21 de ore, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a diluat cu soluție de HCl 1N (50 mL). Amestecul rezultat s-a extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Extractele organice combinate s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat in vid pentru a obține Intermediarul **D8** (575 mg, 1:1 amestec diastereomeric) ca un ulei incolor, care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,90-5,71 (m, 1H), 5,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,07-4,89 (m, 2H), 4,16 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,83-2,30 (m, 2H), 2,27-1,87 (m, 3H), 1,83-1,12 (m, 8H), 1,04 (s, 9H).

Obținerea amestecului de Intermediari **D9** și **D10**.



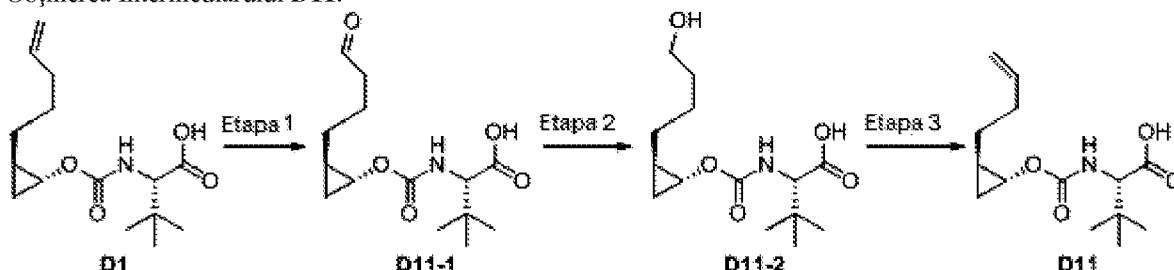
Etapele 1 și 2: Obținerea racematului **D9-1**: Magneziu metallic (1,32 g, 54,3 mmol) s-a adăugat într-un balon cu 2 gaturi echipat cu un condensator de reflux și vasul a fost purjat cu Ar. TF (42 mL) s-a adăugat, urmat de iod (cca 5 mg). Suspensia agitată s-a încălzit la 45°C și

5-bromopent-1-enă (1,2 g, 8,1 mmol) s-a adăugat într-o porție. După agitare de câteva minute, 5-bromopent-1-enă suplimentară (5,5 g, 37 mmol) s-a adăugat cu o viteză suficientă pentru a menține un reflux ușor. Amestecul rezultat s-a agitat la 50°C timp de 15 min și apoi s-a răcit la temperatura ambiantă și s-a utilizat imediat în etapa următoare. O suspensie de CuI (630 mg, 3,3 mmol) în TF (24 mL), în Argon, s-a răcit la -5°C. O alicvotă de bromură de pent-4-enilmagneziu (cca 0,95 M, 20 mL, 19 mmol) obținută în etapa 1 s-a adăugat timp de 5 minute, iar amestecul rezultat s-a agitat timp de încă 15 minute. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la -20°C și (±)-exo-2,3-epoxinorbornan (1,5 g, 14 mmol) s-a adăugat ca o soluție în TF (5 mL) timp de 1 min. Au fost utilizate două porții suplimentare de TF (2,5 mL fiecare) pentru a asigura transferul complet, iar amestecul rezultat s-a agitat timp de 20 min. Amestecul de reacție a fost apoi îndepărtat din baia de răcire și s-a încălzit la tc. După o agitare suplimentară de 1,75 ore, reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (5 mL) și filtrată cu EtOAc (100 mL) și H₂O (100 mL) prin Celită. Fazele s-au separat și faza organică s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține (±)-**D9-1** ca un reziduu incolor (813 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,90-5,67 (m, 1H), 5,04-4,86 (m, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,20-1,92 (m, 5H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,55-1,12 (m, 9H), 1,03-0,84 (m, 1H).

Etapa 3. Obținerea amestecului diastereomeric de Intermediari **D9** și **D10**: Amestec de alcool (±)-**D9-1** (813 mg, 4,51 mmol) s-a dizolvat în DMF (4,5 mL). Piridină (370 μL, 4,5 mmol) s-a adăugat urmată de DSC (1,5 g, 5,8 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 45°C și agitat timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la 0°C și apă (4,5 mL) s-a adăugat prin picurare timp de 2 minute. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 min și s-a îndepărtat din baia de răcire. După încă 5 min, amestecul de reacție s-

a răcit la 0°C și s-au adăugat *L-terf*-leucină (835 mg, 6,37 mmol) și K₃PO₄ (2,70 g, 12,7 mmol). Amestecul s-a agitat timp de 10 minute și s-a îndepărtat din baia de răcire. După agitare dtimp de încă 24 de ore, amestecul s-a diluat cu EtOAc (30 mL), s-a acidificat cu HCl 1M apoasă (15 mL) și s-a diluat cu HCl 0,2 M apoasă (15 mL). Fazele s-au separat și faza organică s-a spălat cu soluție apoasă de HCl 0,2 M (2 x 20 mL), s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține amestecul diastereomeric Intermediar **D9** și **D10** (1,64 g). CLSM-IEP- (m/z): [M-H]⁻ calct pentru C₁₉H₃₀NO₄: 336,2; găsit: 336,0.

Obținerea Intermediarului **D11**.

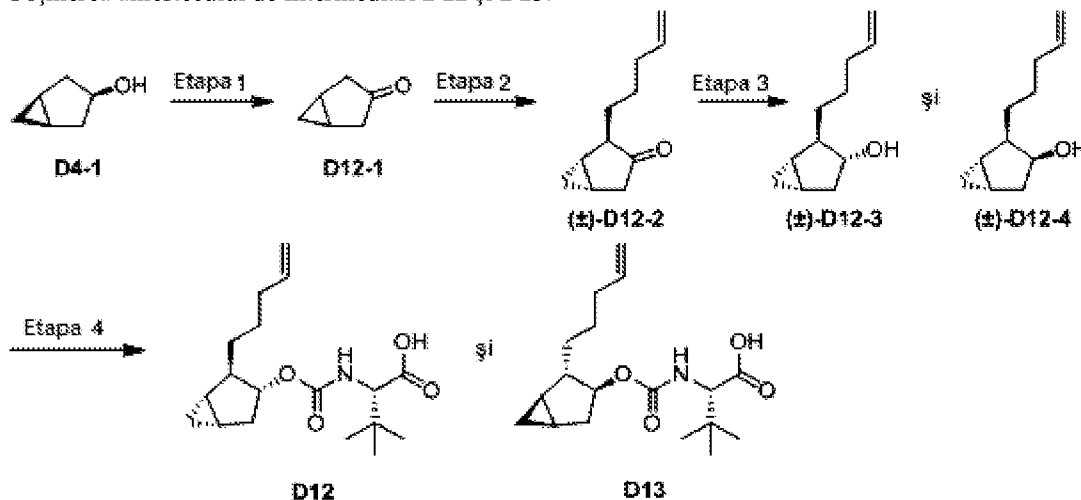


Etapa 1. Obținerea **D11-1**: La un amestec de **D1** (1,0 g, 3,53 mmol), periodat de sodiu (2,26 g, 10,59 mmol) în 24 mL de TF și 12 mL de ap, s-a adăugat Os EnCat™ 40 (0,25 mmol/m încărcare, 282 mg, 0,071 mmol, Sigma-Aldrich). Amestecul s-a agitat timp de 3 zile. Apă (50 mL) s-a adăugat și amestecul a fost filtrat. Turta de filtrare s-a spălat cu apă (volum total de 400 mL) și acetat de etil (volum total de 600 mL). Straturile de filtrat s-au separat. Faza organică s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține **D11-1** (1,56 g), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₁₄H₂₄NO₅: 286,2 găsit: 286,1.

Etapa 2. Obținerea **D11-2**: La o soluție de **D11-1** (3,05 g, 10,7 mmol) în MeOH (50 mL) la 0°C s-a adăugat borohidru de sodiu în porții (809 mg, 21,4 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 6 ore. Amestecul s-a diluat cu 50 mL de acetat de etil și 50 mL de soluție de sare și straturile s-au separat. Faza organică s-a extras cu două porții de 25 mL de acetat de etil. Faza organică combinată s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat. Amestecul de produs brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil în hexan: 10% până la 100%) pentru a obține **D11-2** (380 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₁₄H₂₆NO₅: 288,2; găsit: 288,1.

Etapa 3. Obținerea Intermediarului **D11**: La o soluție de **D11-2** (283 mg, 0,98 mmol) în TF (2,8 mL) la 0°C s-a adăugat 1-nitro-2-selenocianatobenzen (336 mg, 1,47 mmol) și tributilfosfină (363 μL, 1,47 mmol). Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul s-a agitat timp de 25 minute la tc. Reacția s-a răcit din nou la 0°C și s-a tratat cu 30% soluție de peroxid de hidrogen (0,665 mL, 5,85 mmol) și s-a agitat timp de 1 oră la temperatura camerei și apoi s-a încălzit la 60°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc și produsul dorit s-a extras în bicarbonat de sodiu apos. Extractul de bicarbonat s-a acidificat cu HCl 2N și s-a extras cu acetat de etil. Faza organică s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentra pentru a obține Intermediarul **D11** (136 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₁₄H₂₄NO₄: 270,2; găsit: 270,1.

Obținerea amestecului de Intermediari **D12** și **D13**.



Etapa 1: Obținerea **D12-1**: La o soluție de K₂Cr₂O₇ (121 g, 0,41 mol) în H₂O (1,5 L) s-a adăugat prin picurare H₂SO₄ (143 g, 1,46 mol) la tc și amestecul s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul s-a răcit apoi la 0°C și **D4-1** (80 g, 0,814 mol; obținut conform Secțiunii A, Intermediarul 1 din US 8178491 B2 2012.05.15, p. 192.) în MTBE (1,5 L) s-a adăugat prin picurare. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei

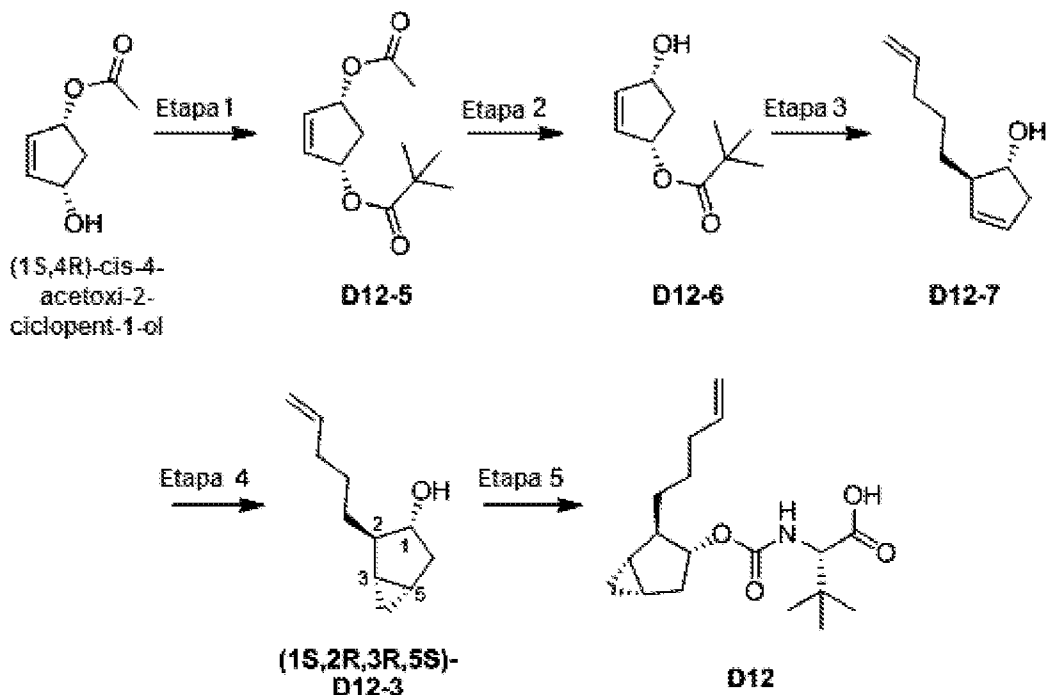
timp de 2 ore. Faza apoasă s-a extras cu MTBE (3 x 500 mL), s-a uscat pe MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Produsul brut s-a purificat prin distilare (20 mmHg, bp: 60-62°C) pentru a obține **D12-1** ca un lichid galben pal (60 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,57-2,63 (m, 2H), 2,14-2,19 (d, J = 20 Hz, 2H), 1,52-1,57 (m, 2H), 0,89-0,94 (m, 1H), 0,05-0,02 (m, 1H).

- 5 Etapa 2: Obținerea ($\pm$)-**D12-2**: În Ar, un amestec de TF (4,4 mL) și HMPA (1,8 mL) s-a răcit la -78°C. S-a adăugat o soluție 1 M de LiHMDS în TF (2,2 mL, 2,2 mmol). Cetona **D12-1** (202 mg, 2,10 mmol) s-a adăugat ca o soluție în TF (2 mL) timp de 1 min, s-a spălat cu TF suplimentar (2 x 1 mL) pentru a asigura transferul complet. După 25 min, 5-iodopent-1-enă (obținută conform Jin, J. et. al. J. Org. Chem. 2007, 72, 5098-5103) (880 mg, 4,5 mmol) s-a adăugat timp de peste 30 s prin seringă. După 10 min, reacția a fost plasată într-o baie rece la -45°C și s-a încălzit la -30°C timp de 1,5 ore. Reacția s-a stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (15 mL) și s-a diluat cu EtOAc (30 mL) și H_2O (15 mL). Fazele s-au separat, iar faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat pentru a da un reziduu brut care s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0% până la 15% EtOAc în hexan) pentru a obține (+/-)-**D12-2**, un ulei incolor (162 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 5,82-5,67 (m, 1H), 5,03-4,87 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,11 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 2,08-1,99 (m, 3H), 1,61-1,40 (m, 5H), 1,36-1,28 (m, 1H), 0,92-0,81 (m, 1H), 0,03-0,11 (m, 1H).

- 10 Etapa 3: Obținerea ($\pm$)-**D12-3** și ($\pm$)-**D12-4**: O soluție de ($\pm$)-**D12-2** (142 mg, 0,865 mmol) în TF (4 mL) s-a răcit la -78°C. O soluție 1 M TF de LiBHEt₃ (1,3 mL, 1,3 mmol) s-a adăugat prin picurare timp de 30 s. Amestecul de reacție s-a agitat 15 minute și s-a îndepărtat din baia de răcire. După încălzire la temperatura camerei (15 minute), reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (1 mL). Amestecul rezultat s-a diluat cu Et_2O (20 mL) și H_2O (20 mL). Fazele s-au separat, iar faza apoasă s-a extras cu Et_2O (20 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat până la un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (0% până la 10% EtOAc în hexan) a permis obținerea a 133 mg de un amestec de diastereomeri ($\pm$)-**D12-3** și ($\pm$)-**D12-4**. Materialul combinat din două experimente (253 mg) s-a purificat suplimentar prin cromatografie pe silicagel (0% până la 15% EtOAc în hexan) pentru a se obține ($\pm$)-**D12-3** (150 mg) și ($\pm$)-**D12-4** (58 mg) ca uleiuri incolore. ^1H RMN pentru ($\pm$)-**D12-3** (300 MHz, CDCl_3) δ 5,91-5,69 (m, 1H), 5,07-4,88 (m, 2H), 3,97 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,19-1,99 (m, 3H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,62 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,32-1,17 (m, 3H), 1,16-1,06 (m, 1H), 0,60-0,43 (m, 2H). ^1H RMN pentru ($\pm$)-**D12-4** (300 MHz, CDCl_3) δ 5,95-5,73 (m, 1H), 5,09-4,88 (m, 2H), 4,05-3,86 (m, 1H), 2,17-1,84 (m, 4H), 1,72-1,34 (m, 5H), 1,28-1,08 (m, 3H), 0,49-0,36 (m, 1H), 0,21-0,11 (m, 1H).

- 25 Etapa 4: Obținerea amestecului diastereomeric de Intermediari **D12** și **D13**: Un amestec de ($\pm$)-**D12-3** (150 mg, 0,90 mmol) s-a dizolvat în DMF (1,0 mL). Piridină (75 μL , 0,92 mmol) și DSC (302 mg, 1,18 mmol) s-au adăugat și amestecul de reacție s-a agitat la 45°C timp de 21,5 de ore. Amestecul de reacție s-a plasat apoi într-o baie de apă cu gheață și H_2O (1,0 mL) s-a adăugat prin picurare cu ajutorul unei seringi timp de 1 min. Amestecul a fost îndepărtat din baia de răcire și s-a lăsat să se agite 5 min. Amestecul s-a răcit din nou într-o baie de apă cu gheață și L-terf-leucină (154 mg, 1,17 mmol) s-a adăugat urmată de K_3PO_4 (502 mg, 2,36 mmol). Amestecul de reacție a fost îndepărtat din baia de răcire și s-a lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 24 de ore. Amestecul s-a diluat apoi cu acetat de etil (40 mL) și HCl 1M apoasă (20 mL). Fazele s-au separat, iar faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Faza organică combinată s-a spălat cu 0,2 M soluție apoasă de HCl (2 x 20 mL), s-a uscat pe MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține amestecul diastereomeric de Intermediar **D12** și **D13** (300 mg) ca un ulei incolor. CLSM-IEP- (m/z): [M-H]⁻ calct pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 322,2; găsit: 322,0).

Obținerea Intermediarului **D12**.



Etapa 1: Obținerea **D12-5**: La o soluție de **(1S,4R)-cis-4-acetoxi-2-ciclopent-1-ol** (Aldrich, 10 g, 70,4 mmol), trietilamină (48,8 mL, 350 mmol) și DMAP (4,29 g, 35,2 mmol) în diclormetan (352 mL) s-a adăugat clorură de pivaloil (10,8 mL, 87,75 mmol) prin picurare printr-o seringă la 0°C în atmosferă de argon. După 2 ore, amestecul de reacție s-a diluat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (500 mL) și s-a extras cu diclormetan (2 x 500 mL). Extractele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat in vid pentru a se obține **D12-5** (15,0 g) ca un ulei incolor. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,08 (br s, 2H), 5,54 (td, *J* = 8,0, 4,1 Hz, 2H), 2,88 (dt, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,69 (dt, *J* = 14,7, 4,1 Hz, 1H), 1,20 (s, 9H).

Etapa 2: Obținerea **D12-6**: La o soluție de **D12-5** (15,0 g, 70,4 mmol) în metanol (352 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (9,73 g, 70,4 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 5 ore, amestecul de reacție a fost filtrat și a fost concentrat in vid. Reziduul s-a dizolvat în acetat de etil (500 mL) și amestecul rezultat s-a spălat cu apă (500 mL) și soluție de sare (500 mL), s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-a concentrat in vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% acetat de etil/hexan) obținându-se **D12-6** (12,0 g) ca un ulei incolor. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,11 (br d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,97 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,73 (br s, 1H), 2,82 (dt, *J* = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,61 (dt, *J* = 14,5, 4,0 Hz, 1H), 1,20 (s, *J* = 3,8 Hz, 9H).

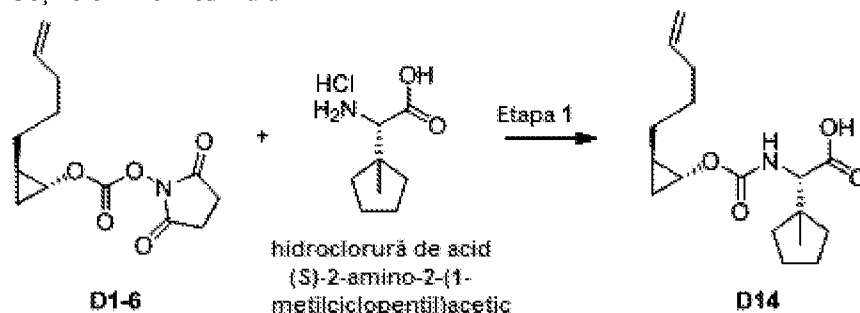
Etapa 3: Obținerea **D12-7**: La o soluție de cianură de cupru(I) (5,10 g, 57,0 mmol) în eter dietilic (95 mL) s-a adăugat bromură de pent-4-enilmagneziu (Novel Chemical Solutions, 0,5 M în TF, 114 mL, 57,0 mmol) prin picurare printr-o canulă timp de 30 de minute la 0°C în atmosferă de argon. După 10 min, o soluție de **D12-6** (3,50 g, 19,0 mmol) în eter dietilic (10 mL) s-a adăugat lent printr-o canulă. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească lent la temperatura camerei. După 16 ore, amestecul rezultat s-a stins cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (400 mL) și amestecul rezultat s-a extras în acetat de etil (2 x 400 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție de sare (400 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat in vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% acetat de etil/hexan) obținându-se **D12-7** (2,4 g) ca un ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,80 (ddt, *J* = 16,9, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 17,1, 1,3 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 2,69 (ddd, *J* = 17,2, 6,4, 1,5 Hz, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,24 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 1,69 (br s, 1H), 1,52-1,19 (m, 6H).

Etapa 4: Obținerea **(1S,2R,3R,5S)-D12-3**: La o soluție de **D12-7** (20 mg, 0,13 mmol) și dietil zinc (1 M în hexan, 132 μL, 0,132 mmol) în eter dietilic (0,66 mL) s-a adăugat diiodometan (21 μL, 0,26 mmol) la temperatura camerei în atmosferă de argon. După 2 ore, amestecul de reacție s-a stins cu 1 N soluție apoasă de HCl (0,66 mL). După 5 min, amestecul galben rezultat s-a diluat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (5 mL) și amestecul rezultat s-a extras cu diclormetan (3 x 5 mL). Extractele organice combinate s-au uscat pe soluție de sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat in vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține **(1S,2R,3R,5S)-D12-3** (10 mg) ca un ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,83 (ddt, *J* = 16,9, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 17,2

Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,19-2,02 (m, 3H), 1,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,64 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,38-1,20 (m, 4H), 1,19-1,08 (m, 1H), 0,62 la 0,47 (m, 2H).

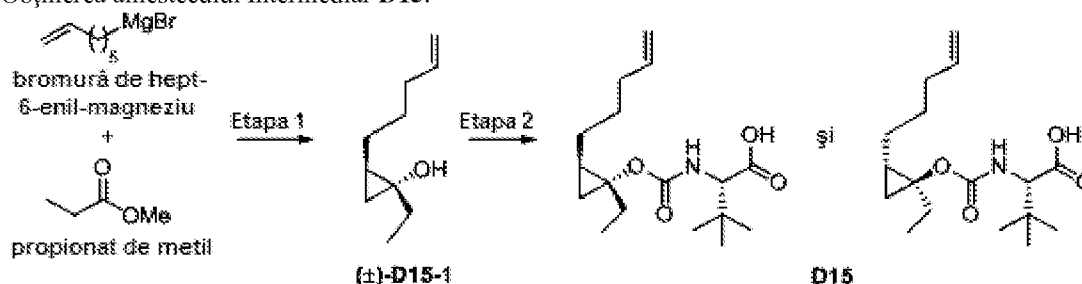
Etapa 5: Obținerea Intermediarului **D12**: Alcool (**1S,2R,3R,5S**)-**D12-3** (0,450 g, 2,7 mmol) s-a preluat în DMF (2,7 mL) și s-a tratat ulterior cu DSC (0,92 g, 3,52 mmol) și piridină (0,22 mL, 2,8 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la 50°C p/n. Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C și apă (5,5 mL) s-a adăugat prin picurare timp de 1 min. Suspensia opacă obținută s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute înainte de răcire din nou la 0°C. Amestecul de reacție s-a tratat apoi ulterior cu *L-terf*-leucină (0,462 g, 3,5 mmol) și K_3PO_4 (1,5 g, 7,0 mmol) și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei peste noapte cu agitare puternică. Suspensia opacă obținută s-a diluat cu EtOAc și HCl 1M apoasă. HCl (12 M) s-a adăugat suplimentar în picături pentru a ajusta pH ~ 3. Stratul apos s-a extras cu EtOAc și straturile organice combinate s-au spălat cu soluție de sare și s-au uscat pe $MgSO_4$ anhidru. După concentrare în vid, Intermediarul **D12** a fost obținut (1,72 g) sub formă de ulei vâcos, incolor, care este contaminat cu mici cantități de DMF și EtOAc. Materialul a fost utilizat în reacțiile următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calct pentru $C_{18}H_{30}NO_4$: 324,2; găsit 324,7.

Obținerea Intermediarului **D14**.



Etapa 1. Obținerea Intermediarului **D14**. Carbonat **D1-6** (862 mg, 3,23 mmol) s-a tratat cu hidroclorură de acid (S)-2-amino-2-(1-metilciclopentil)acetic (750 mg, 3,87 mmol; preparat conform Robl, J.A., et al. J. Med. Chem., 2004, 47, 2587), TF (28 mL), H_2O (8,4 mL) și TEA (1,4 mL, 9,7 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 16 ore și TF s-a înlăturat în vid. Materialul rămas s-a diluat cu H_2O și pH-ul s-a ajustat la ~10-12 prin adăugarea a 10% de NaOH apos. Faza apoasă s-a spălat de două ori cu EtOAc și apoi s-a acidificat la pH ~1-2 cu 10% de HCl apoasă. Soluția acidă s-a extras de 3 ori cu EtOAc. Extractele combinate s-au uscat pe $MgSO_4$ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Spălările inițiale cu EtOAc (a soluție apoasă de bază) s-au spălat cu 10% de HCl apoasă, s-au uscat pe $MgSO_4$, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Concentratele combinate au fost purificate prin cromatografie pe silicagel (50% până la 100% EtOAc/Hex) pentru a obține Intermediarul **D14** (980 mg). CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calct pentru $C_{17}H_{28}NO_4$: 310,2; găsit 310,0.

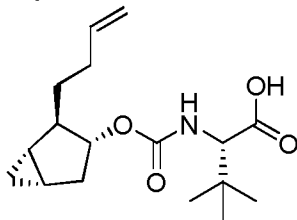
Obținerea amestecului Intermediar **D15**.



Etapa 1. Obținerea **(±)-D15-1**: La o soluție de izopropoxid de titan(IV) (11,3 g, 40,0 mmol) în TF (160 mL) s-a adăugat bromură de metil magneziu (3 M în Et₂O, 20 mL, 60,0 mmol) prin picurare printr-o seringă la tc în atmosferă de argon. După 10 min, amestecul de reacție s-a răcit la 0°C și o soluție de propionat de metil (3,80 mL, 40,0 mmol) în TF (10 mL) s-a adăugat încet cu ajutorul unei seringi. După 5 minute, bromură de 6-hept-enil-magneziu (Novel Chemical Solutions, 0,5 M în TF, 160 mL, 80 mmol) s-a adăugat prin picurare prin pâlnia de adăiere timp de 1 oră. După 2,5 ore, amestecul de reacție s-a stins cu 10% soluție apoasă de acid sulfuric (100 mL) și amestecul rezultat s-a extras cu eter dietilic (2 x 200 mL). Faza organică s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-a fost concentrat sub vid. Rezidul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține **(±)-D15-1** (3,03 g, 50%) sub formă de ulei incolor. ¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,77 (ddt, $J = 16,9, 10,2, 6,7$ Hz, 1H), 5,03-4,86 (m, 2H), 2,04 (q, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,75-1,14 (m, 6H), 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,89-0,71 (m, 2H), 0,02 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H).

Etapa 2. Obținerea amestecului diastereomeric Intermediar **D15**: Amestec de alcool racemic ($\pm$)-**D15-1** (2,00 g, 13,0 mmol) s-a dizolvat în DMF (13,0 mL). Piridină (1,05 mL, 13,0 mmol) s-a adăugat urmată de DSC (4,00 g, 15,6 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C și s-a agitat timp de 20 de ore. Amestecul de reacție s-a fost răcit apoi la temperatura camerei și apă (13 mL) s-a adăugat prin picurare timp de 2 minute. S-au adăugat apoi L-terț-leucină (2,17 g, 13,0 mmol) și K₃PO₄ (8,28 g, 39,0 mmol) și amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C. După 5 ore, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a diluat cu apă (500 mL). Amestecul rezultat s-a spălat cu diclormetan (100 mL). Faza apoasă s-a acidificat apoi la pH 2 cu soluție 2 N apoasă de HCl și s-a extras cu DCM (2 x 400 mL). Extractele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a produce amestecul diastereomeric Intermediar **D15** (4,5 g) sub formă de ulei portocaliu pal, care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară.

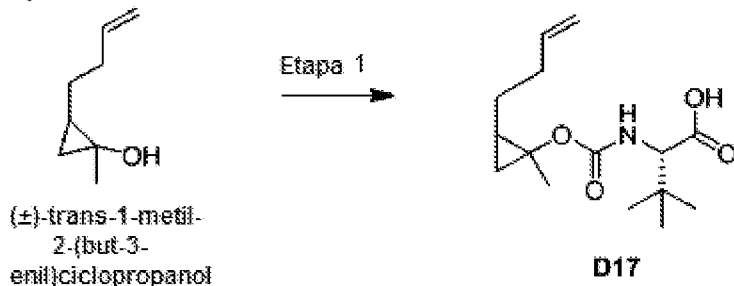
Obținerea Intermediarului **D16**:



D16

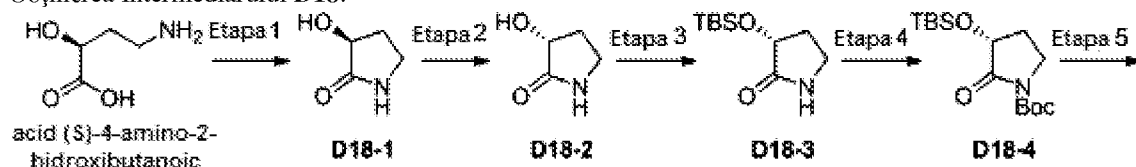
Intermediarul **D16** a fost obținut într-un mod similar cu Intermediarul **D12**, substituind bromura de but-3-enilmagneziu cu bromura de pent-4-enilmagneziu în Etapa 3. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₇H₂₈NO₄: 310,2; găsit 310,8.

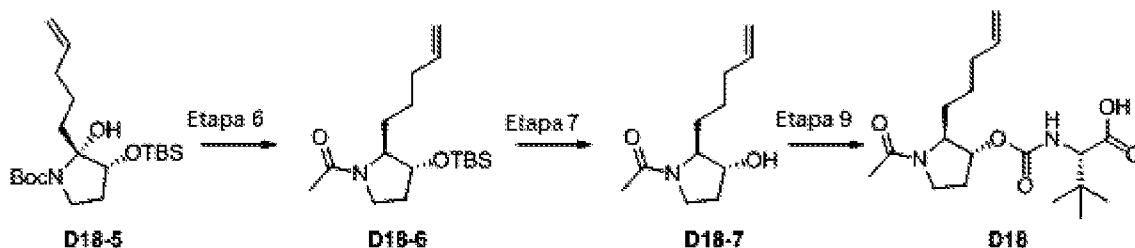
Obținerea Intermediarului **D17**:



Etapa 1. Obținerea amestecului Intermediar **D17**. (±)-trans-1-metil-2-(but-3-enil)ciclopropanolul (900 mg, 0,13 mmol), obținut conform procedurii pentru Intermediarul B2, WO 2012040040 A1 2012.03.29, p. 38, s-a dizolvat în DMF (6 mL). Piridină (577 μL, 7,13 mmol) s-a adăugat urmată de DSC (2,37 g, 9,27 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 40°C și s-a agitat timp de 18 ore. Amestecul de reacție s-a răcit apoi la 0°C și apă (6 ml) s-a adăugat prin picurare timp de 5 min. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 min și s-a îndepărtat din baia de răcire. După încă 5 min, amestecul de reacție s-a răcit la 0°C și s-au adăugat L-terț-leucină (1,21 g, 9,27 mmol) și K₃PO₄ (4,69 g, 22,1 mmol). Amestecul s-a agitat timp de 10 minute și s-a îndepărtat din baia de răcire. După agitare încă 6 ore, amestecul s-a diluat cu EtOAc (30 mL), s-a acidificat cu HCl 1M apoasă (25 mL) și s-a diluat cu HCl 0,2 M apoasă (25 mL). Fazele s-au separat și faza organică s-a spălat cu 0,2 M soluție apoasă de HCl (2 x 20 mL), s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține amestec carbamat diastereomeric **D17** (2,10 g). CLSM-IEP+ (m/z): [M+Na]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₅NNaO₄: 306,2; găsit: 306,1.

Obținerea Intermediarului **D18**:





Etapa 1. Obținerea **D18-1**: (obținut în conformitate cu WO 2011013141 A2 2011.02.03) La o soluție de acid (S)-4-amino-2-hidroxibutanoic (15 g, 126 mmol) în metanol (95 mL) s-a adăugat acid sulfuric concentrat (8 mL) și amestecul de reacție s-a încălzit la reflux. După 18 ore, amestecul rezultat s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a suspendat cu acetat de etil (95 mL) și **D18-1** s-a colectat prin filtrare sub vid. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,69 (br s, 1H), 4,31 (ddd, *J* = 9,2, 8,1, 2,2 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,41 (tt, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 3,33 (td, *J* = 9,4, 6,5 Hz, 1H), 2,81 (br s, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,09 (dq, *J* = 12,9, 9,1 Hz, 1H).

Etapa 2. Obținerea **D18-2**: La o soluție de **D18-1** (4,5 g, 44 mmol), acid 4-nitrobenzoic (8,19 g, 49 mmol) și trifetilfosfină (22,4 g, 132 mmol) în tetrahidrofuran (220 mL) s-a adăugat azodicarboxilat de diizopropil (12,1 mL, 61,6 mmol) prin picurare printr-o seringă la 23°C în atmosferă de argon. După 20 de ore, amestecul de reacție portocaliu tulbure rezultat s-a concentrat în vid și metanol (200 mL) urmat de carbonat de potasiu (15 g, 109 mmol) s-au adăugat și reacția s-a agitat la 23°C. După încă 5 ore, amestecul rezultat s-a diluat cu cloroform (200 mL) și s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat în vid și reziduul brut s-a preluat în apă (150 mL) și soluție apoasă 1N de acid clorhidric (50 mL). Stratul apos s-a spălat cu acetat de etil (3 x 200 mL) pentru a îndepărta produsele secundare organice, și s-a concentrat in vid pentru a se obține **D18-2** brut care a fost utilizat direct în etapa următoare. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 4,28 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,43-3,20 (m, 1H), 2,56-2,39 (m, 1H), 1,96 (dq, *J* = 12,7, 8,7 Hz, 1H).

Etapa 3. Obținerea **D18-3**: La o soluție de **D18-2** brut (5 g, 49,5 mmol) și imidazol (3,4 g, 49,5 mmol) în DMF (247 mL) s-a adăugat TBSCl (7,5 g, 49,5 mmol) la 0°C în atmosferă de argon. Amestecul rezultat s-a lăsat să se încălzească la 23°C. După 7 ore, imidazol suplimentar (7 g, 102 mmol) și TBSCl (16 g, 106 mmol) s-au adăugat secvențial. După încă 16 ore, amestecul rezultat s-a diluat cu soluție apoasă 1N de acid clorhidric (1 L) și s-a extras cu acetat de etil (1 L). Stratul organic s-a divizat și s-a spălat cu soluție de sare (1 L), s-a uscat cu sulfat de sodiu anhidru și s-a concentrat sub vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține **D18-3**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,99 (s, 1H), 4,26 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Etapa 4. Obținerea **D18-4**: La o soluție de **D18-3** (1,00 g, 4,65 mmol), DMAP (57,8 mg, 0,465 mmol) și trietilamină (1,29 mL, 9,3 mmol) în diclormetan (23,3 mL) s-a adăugat dicarbonat de di-*tert*-butil (1,5 g, 6,97 mmol) la 23°C și în atmosferă de argon. După 20 de ore, amestecul de reacție s-a purificat direct prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține **D18-4**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,31 (dd, *J* = 9,4, 7,9 Hz, 1H), 3,79 (ddd, *J* = 11,0, 8,9, 2,2 Hz, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,92 (dq, *J* = 12,2, 9,2 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,13 (s, 3H).

Etapa 5. Obținerea **D18-5**: La o soluție de **D18-4** (700 mg, 2,22 mmol) în tetrahidrofuran (11,1 mL) s-a adăugat bromură de pent-4 enilmagneziu (Novel Chemical Solutions, 0,5 M în 2-MeTF, 4,89 mL, 2,44 mmol) la -78°C prin picurare printr-o seringă, în atmosferă de argon. După 1 oră, amestecul de reacție s-a stins cu soluție saturată de clorură de amoniu (50 mL) și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul rezultat s-a extras cu acetat de etil (2 x 100 mL), și extractele organice combinate s-au spălat cu soluție de sare (100 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat in vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține **D18-5**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,77-5,62 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,26 (app t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,41 (td, *J* = 10,4, 6,7 Hz, 1H), 2,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,60 (cvin, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

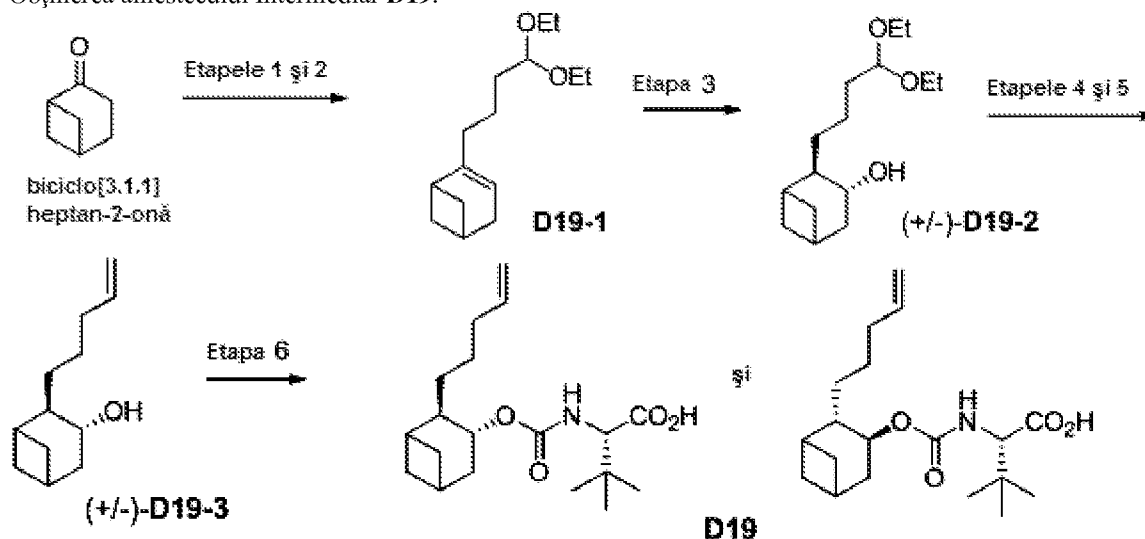
Etapa 6. Obținerea **D18-6**: La o soluție de **D18-5** (740 mg, 1,92 mmol) și trietilsilan (6,10 mL, 38,4 mmol) în diclormetan (9,6 mL) s-a adăugat trifluorură de bor dietileterat (308 μL, 2,50 mmol) la -78°C prin picurare printr-o seringă, în atmosferă de argon. După 1 oră, amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. După încă 4 ore, reacția s-a stinsă cu soluție saturată de clorură de amoniu (10 mL) și s-a diluat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (50 mL). Amestecul rezultat s-a extras cu acetat de etil (50 mL), iar stratul organic s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-a concentrat în vid, obținându-se

amina liberă brută care s-a utilizat direct în etapa următoare. La o soluție de amină liberă brută și trietilamină (535 μ L, 3,84 mmol) în tetrahidrofuran (9,6 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (146,5 μ L, 1,55 mmol) la temperatura camerei în atmosferă de argon. După 1 oră, amestecul rezultat s-a concentrat în vid și reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține **D18-6** (amestecul diastereomeric 2:1 favorizând diastereomerul dorit 1-((2S,3R)-3-(*terf*-butildimetilsililoxi)-2-(pent-4-enil)pirolidin-1-il)etanona). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, Diastereomerul minor indicat cu *) δ 5,80-5,64 (m, 1H, 1H*), 5,01-4,82 (m, 2H, 2H*), 4,10 (d, J = 4,2 Hz, 1H*), 4,04 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H*), 3,55-3,29 (m, 2H, 1H*), 3,24-3,16 (m, 1H*), 2,37-2,25 (m, 1H*), 2,08-1,88 (m, 2H, 1H*), 2,03 (s, 3H*), 2,00 (s, 3H), 1,81-1,61 (m, 2H, 2H*), 1,50-1,01 (m, 4H, 4H*), 0,85 (s, 9H*), 0,80 (s, 9H), 0,10 (s, 3H*), 0,09 (s, 3H*), 0,00 (br s, 6H).

Etapă 7. Obținerea **D18-7**: La o soluție de **D18-6** (338 mg, 1,08 mmol) în tetrahidrofuran (21 mL) s-a adăugat TBAF (1M în tetrahidrofuran, 21 mL, 21 mmol) la 0°C în atmosferă de argon. După 17 ore, amestecul de reacție s-a concentrat în vid și s-a purificat direct prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține **D18-7** (102 mg, amestecul diastereomeric 2:1 favorizând diastereomerul dorit 11-((2S,3R)-3-hidroxi-2-(pent-4-enil)pirolidin-1-il)etanona). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, Diastereomerul minor indicat cu *) δ 5,84-5,70 (m, 1H, 1H*), 5,06-4,91 (m, 2H, 2H*), 4,25 (d, J = 3,7 Hz, 1H*), 4,20 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H*), 3,67-3,59 (m, 1H, 1H*), 3,55-3,46 (m, 1H, 2H*), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,22-1,85 (m, 2H, 2H*), 2,10 (s, 3H*), 2,07 (s, 3H), 1,82-1,59 (m, 2H, 2H*), 1,55-1,13 (m, 4H, 4H*).

Etapă 8. Obținerea **D18-8**: La o soluție de **D18-7** (102 mg, 0,518 mmol) și piridină (8 μ L, 0,104 mmol) s-a adăugat DSC (159,2 mg, 0,621 mmol) la temperatura camerei, și amestecul rezultat s-a încălzit la 45°C. După 16 ore, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și apă (518 μ L), *L-terf*-leucină (86,5 mg, 0,518 mmol) și K₃PO₄ (330 mg, 1,55 mmol) s-au adăugat secvențial, apoi amestecul obținut s-a încălzit la 50°C. După 6 ore, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a diluat cu soluție apoasă 1N de acid clorhidric (10 mL). Amestecul rezultat s-a extras cu diclormetan (2 x 10 mL), și extractele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat în vid pentru a se obține **D18-8** (amestecul diastereomeric 2:1 favorizând acidul (S)-2-(((2S,3R)-1-acetil-2-(pent-4-enil)pirolidin-3-iloxi) carbonil)-3,3-dimetilbutanoic dorit). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, Diastereomerul minor indicat cu *) δ 5,85-5,65 (m, 1H, 1H*), 5,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H*), 5,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,07-4,87 (m, 3H, 3H*), 4,16-4,03 (m, 1H, 1H*), 3,83-3,45 (m, 3H, 3H*), 2,30-1,95 (m, 8H), 2,30-1,95 (m, 2H, 3H*), 1,82-1,65 (m, 2H, 1H*), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H*), 1,58-1,13 (m, 4H, 4H*), 1,01 (br s, 9H, 9H*).

Obținerea amestecului Intermediar **D19**.



Etapă 1 și 2: Obținerea **D19-1**: O soluție 1,0 M în TF de KHMDS (10 mL, 10 mmol) s-a diluat cu TF (10 mL) în atmosferă de Ar și soluția rezultată s-a răcit la -78°C într-o baie de CO₂:acetonă. Bicyclo[3.1.1]heptan-2-onă (1,0 g, 9,1 mmol, vezi: Yin, et. al. J. Org. Chem. 1985, 50, 531) s-a adăugat ca o soluție în TF (5 mL) timp de 2 min, s-a spălat cu TF suplimentar (2 x 2,5 mL) pentru a asigura transferul complet. Amestecul rezultat s-a agitat timp de 30 min, și N-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometansulfonimidă) (3,8 g, 9,7 mmol) s-a adăugat ca o soluție în TF (10 mL) timp de 2 min, s-a spălat cu o cantitate suplimentară de TF (2 x 2,5 mL). Amestecul rezultat s-a agitat timp de 5 min și s-a îndepărtat din baia de răcire. După agitare încă 30 min, reacția s-a diluat cu Et₂O (70 mL) și HCl 1M apoasă (50 mL). Fazele s-au separat, și faza organică s-a spălat cu 1 M NaOH apos (2 x 30 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține un reziduu brut. Acesta

a fost filtrat printr-un dop de silice cu 30% acetat de etil în hexan pentru a se obține un reziduu brut de (1,24 g), care a fost utilizat direct în etapa următoare. Etapa 2: La o soluție de 3-butenal dietil acetal (1,4 mL, 8,3 mmol) în Ar răcită într-o baie de apă cu gheață s-a adăugat o soluție de TF 0,5 M de 9-borabicyclo[3.3.1]nonan (15,9 mL, 7,95 mmol) timp de 3 minute. Reacția s-a agitat timp de 20 de ore, cu
5 baia de răcire lăsată să expire peste noapte. O soluție apoasă 3 M de NaOH (2,9 mL, 8,7 mmol) s-a adăugat apoi și, după agitare timp de 20 min, soluția rezultată a fost transferată în întregime într-un balon conținând produsul din Etapa 1 (cca 5,16 mmol) și PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (420 mg, 0,51 mmol). Amestecul rezultat s-a încălzit la 60°C. După agitare timp de 14 ore, amestecul de reacție s-a diluat cu Et₂O (50 mL) și H₂O (50 mL). Fazele s-au separat, și faza organică s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat. Purificarea prin
10 cromatografie pe silicagel (0% până la 10% EtOAc în hexan după pre-echilibrarea cu 1% Et₃N în EtOAc) a permis obținerea Intermediarului **D19-1**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 5,36-5,28 (m, 1H), 4,59 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,73-3,58 (m, 2H), 3,54-3,39 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,23-2,08 (m, 4H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,67 (dt, *J* = 16,1, 6,9 Hz, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

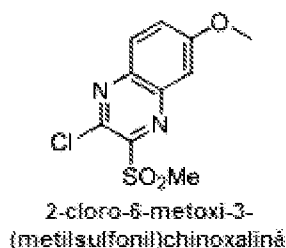
Etapa 3: Obținerea **D19-2**: O soluție de olefină **D19-1** (660 mg, 2,77 mmol) în TF (25 mL) s-a răcit într-o baie de apă cu gheață. BH₃·Me₂S s-a adăugat apoi ca o soluție 1 M în CH₂Cl₂ (2,9 mL, 2,9 mmol) timp de 1 min. Soluția rezultată s-a agitat timp de 2 ore în baia de apă cu gheață și s-a lăsat apoi să se încălzească la temperatura camerei. După agitare timp de încă 3 ore, amestecul de reacție s-a răcit din nou într-o baie de apă cu gheață și s-a diluat cu 2 M NaOH apos (7 mL) urmat de 30% de H₂O₂ apos (7 mL). Amestecul
15 rezultat s-a agitat încă 16 ore în timp ce baia rece s-a lăsat să expire treptat. Amestecul s-a împărțit între Et₂O (100 mL) și H₂O (50 mL), fazele s-au separat, și faza organică s-a spălat cu 0,5 M NaOH apos (50 mL). Faza organică s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține un reziduu brut care s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (15% până la 40% EtOAc în hexan) pentru a produce 570 mg de Intermediar **D19-2**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 84,60 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,76-3,60 (m, 3H), 3,58-3,42 (m, 2H), 2,39-2,05 (m, 4H), 1,91-1,48 (m, 9H), 1,43-1,35 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,06-0,98 (m, 1H).
25

Etapele 4 și 5: Obținerea **D19-3**: Acetal **D19-2** (360 mg, 1,4 mmol) s-a dizolvat în TF (8 mL) și H₂O (2 mL). Monohidrat de acid *para*-toluensulfonic (40 mg, 0,2 mmol) s-a adăugat și soluția rezultată s-a agitat timp de 16 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a diluat cu Et₂O (50 mL) și H₂O (30 mL) și fazele s-au separat. Faza apoasă s-a extras cu Et₂O (30 mL) și faza organică combinată s-a spălat cu soluție
30 apoasă saturată de NaHCO₃ (15 mL). Faza organică s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține un reziduu brut care a fost utilizat imediat în etapa următoare. Etapa 5: Bromură de metiltrifenilfosfoniu (1,66 g, 4,6 mmol) s-a suspendat în TF (40 mL) în Ar și s-a răcit prin intermediul unei băi de CO₂/acetona la -78°C. O soluție 1 M de NaHMDS în TF (4,2 mL, 4,2 mmol) s-a adăugat prin picurare, iar suspensia galbenă rezultată s-a agitat timp de 5 min. Amestecul a fost îndepărtat din baia de răcire și agitatea a continuat încă 30 minute. Amestecul s-a răcit apoi din nou la -78°C și reziduu brut din
35 etapa anterioară (cca 1,4 mmol) s-a adăugat ca o soluție în TF (5 mL) timp de 5 min, s-a spălat cu TF suplimentar (2 x 2,5 mL) pentru a asigura transferul complet. Amestecul rezultat s-a agitat timp de 5 min și s-a plasat apoi într-o baie de apă cu gheață și s-a agitat încă 1 oră. Reacția s-a stins cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (20 mL) și s-a diluat cu Et₂O (30 mL) și H₂O (20 mL). Fazele s-au separat și faza organică s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pe 5 g de silicagel. Purificarea prin cromatografie
40 pe silicagel (10% până la 30% EtOAc în hexan) a permis obținerea **D19-3**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8 6,01-5,81 (m, 1H), 5,22-5,05 (m, 2H), 3,79-3,66 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 4H), 1,83-1,16 (m, 10H).

Etapa 6: Intermediar **D19-3** (270 mg, 1,5 mmol) s-a dizolvat în DMF (2,0 mL). Piridină (125 μL, 1,5 mmol) și DSC (500 mg, 1,9 mmol) s-au adăugat și amestecul de reacție s-a agitat la 45°C timp de 15 ore. Amestecul de reacție s-a plasat apoi într-o baie de apă cu gheață și H₂O (2,0 mL) s-a adăugat prin picurare timp de 30 s. Amestecul a fost îndepărtat din baia de răcire și s-a lăsat să se agite 10 min. Amestecul s-a răcit din nou într-o baie de apă cu gheață și *L*-terf-leucină (259 mg, 1,97 mmol) s-a adăugat urmată de
50 K₃PO₄ (835 mg, 3,93 mmol). Amestecul de reacție a fost îndepărtat din baia de răcire și s-a lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 5,25 de ore. Amestecul s-a diluat apoi cu acetat de etil (40 mL), HCl 1M apoasă (20 mL) și H₂O (15 mL). Fazele s-au separat, iar faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Faza organică combinată s-a spălat cu 0,2 M soluție apoasă de HCl (2 x 25 mL), s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține un amestec de diastereomeri **D19** (505 mg) ca un ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calet pentru C₁₉H₃₂NO₄: 338,2; găsit: 337,8.

55

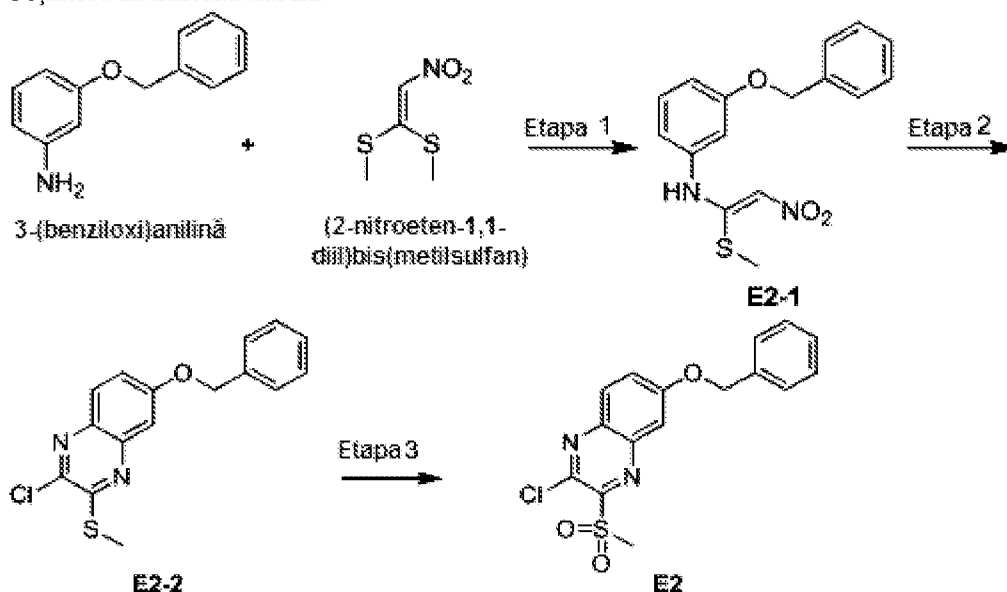
Obținerea Intermediarului E1.



E1

Intermediarul E1 (2-cloro-6-metoxi-3-(metilsulfonil)chinoxalină) a fost obținut conform Mahata, P.K., et al. Org. Lett. 2005, 7, 2169.

5 Obținerea Intermediarului E2.

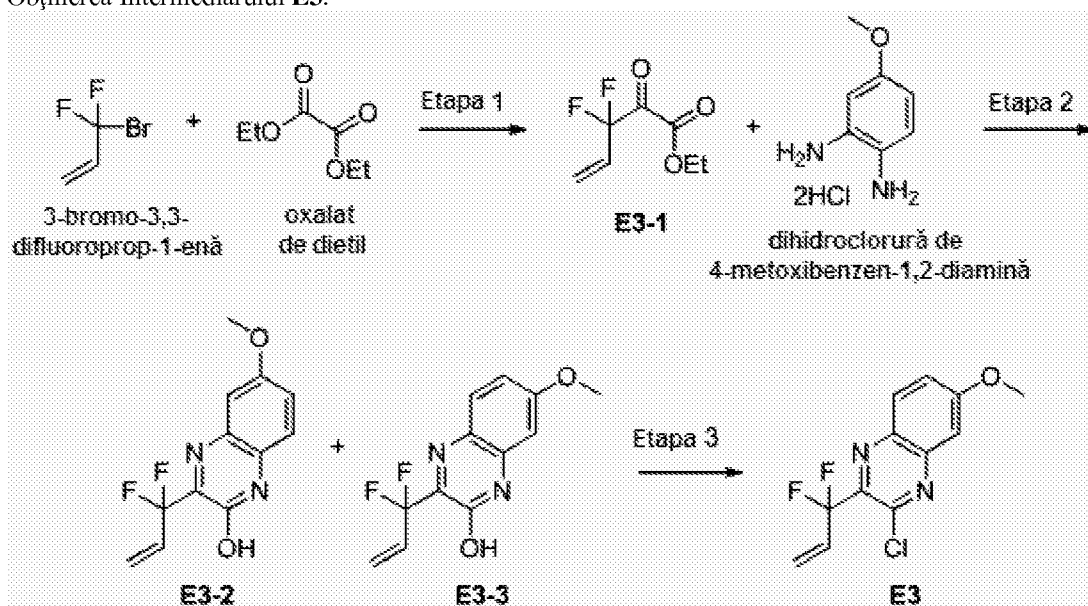


Etapa 1. Obținerea E2-1: Într-un balon cu fund rotund, 3-(benziloxy)anilină (4,025 g, 20,20 mmol) și 1,1-bis(metiltio)-2-nitroetilenă (3,338 g, 20,20 mmol) în etanol (40 mL) s-au refluxat timp de 24 de ore, cu agitare constantă. Amestecul de reacție s-a răcit apoi într-o baie de gheață și s-a diluat cu eter (150 mL). Amestecul s-a filtrat și s-a spălat cu eter pentru a produce E2-1 (3,32 g) sub formă de solid de culoare galbenă care s-a utilizat direct în următoarea etapă. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₁₇N₂O₃S: 317,1; găsit: 317,1.

Etapa 2. Obținerea E2-2: La o suspensie de E2-1 (3,32 g, 10,49 mmol) în 25 mL de MeCN, POCl₃ (2,93 mL, 31,5 mmol) s-a adăugat prin picurare timp de 15 min cu agitare constantă. Amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C și s-a agitat timp de 5 ore. Reacția s-a răcit apoi la temperatura ambiantă și s-a neutralizat cu soluție apoasă saturată rece ca gheața de NaHCO₃, s-a extras de trei ori cu CH₂Cl₂ (100 mL), s-a spălat cu apă, soluție de sare și s-a uscat pe Na₂SO₄ anhidru. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă. Materialul brut s-a eluat printr-un strat de silice cu CH₂Cl₂. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și solidul a fost spălat cu MeCN pentru a se obține E2-2 (1,56 g) ca un solid alb murdar. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₁₄ClN₂O₃S: 317,1; găsit: 317,3.

Etapa 3. Obținerea Intermediarului E2. O soluție de mCPBA (1,87 g, 10,83 mmol) în CH₂Cl₂ (40 mL) s-a adăugat prin picurare la o soluție agitată de E2-2 (1,56 g, 4,92 mmol) în CH₂Cl₂ (40 mL) la 0°C pe o perioadă de 30 min. Amestecul de reacție s-a agitat în continuare la temperatura ambiantă timp de 5 ore. Acesta a fost apoi turnat în soluție apoasă saturată rece ca gheața de NaHCO₃ și separat cu CH₂Cl₂. Stratul organic s-a spălat apoi ulterior cu apă, soluție de sare și s-a uscat pe Na₂SO₄ anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și materialul brut s-a purificat prin cromatografie cu fază normală cu CH₂Cl₂ pentru a obține compusul din titlu Intermediarul E2 ca un solid galben pal. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₁₄ClN₂O₃S: 349,0; găsit: 349,0.

Obținerea Intermediarului E3.



Etapa 1. Obținerea **E3-1**: La o soluție de 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-enă (25,0 g, 159 mmol) și oxalat de dietil (21,6 mL, 159 mmol) în TF (380 mL), eter dietilic (90 mL) și n-pentan (90 mL) la -100°C s-a adăugat prin picurare n-butilitru (2,5 M în hexan, 67 mL, 167,6 mmol) timp de 30 minute. Amestecul de reacție s-a agitat la -95°C timp de 1 oră și 78°C timp de 2 ore și s-a stins cu soluție apoasă de NH₄Cl (11 g în 150 mL de apă). Amestecul s-a extras cu eter (de trei ori). Straturile organice s-au spălat cu HCl 1N apoasă, soluție de sare, apoi s-au uscat pe Na₂SO₄ și s-au concentrat pentru a se obține reziduul brut, care s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil în hexani: 0% până la 40%) pentru a obține **E3-1** (7,0 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,98-6,18 (m, 1H), 5,78 (dd, *J* = 0,9 Hz, 13 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 0,9 Hz, 11Hz, 1H), 4,38 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2. Obținerea **E3-2** și **E3-3**: La o soluție de **E3-1** (14,0 g, 78,6 mmol) și dihidroclorură de 4-metoxibenzen-1,2-diamină (15,08g, 71,4 mmol) în EtOH (360 mL) la temperatura camerei s-a adăugat trietilamină (19,9 mL, 142,8 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost concentrat. Suspendarea în diclormetan (30 mL) și filtrarea a permis separarea neînsemnată a regioizomerilor cu **E3-2** ca specii de precipitare. (16,5 g randament total din filtrarea și cromatografia ulterioară). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,940 (br s, 1H), 7,850 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,985 (dd, *J* = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 6,754 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,625-6,498 (m, 1H), 5,907 (dt, *J* = 17, 2 Hz, 1H), 5,601 (d, *J* = 11Hz, 1H), 3,938 (s, 3H). Amestecul s-a suspendat, s-a filtrat și s-a concentrat din nou, apoi s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil în hexani: 5% până la 34%) pentru a obține **E3-3** (2,07 g) ca primul component de eluare. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,05 (br s, 1H), 7,850 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,986 (dd, *J* = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 6,761 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 6,597-6,526 (m, 1H), 5,91 (dt, *J* = 17, 2 Hz, 1H), 5,601 (d, *J* = 11Hz, 1H), 3,939 (s, 3H).

Etapa 3. Obținerea Intermediarului **E3**: O soluție de **E3-3** (2,07 g, 8,2 mmol în 1 mL de DMF s-a tratat cu POCl₃ (0,8 mL) și s-a încălzit la 65°C timp de 2,5 de ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc și s-a stins prin turnare în apă cu gheață. Faza organică s-a spălat apoi cu bicarbonat de sodiu apos și soluție de sare, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat pentru a obține 2,1 g de Intermediar **E3**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,028 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 6,549-6,478 (m, 1H), 5,86 (dt, *J* = 17, 2 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 11Hz, 1H), 3,981 (s, 3H).

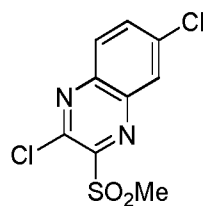
Obținerea Intermediarului **E4**.



E4

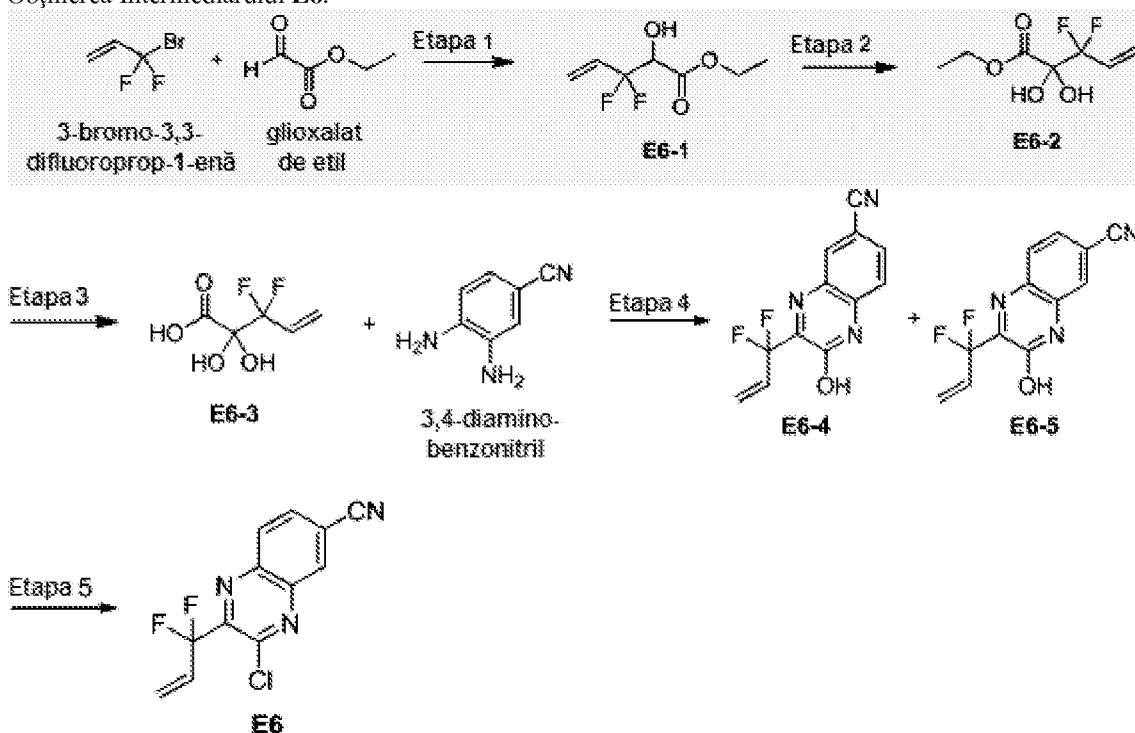
Intermediarul **E4** (2-cloro-3-(1,1-difluoroalil)chinoxalină) a fost obținut într-un mod similar cu Intermediarul **E3**, substituind 1,2-diaminobenzenul cu 4-metoxibenzen-1,2-diamina în Etapa 2.

Obținerea Intermediarului E5.

**E5**

Intermediarul E5 (2,6-dicloro-3-(metilsulfonil)chinoxalină) a fost obținut conform Mahata, P.K., et al. Org. Lett. 2005, 7, 2169.

5 Obținerea Intermediarului E6.



10 Etapa 1. Obținerea E6-1: Un balon cu fund rotund cu 3 gaturi de 1 L a fost încărcat cu o soluție de 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-enă (25 g, 159,3 mmol) în DMF (360 mL) și apă (90 mL). Soluția rezultată s-a tratat cu etil 2-oxoacetat (33 mL, 1 M în toluen) și în (25 g). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei și apoi s-a extras de 3 ori cu 300 mL de eter. Straturile organice s-au combinat, s-au spălat o singură dată cu 100 mL de soluție apoasă saturată de NH₄Cl și o dată cu 100 mL de soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru și s-au concentrat în vid pentru a obține E6-1, care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară.

20 Etapa 2. Obținerea E6-2. La hidroxiester E6-1 (58,1 g, 323 mmol) s-a adăugat DCM (700 mL) într-un balon cu 3 gături de 2 l echipat cu agitator suspendat și o sondă de temperatură internă. Apoi TEMPO (5,4 g, 35 mmol), soluție tampon (obținută prin dizolvarea a 4,2 g de NaHCO₃ și 0,53 g de Na₂CO₃ la 100 mL de apă, 700 mL, 7v) și NaOCl (Clorox 6,15% de masă, 422 mL, 395 mmol) s-au adăugat secvențial în balon la 20°C. După 2 ore stratul organic s-a separat și faza apoasă s-a extras cu acetat de etil (2 x 300 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru și s-au concentrat în vid pentru a se obține E6-2. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,98-6,18 (m, 1H), 5,78 (dd, J = 0,9 Hz, 13 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 0,9 Hz, 11Hz, 1H), 4,38 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

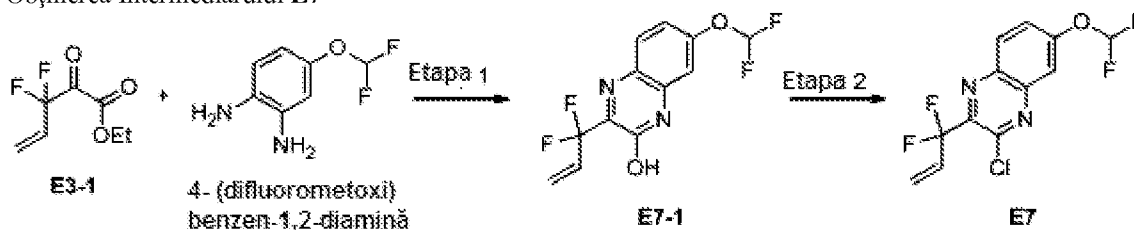
25 Etapa 3. Obținerea E6-3. La o soluție de etil 3,3-difluoro-2,2-dihidroxipent-4-enoat E6-2 (57,4 g, 292 mmol) în TF (725 mL) și apă (131 mL) s-a adăugat LiOH·H₂O (22 g, 529 mmol) la 20°C. După 2,5 de ore, amestecul de reacție a fost concentrat în vid. Reziduul solid s-a suspendat în apă (300 mL) și amestecul rezultat s-a acidificat la pH = 1 cu soluție apoasă concentrată de acid clorhidric. Amestecul rezultat s-a agitat până când toate solidele s-au dizolvat (~1,5 ore), apoi clorură de sodiu s-a adăugat până când soluția s-a saturat. Soluția rezultată s-a extras cu MTBE (2 x 500 mL) și acetat de etil (2 x 500 mL), și straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru și s-au concentrat în vid. Reziduul solid brut portocaliu s-

a suspendat în DCM (100 mL) și s-a agitat până când solidele s-au distribuit fin înainte de adăugarea lentă a hexanului (75 mL) printr-o pâlnie de adiție. Solidele rezultate s-au colectat prin filtrare cu vid printr-o pâlnie cu frită medie și s-a spălat cu 1:1 diclormetan/hexan (2 x 10 mL) pentru a se obține produsul dorit. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,17 (bs, 1H), 6,18-6,01 (m, 1H), 5,64-5,52 (m, 2H).

5 Etapa 4. Obținerea **E6-4** și **E6-5**: O soluție de **E6-3** (0,5 g, 3,3 mmol) în EtOH (12 mL) s-a tratat cu 3,4-diaminobenzonitril (0,47 g, 3,5 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C timp de 1 oră, apoi s-a concentrat sub vid. Reziduul rezultat s-a absorbit pe silicagel, apoi s-a purificat prin cromatografie în coloană pentru a obține **E6-4** (0,5 g) cu primul component de eluare. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, 1H), 7,65 (dd, 2H), 6,49 (m, 1H), 5,80 (dt, 1H), 5,60 (d, 1H). **E6-5** (0,2 g) a fost recuperat ca al doilea component de eluare. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,80 (dt, 1H), 5,59 (d, 1H).

15 Etapa 5. Obținerea Intermediarului **E6**: O soluție de **E6-4** (0,5 g, 2 mmol) în 4,5 mL de DMF s-a tratat cu POCl_3 (3 mL) și s-a încălzit la 65°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc și s-a stins prin turnare în apă cu gheață. Faza organică s-a spălat apoi cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și soluție de sare, s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru și s-a concentrat in vid pentru a obține 0,48 g de Intermediar **E6** (3-cloro-2-(1,1-difluoroalil)chinoxalin-6-carbonitril). ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,84 (dt, 1H), 5,72 (d, 1H).

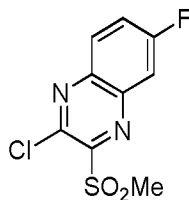
Obținerea Intermediarului **E7**



20 Etapa 1. Obținerea **E7-1**: La o soluție de **E3-1** (1,84 g, 10,93 mmol) și 4-(difluorometoxi)benzen-1,2-diamină (1,90 g, 10,93 mmol, obținută conform cu Exemplul de Referință 30y din WO 2003035065 A1 2003.05.01, p. 511.) în DMF (40 mL) la temperatura camerei s-a adăugat DIPEA (9,5 mL, 54,65 mmol) și HATU (6,23 g, 16,4 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 24 de ore, s-a diluat cu acetat de etil (100 mL), s-a spălat cu apă (100 mL) și soluție de sare (50 mL). Amestecul a fost concentrat in vid. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil în hexani: 20% la 60%) a permis obținerea **E7-1** (800 mg) ca fracțiune a primei eluții din două cu spectrele de masă similare. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$: 289,2; găsit: 289,0.

25 Etapa 2: Obținerea Intermediarului **E7**: Hidroxichinoxalină **E7-1** (800 mg, 2,8 mmol), POCl_3 (1,65 mL, 3,0 mmol) și DMF (10 mL) s-au combinat la temperatura camerei și apoi s-au încălzit la 65°C timp de 2,5 de ore, timp în care s-a adăugat POCl_3 suplimentar (0,2 mL, 0,36 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit încă 3 ore la 65°C, apoi s-a răcit la temperatura camerei. Reacția s-a stins prin adăugarea apei rece (30 mL) și s-a preluat cu acetat de etil (50 mL), s-a spălat cu soluție apoasă saturată de Na_2CO_3 (100 mL) urmată de soluție de sare (50 mL) și s-a uscat pe MgSO_4 anhidru. Soluția rezultată s-a concentrat in vid pentru a obține Intermediarul **E7** (859 mg), care a fost utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}$: 307,0; găsit: 307,0.

Obținerea Intermediarului **E8**.



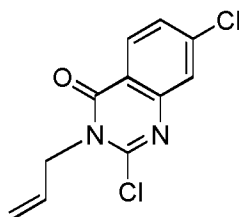
E8

Intermediarul **E8** (2-cloro-6-fluoro-3-(metilsulfonil)chinoxalină) a fost obținut conform Mahata, P.K., et al. Org. Lett. 2005, 7, 2169.

40

45

Obținerea Intermediarului E9.

**E9**

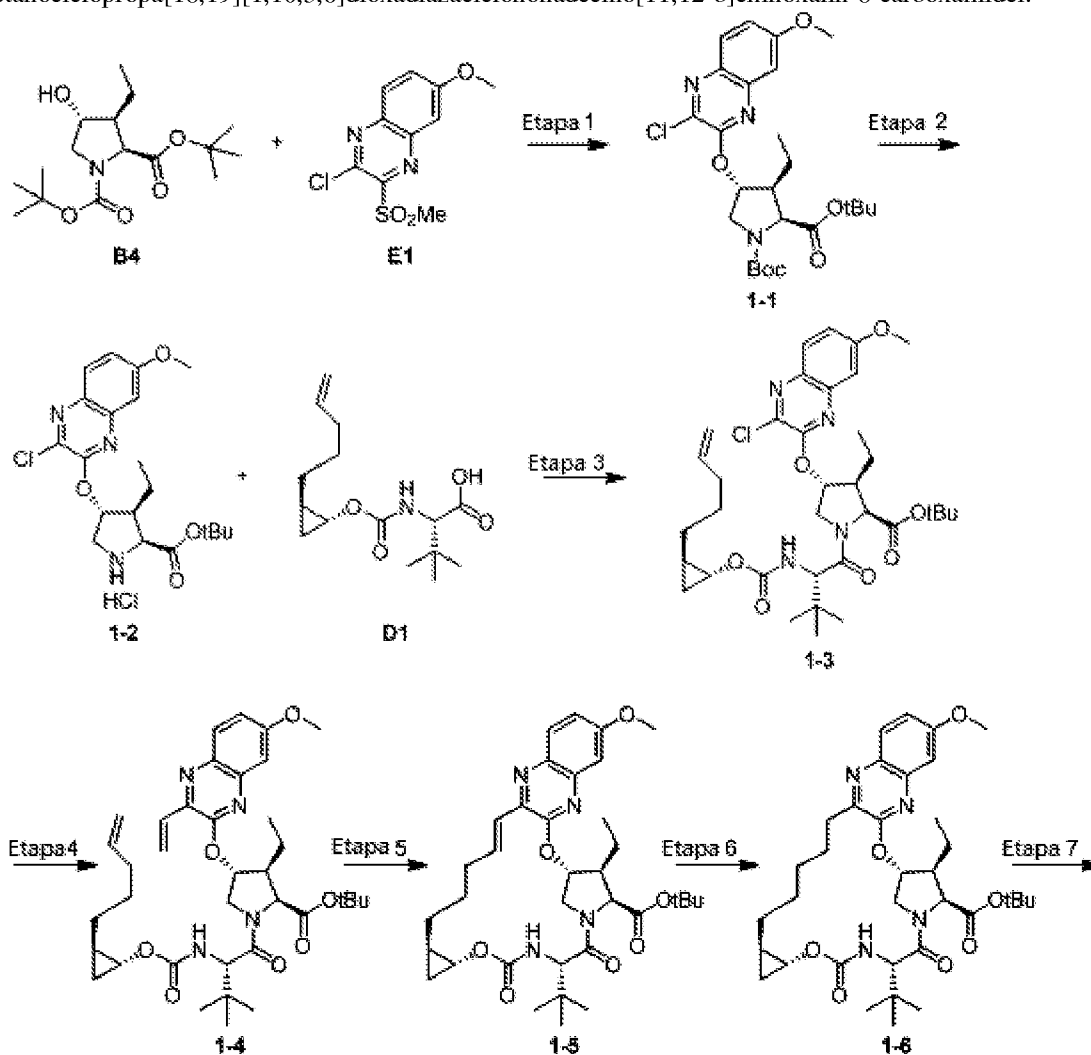
2,7-dicloro-3-(prop-2-en-1-il)chinazolin-4(3H)-onă (Intermediar E9) a fost obținut conform Etapei 3 din Intermediarul D5 din WO 2012040040 A1 2012.03.29, p. 53-4.

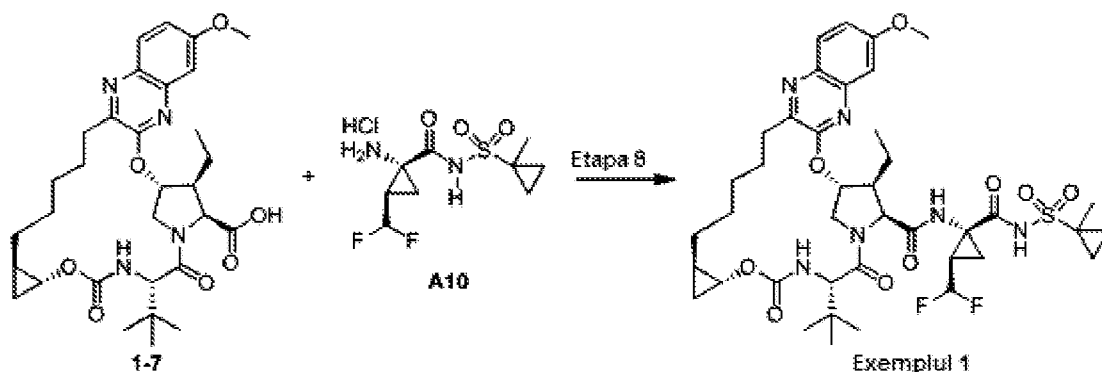
5

Obținerea Exemplelor

Exemplul 1. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropan[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

10





Etapa 1. Obținerea **1-1**: Un amestec conținând Intermediar **B4** (2,03 g, 6,44 mmol), Intermediar **E1** (1,6 g, 5,85 mmol) și carbonat de cesiu (3,15 g, 9,66 mmol) în MeCN (40 mL) s-a agitat viguros la temperatura camerei într-o atmosferă de Ar timp de 16 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat apoi printr-un strat de Celită și filtratul s-a concentrat sub vid. Materialul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a obține **1-1** ca un solid alb (2,5 g). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M-Boc+2H]⁺ calct pentru C₂₀H₂₇ClN₃O₄: 408,9; găsit: 408,6.

Etapa 2. Obținerea **1-2**: La o soluție de **1-1** (2,5g, 4,92 mmol) în dioxan (10 mL) s-a adăugat acid clorhidric în dioxan (4 M, 25 mL, 98,4 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul de reacție brut s-a concentrat în vid pentru a se obține **1-2** ca un solid alb (2,49 g), care a fost utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M]⁺ calct pentru C₂₀H₂₆ClN₃O₄: 407,9; găsit: 407,9.

Etapa 3. Obținerea **1-3**: La o soluție de **1-2** (2,49 g, 5,61 mmol), DMF (35 mL), Intermediar **D1** (1,75 mg, 6,17 mmol) și DIPEA (3,9 mL, 22,44 mmol) s-a adăugat COMU (3,12 g, 7,29 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu 5% de soluție apoasă de acid citric și s-a extras cu acetat de etil, s-a spălat ulterior cu soluție de sare, s-a uscat pe MgSO₄ anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a produce **1-3** sub formă de spumă de culoare portocalie (2,31 g), care s-a utilizat fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M]⁺ calct pentru C₃₅H₄₉ClN₄O₇: 673,3; găsit: 673,7.

Etapa 4. Obținerea **1-4**: La o soluție de **1-3** (2,31 g, 3,43 mmol), TEA (0,72 mL, 5,15 mmol) și viniltrifluorborat de potasiu (0,69 mg, 5,15 mmol) în EtOH (35 mL) s-a adăugat PdCl₂(dppf) (0,25 g, 0,34 mmol, Frontier Scientific). Amestecul de reacție a fost barbotat cu argon timp de 15 min și încălzit la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a adsorbit direct pe silicagel și purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a obține **1-4** sub formă de ulei de culoare galbenă (1,95 g). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,4; găsit: 665,3.

Etapa 5. Obținerea **1-5**: La o soluție de **1-4** (1,95 g, 2,93 mmol) în DCE (585 mL) s-a adăugat catalizator ZHan 1B (0,215 g, 0,29 mmol, Strem) și amestecul de reacție s-a barbotat cu Ar timp de 15 min. Amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C timp de 1,5 ore, s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a produce **1-5** sub formă de ulei de culoare galbenă (1,47 g; CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,4; găsit: 637,3).

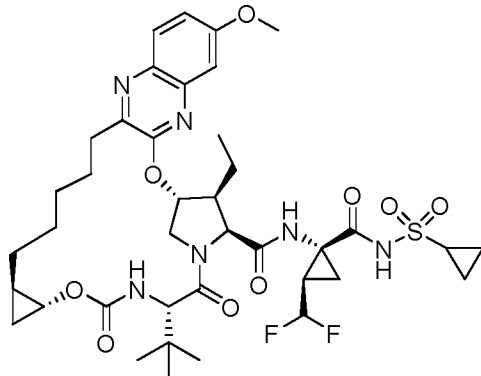
Etapa 6. Obținerea **1-6**: O soluție de **1-5** (0,97 g, 1,52 mmol) în EtOH (15 mL) s-a tratat cu Pd/C (10% de masă Pd, 0,162 g). Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat prin Celită, tamponul s-a spălat cu acetat de etil și concentrat pentru a se obține **1-6** ca un solid cafeniu spumos (0,803 g), care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,4; găsit: 639,3.

Etapa 7. Obținerea **1-7**: La o soluție de **1-6** (0,803 g, 1,26 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat TFA (5 mL) și s-a agitat la tc timp de 3 ore. 2 mL suplimentare de TFA s-a adăugat și reacția s-a agitat pentru încă 1,5 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat până la un ulei brun, care a fost preluat în EtOAc (35 mL). Soluția organică s-a spălat cu apă. După separarea straturilor, soluție apoasă sat. de NaHCO₃ s-a adăugat cu agitare, până ce stratul apos a atins un pH de ~ 7-8. Straturile au fost separate din nou și cel apos s-a extras cu acetat de etil de două ori. Straturile organice combinate s-au spălat cu acid citric apos 1 M, soluție de sare, s-au uscat pe MgSO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat pentru a produce **1-6** ca un solid brun spumos (0,719 g), care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₁H₄₃N₄O₇: 583,3; găsit: 583,4.

Etapa 8. Obținerea Exemplului **1**: La o soluție de **1-7** (0,200 g, 0,343 mmol), Intermediar **A10** (0,157 g, 0,515 mmol), DMAP (0,063 g, 0,51 mmol) și DIPEA (0,3 mL, 1,72 mmol) în DMF (3 mL) s-a adăugat HATU (0,235 g, 0,617 mmol) și reacția s-a agitat la temperatura camerei p/n. Amestecul de reacție s-a diluat cu MeCN și s-a purificat direct prin CLPÎ cu fază inversă (Gemini, 30-100% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) și s-a liofilizat pentru a obține Exemplul **1** (118,6 mg) sub formă de sare TFA solidă. Timpul de

retenție al CLPÎ analitice: 8,63 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,4; găsit: 833,5. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,19 (s, 1H); 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 5,83 (td, JH-F = 55,6 Hz, J = 6,4 Hz, 1H); 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,40 (s, 1H) 4,38 (ap d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,75 (dt, J = 7,2, 4 Hz, 1H); 3,00-2,91 (m, 1H); 2,81 (td, J = 12, 4,4 Hz, 1H); 2,63-2,54 (m, 1H); 2,01 (br s, 2H); 1,88-1,64 (m, 3H); 1,66-1,33 (m, 11H) 1,52 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,96-0,88 (m, 2H); 0,78-0,68 (m, 1H); 0,55-0,46 (m, 1H).

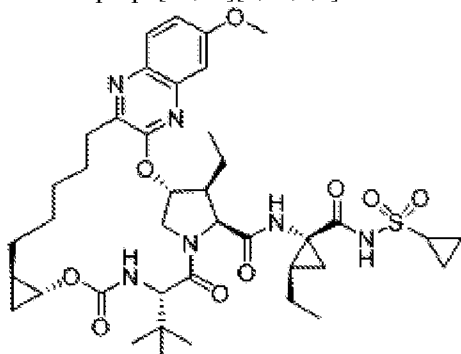
Exemplul 2. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Example 2

Exemplul 2 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 1, substituind Intermediarul A9 cu Intermediarul A10 în Etapa 8. Exemplul 2 a fost izolat (37,9 mg) cu aproximativ 85% puritate sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,54 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,35; găsit: 819,51. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,26 (s, 1H); 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,26 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,68 (br s, 1H); 6,01 (td, JH-F = 55,6 Hz, J = 6,8 Hz, 1H); 5,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 5,38 (d, J = 10 Hz, 1H); 4,50-4,40 (m, 3H); 4,10 (dd, J = 12, 3,6 Hz, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,79-3,72 (m, 1H); 2,96-2,82 (m, 3H); 2,63-2,56 (m, 1H); 2,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 1,98-1,86 (m, 1H); 1,84-1,28 (m, 13H); 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,16-0,92 (m, 3H); 1,09 (s, 9H); 0,74-0,64 (m, 1H); 0,48 (q, J = 6,4 Hz, 1H).

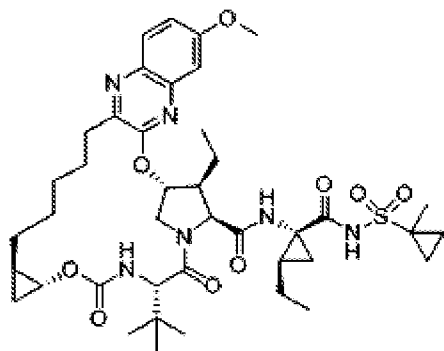
Exemplul 3. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-etilciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Exemplul 3

Exemplul 3 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 1, substituind Intermediarul A3 cu Intermediarul A10 în Etapa 8. Exemplul 3 a fost izolat (0,035 g) cu aproximativ 88% puritate sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,63 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₇N₆O₉S: 797,4; găsit: 797,5. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,41-4,32 (m, 2H); 4,16 (dd, J = 12,4 Hz, 3,6 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,74 (dt, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H); 3,20-2,91 (m, 2H); 2,86-2,76 (m, 1H); 2,61-2,53 (m, 1H); 1,88-1,68 (m, 4H); 1,66-1,34 (m, 9H); 1,34-1,20 (m, 5H); 1,18-1,04 (m, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,00-0,92 (m, 7H); 0,79-0,69 (m, 1H); 0,50 (br d, J = 7,2 Hz, 1H).

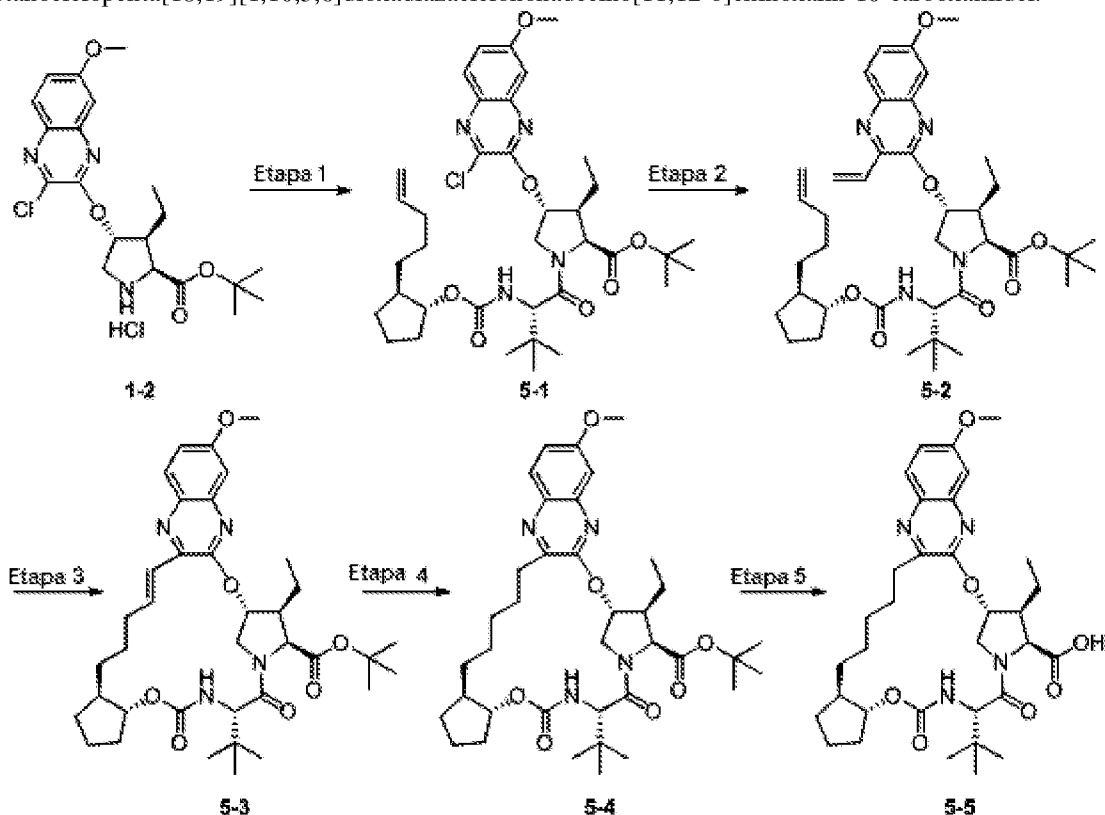
Exemplul 4. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-9-etil-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

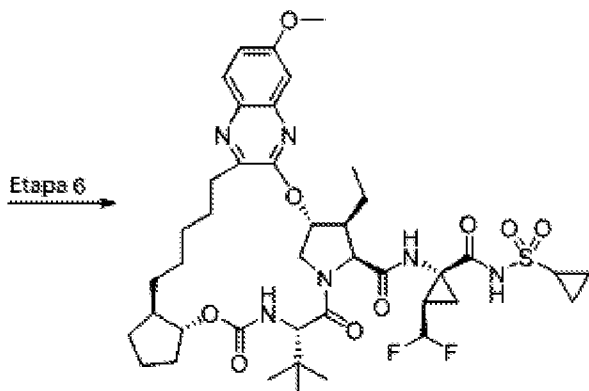


Exemplul 4

Exemplul 4 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 1, substituind Intermediarul A4 cu Intermediarul A10 în Etapa 8. Exemplul 4 a fost izolat (0,018 g) cu aproximativ 88% puritate sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLP analitice: 8,75. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₉N₆O₉S: 811,4; găsit: 811,6. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H); 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,23 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H); 7,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 5,90 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 4,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,37 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,16 (dd, *J* = 11,6, 6,8 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,74 (dt, *J* = 6,8, 3,6 Hz, 1H); 3,10-2,91 (m, 1H); 2,90-2,7 (m, 1H); 2,63-2,55 (m, 1H); 1,86-1,69 (m, 3H); 1,65-1,36 (m, 13H); 1,52 (s, 3H); 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,16-1,06 (m, 2H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,85 (m, 7H); 0,79 - 0,68 (m, 1H); 0,50 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H).

Exemplul 5. Obținerea (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.





Etapa 1. Obținerea **5-1**: HATU (555 mg, 1,46 mmol, Oakwood) și DIPEA (1,10 mL, 6,35 mmol) s-au adăugat la un amestec de **1-2** (533 mg, 1,20 mmol) și Intermediar **D5** (414 mg, 1,33 mmol) în 12 mL de DMF în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție s-a turnat în apă și s-a extras de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat cu apă și soluție de sare, s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-35% acetat de etil în hexan) pentru a produce **5-1** (713 mg) ca un solid alb. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₇H₅₄ClN₄O₇: 701,36; găsit: 701,58.

Etapa 2. Obținerea **5-2**: Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (94 mg, 0,115 mmol, Strem) s-a adăugat la un amestec deoxigenat de **5-1** (710 mg, 1,01 mmol), viniltrifluoroborat de potasiu (213 mg, 1,59 mmol) și trietilamină (0,210 mL, 1,52 mmol) în 11 mL de EtOH la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a încălzit la 78°C în argon timp de o oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a turnat în apă și s-a extras de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat cu apă și soluție de sare, s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a produce **5-2** (699 mg), care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₉H₅₇N₄O₇: 693,41; găsit: 693,47.

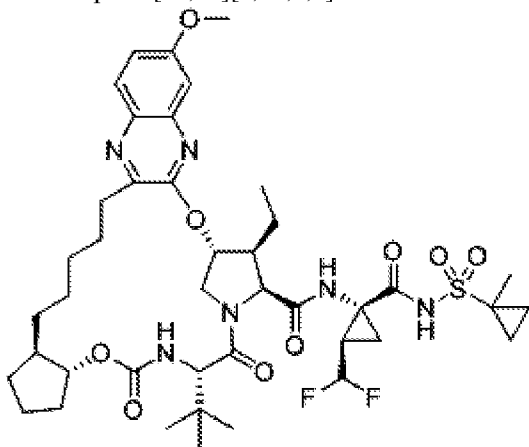
Etapa 3. Obținerea **5-3**: Un amestec de **5-2** (699 mg, 1,01 mmol) și catalizator ZHan 1B (81 mg, 0,111 mmol, Strem) în 200 mL de DCE s-a deoxigenat sub argon timp de 25 de minute. Amestecul s-a încălzit apoi la 95°C timp de 45 minute. Amestecul de reacție s-a încălzit la 95°C timp de 10 minute suplimentare, s-a răcit la temperatura camerei și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-30% acetat de etil în hexan) pentru a produce **5-3** (336 mg) ca un solid cafeniu deschis. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,38; găsit: 665,53.

Etapa 4. Obținerea **5-4**: Paladiu pe carbon (10% de masă Pd, 102 mg, 0,096 mmol) s-a adăugat la o soluție de **5-3** (330 mg, 0,497 mmol) în 8 mL de etanol și 3,5 mL de acetat de etil. Amestecul s-a agitat într-o atmosferă de hidrogen timp de 100 minute și s-a filtrat apoi pe Celită și s-a spălat cu acetat de etil. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a produce **5-4** (64 mg) ca o peliculă solidă de culoare galben-cafeniu deschis, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₇H₅₅N₄O₇: 667,40; găsit: 667,52.

Etapa 5. Obținerea **5-5**: TMSOTf (0,53 mL, 2,91 mmoli) s-a adăugat prin picurare la o soluție de **5-4** (329 mg, 0,494 mmol) în 10 mL de diclorometan în atmosferă de argon la temperatura camerei. După o oră, 0,3 ml suplimentare de TMSOTf s-au adăugat. După încă o oră, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Pelicula obținută s-a preluat în 12 mL de toluen și s-a concentrat la presiune redusă. Acest proces a fost repetat a doua oară pentru a produce **5-5** (301 mg), care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₃H₄₇N₄O₇: 611,34; găsit: 611,46.

Etapa 6. Obținerea Exemplului **5**: HATU (129 mg, 0,339 mmol) și DIPEA (0,22 mL, 1,27 mmol) s-au adăugat la un amestec de **5-5** (134 mg, 0,22 mmol) și Intermediar **A9** (95 mg, 0,328 mmol) în 6,6 mL de MeCN în argon. După agitare timp de 5 ore, amestecul de reacție s-a turnat în apă și s-a extras de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat cu apă și soluție de sare, s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat s-a purificat prin CLPÎ preparativă cu fază inversă (15-100% acetonitril în apă, cu soluție tampon de acid trifluoracetic de 0,1%) pentru a se obține Exemplul **5** (43 mg) ca un solid galben deschis, sarea acidului trifluoroacetic, după liofilizare. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,11 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,38; găsit: 847,62. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 15,4, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,87 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6 Hz, 1H), 5,87-5,83 (m, 1H), 4,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,98-1,74 (m, 4H), 1,72-1,52 (m, 4H), 1,50-1,20 (m, 12H), 1,18-1,02 (m, 8H), 1,06 (s, 9H).

Exemplul 6. Obținerea (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.



Exemplul 6

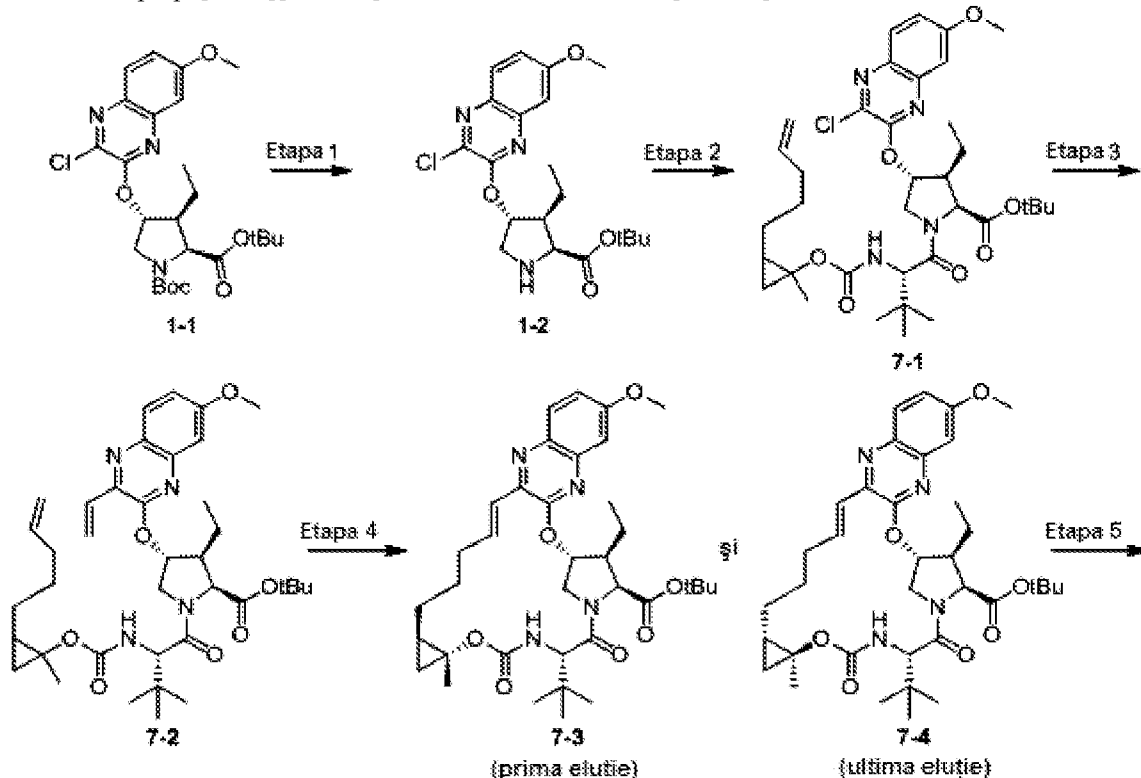
5

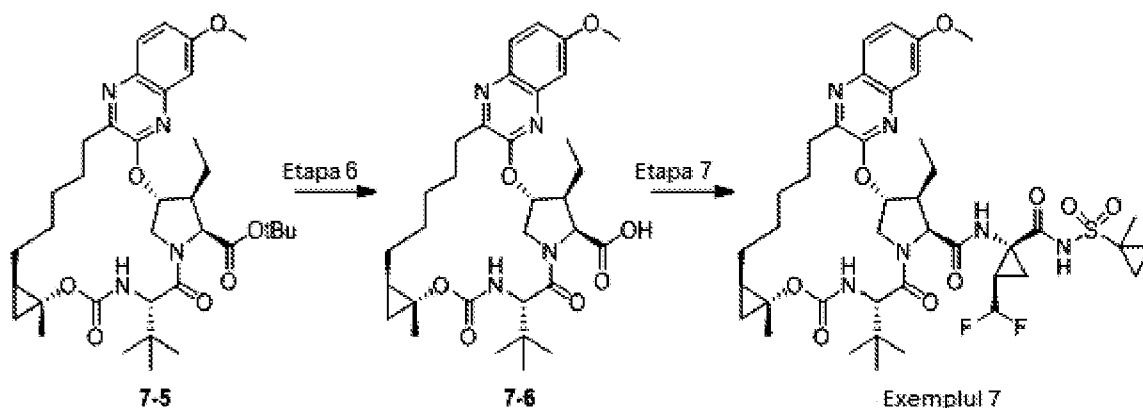
Exemplul 6 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 5, substituind Intermediarul A10 cu Intermediarul A9 în Etapa 6. Exemplul 6 a fost izolat (29 mg) ca un solid alb. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,26 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 861,40; găsit: 861,20. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,91 (s, 1H), 7,82 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,95 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,10-3,88 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,05-1,65 (m, 4H), 1,64-1,21 (m, 12H), 1,40 (s, 3H), 1,17-0,80 (m, 12H), 1,09 (s, 9H).

10

Exemplul 7. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-1a-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

15





Etapa 1. Obținerea **1-2** (bază liberă): Carbat **1-1** (350 mg, 0,689 mmol) s-a adăugat într-un balon conținând un amestec 4:1 de acetat de *t*-butil: DCM (3,5 mL). La această soluție s-a adăugat apoi acid metansulfonic (447 μ L, 6,89 mmol). Amestecul de reacție s-a lăsat sub agitare timp de 20 minute la temperatura camerei, apoi s-a diluat cu clorură de metilen (20 mL) și bicarbonat de sodiu apos (20 mL). Soluția s-a lăsat sub agitare până când degajarea de gaz a încetat, apoi straturile organice au fost îndepărtate și stratul apos s-a extras de două ori cu clorură de metilen (20 mL). Straturile organice combinate s-au spălat apoi cu soluție de sare, s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Solidul alb **1-2** (bază liberă, 280 mg) rezultat s-a utilizat în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 408,2; găsit: 408,1

Etapa 2. Obținerea amestecului **7-1**: Amina **1-2** (281 mg, 0,689 mmol) s-a combinat cu amestecul diastereomeric Intermediar **D6** (266 mg, 0,895 mmol), DIPEA (600 μ L, 3,45 mmol) și DMF (2 mL). HATU (340 mg, 0,895 mmol) s-a adăugat apoi la amestecul de reacție, care s-a agitat la 40°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu apă (10 mL) și s-a preluat cu clorură de metilen (10 mL). Straturile organice s-au separat și stratul apos s-a extras o dată cu clorură de metilen (10 mL). Straturile organice combinate s-au spălat apoi cu soluție de sare, s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Reziduul brut s-a purificat apoi prin cromatografie pe silicagel pentru a obține **7-1** ca un amestec 1:1 de diastereoisomeri (280 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 687,4; găsit: 687,3.

Etapa 3. Obținerea **7-2**: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (29 mg, 0,0407 mmol) s-a adăugat la un amestec degazat de **7-1** (280 mg, 0,407 mmol), viniltrifluoroborat de potasiu (55 mg, 0,733 mmol, și trietilamină (91 μ L, 0,651 mmol) în 2 mL de etanol la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C în N_2 timp de o oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a diluat cu toluen (10 mL), s-a concentrat in vid până la un volum mic de solvent și rediluat în toluen (1 mL). Amestecul a fost apoi încărcat direct într-o coloană de silice și purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a obține **7-2** ca un amestec diastereomeric 1:1, care s-a utilizat în etapa următoare fără concentrare completă până la uscare. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_7$: 679,4; găsit: 679,4.

Etapa 4. Obținerea **7-3** și **7-4**: Amestec diastereomeric **7-2** (276 mg, 0,407 mmol) și catalizator ZHan 1B (32 mg, 0,0407 mmol, Strem) s-au dizolvat în 80 mL de DCE și s-a degazat în N_2 timp 25 minute. Amestecul s-a încălzit apoi la 100°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit apoi la temperatura camerei și s-a concentrat in vid. Reziduul rezultat s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0% până la 30% acetat de etil în hexan) pentru a se obține diastereomerii izolați **7-3** (20 mg, fracțiunea primei eluții) și **7-4** (25 mg, fracțiunea ultimei eluții) ca reziduuri de culoare cafeniu deschis. Fracțiunea primei eluții: CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7$: 651,4; găsit: 651,3. Fracțiunea ultimei eluții: CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7$: 651,4; găsit: 651,3.

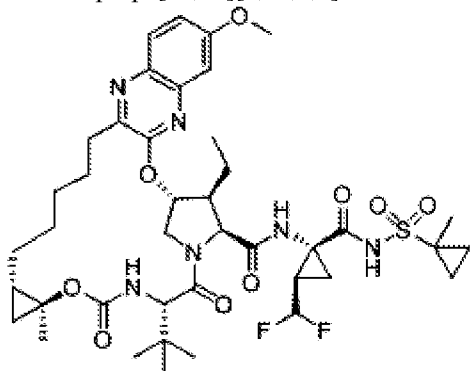
Etapa 5. Obținerea **7-5**: Paladiu pe carbon (10% m/m, 25 mg) s-a adăugat la o soluție de **7-3** (20 mg, 0,0307 mmol) într-un amestec 1:1 de acetat de etil și dioxan (2 mL). Amestecul s-a agitat într-o atmosferă de hidrogen timp de 30 min și apoi s-a filtrat printr-un dop de Celită și s-a spălat cu acetat de etil. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a produce **7-5** (16 mg) ca o peliculă de culoare cafeniu deschis, care a fost utilizată în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_7$: 653,4; găsit: 65,4.

Etapa 6. Obținerea **7-6**: Intermediar **7-5** (16 mg, 0,023 mmol) s-a dizolvat în HCl 2 M în dioxan (2 mL) și s-a încălzit la 80°C timp de 1,5 ore printr-un reactor cu microunde. Amestecul de reacție s-a concentrat apoi in vid pentru a obține **7-6** (15 mg) ca un reziduu de culoare cafeniu, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7$: 597,3; găsit: 597,3.

Etapa 7. Obținerea Exemplului **7**: HATU (11,9 mg, 0,031 mmol) și DIPEA (22 μ L, 0,126 mmol) s-au adăugat la un amestec de **7-6** (15 mg, 0,025 mmol) și **A10** (11,5 mg, 0,0377 mmol) în 1 mL de DMF. După

agitare peste noapte la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a turnat în apă, s-a acidificat până la pH 1 cu HCl 1N apoasă și s-a extras de trei ori cu clorură de metilen (15 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă, soluție de sare, s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat s-a purificat prin CLPÎ preparativă cu fază inversă (5-100% acetonitril în apă, cu soluție tampon d acid trifluoracetic de 0,1%), urmată de cromatografia pe silicagel pentru a obține Exemplul 7 (4,3 mg) ca o pelicula solida de culoare albă. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,07 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 847,4; găsit: 847,4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,88 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 9,1\text{ Hz}$, 1H), 7,20 (dd, $J = 9,1\text{ Hz}$, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,7\text{ Hz}$, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,98 (td, $J_{\text{H-F}} = 55,7$, $J = 6,7\text{ Hz}$, 1H), 5,95 (d, $J = 9,6\text{ Hz}$, 1H), 5,32 (d, $J = 9,6\text{ Hz}$, 1H), 4,45 (dd, $J = 13,0\text{ Hz}$, 9,6 Hz, 2H), 4,32 (d, $J = 9,7\text{ Hz}$, 1H), 4,13 (dd, $J = 15,5\text{ Hz}$, 8,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,62-2,47 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 1H), 1,70-1,15 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 3H), 1,14-0,77 (m, 5H), 1,09 (s, 9H), 0,11 (m, 1H).

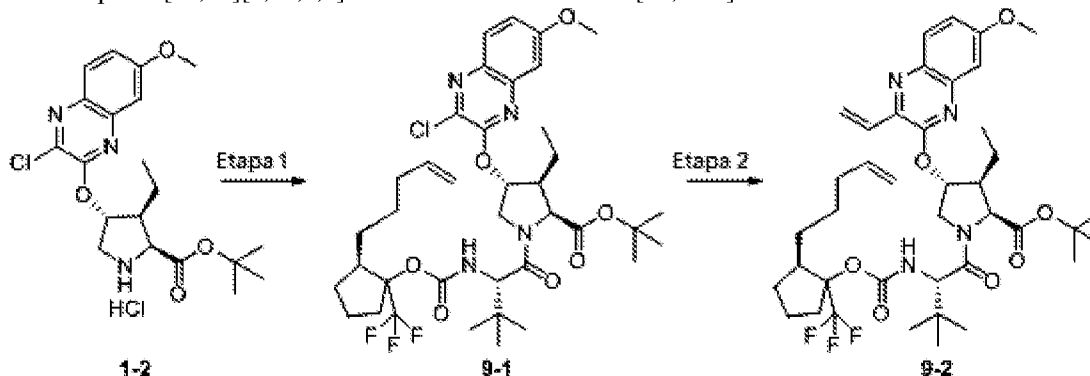
Exemplul 8. Obținerea (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[1-(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-1a-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

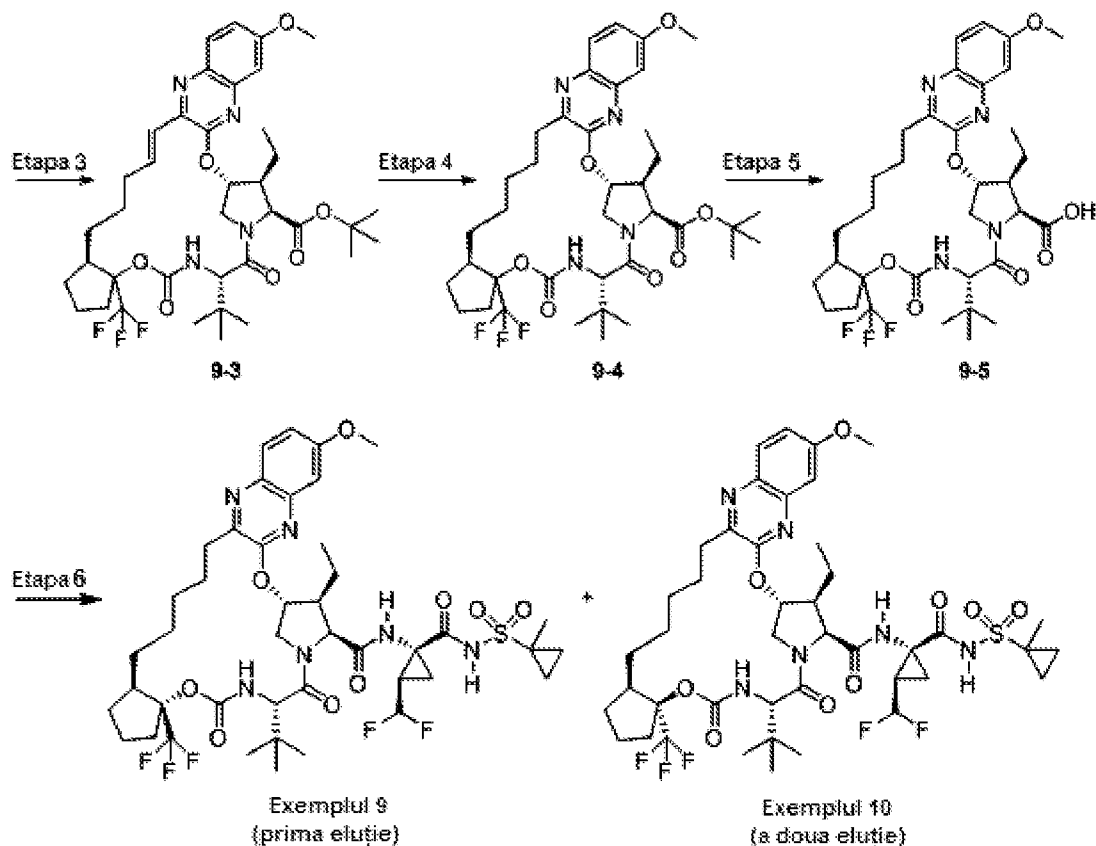


Exemplul 8

Exemplul 8 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 7, substituind ultima eluție 7-4 cu prima eluție 7-3 in Etapa 5. Exemplul 7 a fost izolat (2,9 mg) ca un solid alb. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,09 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 847,4; găsit: 847,4.

Exemplele 9 și 10. Obținerea (7S,10S,11S,12R)-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[1-(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-3aR-(trifluorometil)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei și (7S,10S,11S,12R)-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[1-(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-3aS-(trifluorometil)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.





Etapa 1. Obținerea **9-1**: La o soluție de Intermediar **D8** (322 mg, 0,85 mmol) și **1-2** (316 mg, 0,78 mmol) în MeCN (3,9 mL) s-a adăugat HATU (323 mg, 0,85 mmol) urmat de DIPEA (678 μ L, 3,90 mmol) la temperatura camerei în atmosferă de argon. După 2 ore, amestecul de reacție s-a concentrat in vid, iar reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține amida **9-1** (476 mg, 1:1 amestec diastereomeric) ca un ulei incolor. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₈H₅₃ClF₃N₄O₇: 769,4; găsit: 769,5.

Etapa 2. Obținerea **9-2**: La o soluție de **9-1** (470 mg, 612 μ mol), TEA (128 μ L, 918 pmol) și viniltrifluorborat de potasiu (123 mg, 918 μ mol) în EtOH (3,06 mL) s-a adăugat PdCl₂(dppf) (50 mg, 61 μ mol). Amestecul de reacție s-a deoxigenat cu argon timp de 10 minute și s-a încălzit la 78°C. După 1 oră, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și a fost concentrat sub vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține vinil chinoxalina **9-2** (329 mg, 1:1 amestec diastereomeric) ca un ulei galben. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₆F₃N₄O₇: 761,4; găsit: 761,6.

Etapa 3. Obținerea **9-3**: La o soluție de **9-2** (329 mg, 485 μ mol) în DCE (97 mL) s-a adăugat catalizator ZHan 1B (35 mg, 49 μ mol, Strem) și amestecul de reacție s-a deoxigenat pentru de 10 minute cu argon. Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la 100°C. După 30 min, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a concentrat in vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține macrociclul **9-3** (301 mg, 7:4 amestecuri diastereomerice) ca un ulei galben deschis. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₈H₅₂F₃N₄O₇: 733,4; găsit: 733,5.

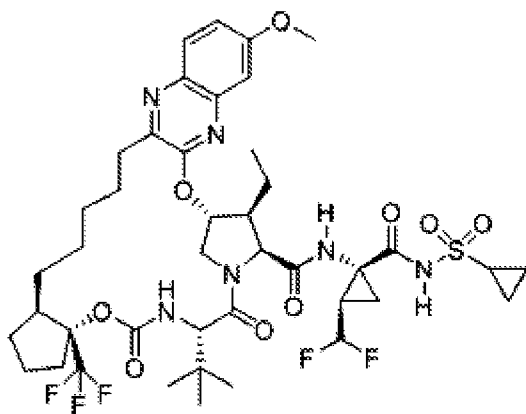
Etapa 4. Obținerea **9-4**: La o soluție de **9-3** (300 mg, 410 μ mol) în etanol (2,00 mL) s-a adăugat Pd/C (10% de masă Pd, 43 mg, 41 μ mol) la tc într-o atmosferă de argon. Atmosfera reacției a fost înlocuită cu hidrogen gazos și amestecul de reacție s-a agitat viguros la tc. După 30 min, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (10 mL) și s-a filtrat printr-un strat de Celită cu spălări cu acetat de etil (3 x 5 mL). Filtratul s-a concentrat în vid, obținându-se macrociclul **9-4** (295 mg, 7:4 amestec diastereomeric), care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₈H₅₄F₃N₄O₇: 735,4; găsit: 735,5.

Etapa 5. Obținerea **9-5**: La o soluție de **9-4** (295 mg, 401 μ mol) în DCM (2 mL) s-a adăugat TMSOTf (72,6 μ L, 401 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 1,5 ore, s-au adăugat suplimentar TMSOTf (362,9 μ L, 2,00 mmol). După 1 oră, s-a adăugat suplimentar TMSOTf (362,9 μ L, 2,00 mmol). După 2 ore, amestecul de reacție s-a adăugat încet la o soluție de NaOH 0,25 N apos (pre-răcită la 0°C, 3 mL). Amestecul rezultat s-a diluat cu soluție apoasă de HCl 1N (5 mL) și s-a extras cu DCM (3 x 5 mL).

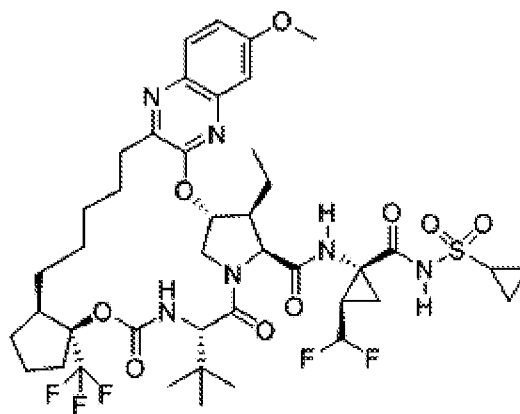
Extracțele organice combinate s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat pentru a se obține acidul carboxilic **9-5** (353 mg, 7:4 amestec diastereomeric) ca un solid maro, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₄₅F₃N₄O₇: 679,3; găsit: 679,5.

5 Etapa 6. Obținerea Exemplului **9** și Exemplului **10**: La o soluție de acid **9-5** (150 mg, 220 μmol) și Intermediar A10 (101 mg, 330 μmol) în MeCN (1,1 mL) s-a adăugat HATU (127 mg, 330 μmol) urmat de DIPEA (191 μL, 1,10 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 1 oră, amestecul de reacție a fost concentrat in vid, iar reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan). Fracțiunile conținând produsul dorit s-au combinat și s-au repurificat prin cromatografie pe
10 silicagel (gradient de 0-50% acetonă/hexan) pentru a se obține prima eluție Exemplul **9** (40 mg) ca o pulbere de culoare albă și a doua eluție Exemplul **10** (70 mg) ca o pulbere albă. Prima eluție Exemplul **9**: Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,42 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₈F₅N₆O₉S: 929,4; găsit: 929,5. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,99 (br s, 1H), 5,96 (td, JH-F 55,5, J = 6,6 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,22-4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,12-2,89 (m, 1H), 2,71-2,51 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,15-1,82 (m, 4H), 1,83-1,34 (m, 8H), 1,36-0,98 (m, 12H), 1,26 (s, 9H), 0,92-0,79 (m, 4H). A doua eluție Exemplul **10**: Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,55 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₈F₅N₆O₉S: 929,4; găsit: 929,5. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,98-5,91 (m, 1H), 5,83 (td, JH-F 55,5, J = 6,6 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,32 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,23-3,07 (m, 1H), 2,86-2,37 (m, 2H), 2,14-1,79 (m, 2H), 1,78-1,38 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35-1,08 (m, 8H), 1,25 (s, 9H), 1,05 (br s, 3H), 0,93-0,68 (m, 6H).

25 **Exemplele 11 și 12.** Obținerea (7S,10S,11S,12R)-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-3aR-(trifluorometil)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-
30 metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei și (7S,10S,11S,12R)-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-3aS-(trifluorometil)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.



Exemplul 11
(prima eluție)

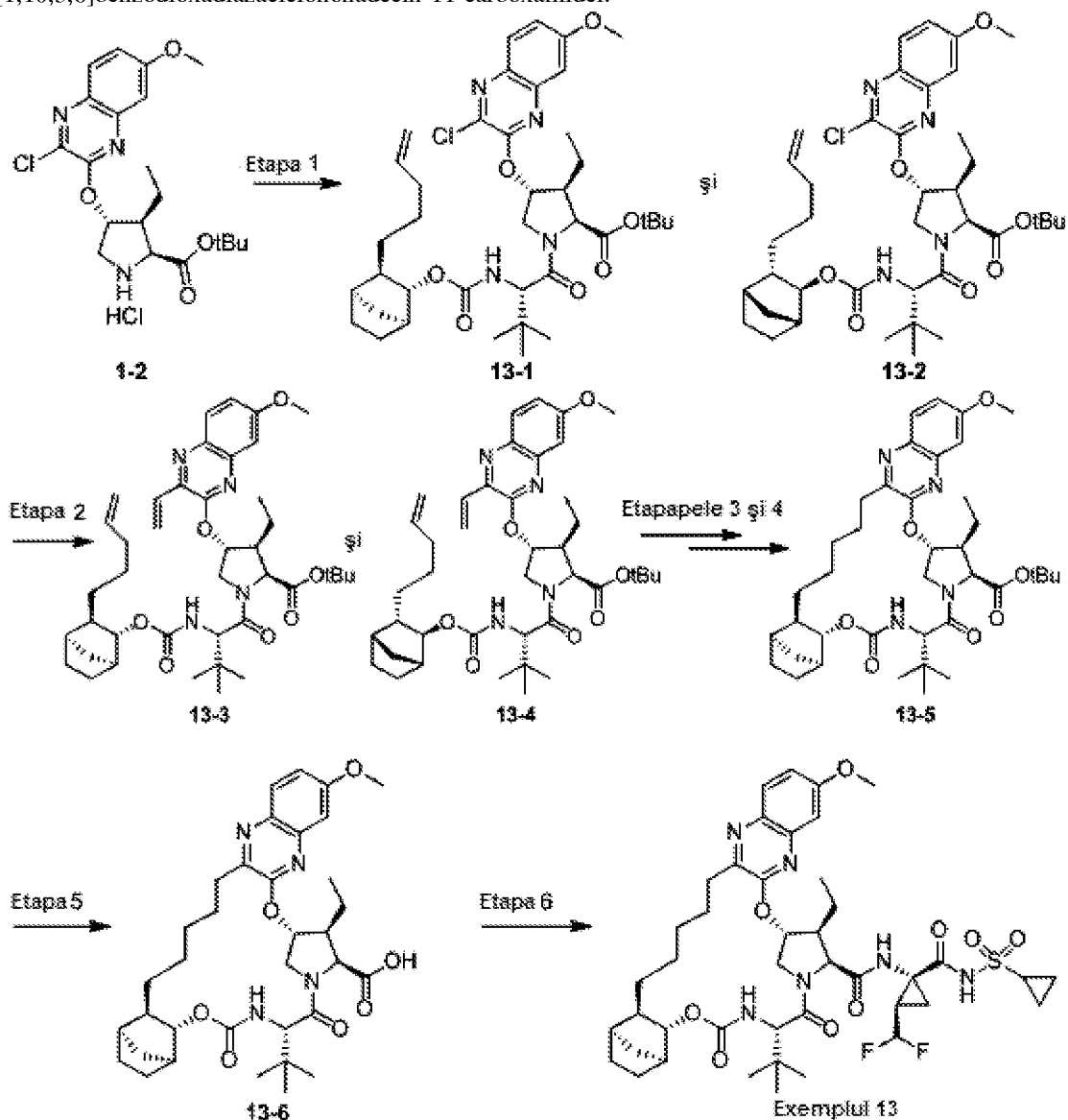


Exemplul 12
(a doua eluție)

Obținerea Exemplului **11** și Exemplului **12**: La o soluție de acid **9-5** (150 mg, 220 μmol) și Intermediar A9 (96 mg, 330 μmol) în MeCN (1,1 mL) s-a adăugat HATU (127 mg, 330 μmol) urmat de DIPEA (191 μL, 1,10 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 1 oră, amestecul de reacție a fost concentrat în vid, iar reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-50% acetonă/hexan). Fracțiunile conținând produsul dorit s-au combinat și s-au repurificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-50% acetonă/hexan) pentru a se obține prima eluție Exemplul **11** (29 mg) ca o pulbere de culoare albă și a doua eluție Exemplul **12** (60,2 mg) ca o pulbere albă. Prima eluție Exemplul **11**: Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,44 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₆F₅N₆O₉S: 915,4; găsit: 915,6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,17 (br s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 5,99 (br s, 1H), 5,97 (td, JH-F 55,5, J = 6,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,20-4,03 (m, 2H), 3,95 (s, J = 5,9 Hz, 3H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,79-2,49 (m, 3H), 2,24-1,81 (m, 8H), 1,80-1,11 (m, 12H), 1,10-0,98 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,95-0,81 (m, 3H). Elutia a doua

Exemplul 12: Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,48 min. CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calc $C_{42}H_{56}F_5N_6O_9S$: 915,4; găsit: 915,6. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,07 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,17-5,68 (m, 3H), 4,67-4,55 (m, 1H), 4,37-4,23 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,22-3,04 (m, 1H), 3,02-2,31 (m, 6H), 2,30-1,83 (m, 10H), 1,85-1,13 (m, 13H), 1,06 (s, 9H), 0,95-0,79 (m, 1H).

Exemplul 13. Obținerea (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-12-etil-17-metoxi-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-1,4:10,13-dimetanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazaciclonoanadecin-11-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea amestecului diastereomer **13-1** și **13-2**: La o soluție de **1-2** (354 mg, 0,87 mmol), amestec Intermediar **D9** și **D10** (323 mg, 0,96 mmol) și BEP (263 mg, 0,96 mmol; TCI America) s-a adăugat DIPEA (0,45 mL, 2,61 mmol) și reacția s-a agitat la 50°C timp de 2 ore. Reacția s-a stins cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ și s-a extras cu acetat de etil, faza organică s-a spălat cu soluție de sare, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-30% EtOAc/hexani) pentru a se obține un amestec inseparabil de diastereomeri **13-1** și **13-2** (338 mg). CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{39}H_{56}ClN_4O_7$: 727,38; găsit: 727,46.

Etapa 2. Obținerea amestecului diastereomer **13-3** și **13-4**: La o soluție de amestec de **13-1** și **13-2** (338 mg, 0,46 mmol), TEA (0,10 mL, 0,69 mmol) și viniltrifluoroborat de potasiu (93 mg, 0,69 mmol) în EtOH (30 mL) s-a adăugat $PdCl_2(dppf)$ (38 mg, 0,046 mmol, Strem Chemicals). Amestecul de reacție s-a dezoxigenat cu N_2 timp de 10 minute și s-a încălzit la 80°C timp de 1 oră. Reacția s-a stins cu soluție apoasă saturată $NaHCO_3$ și s-a extras cu acetat de etil, s-a spălat ulterior cu soluție de sare, s-

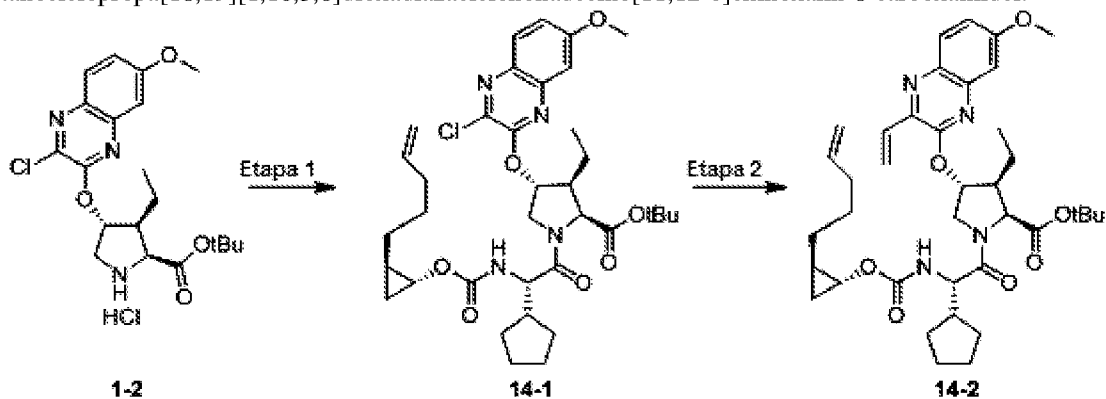
a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține un amestec inseparabil de diastereomeri **13-3** și **13-4** (285 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₉N₄O₇: 719,44; găsit: 719,70.

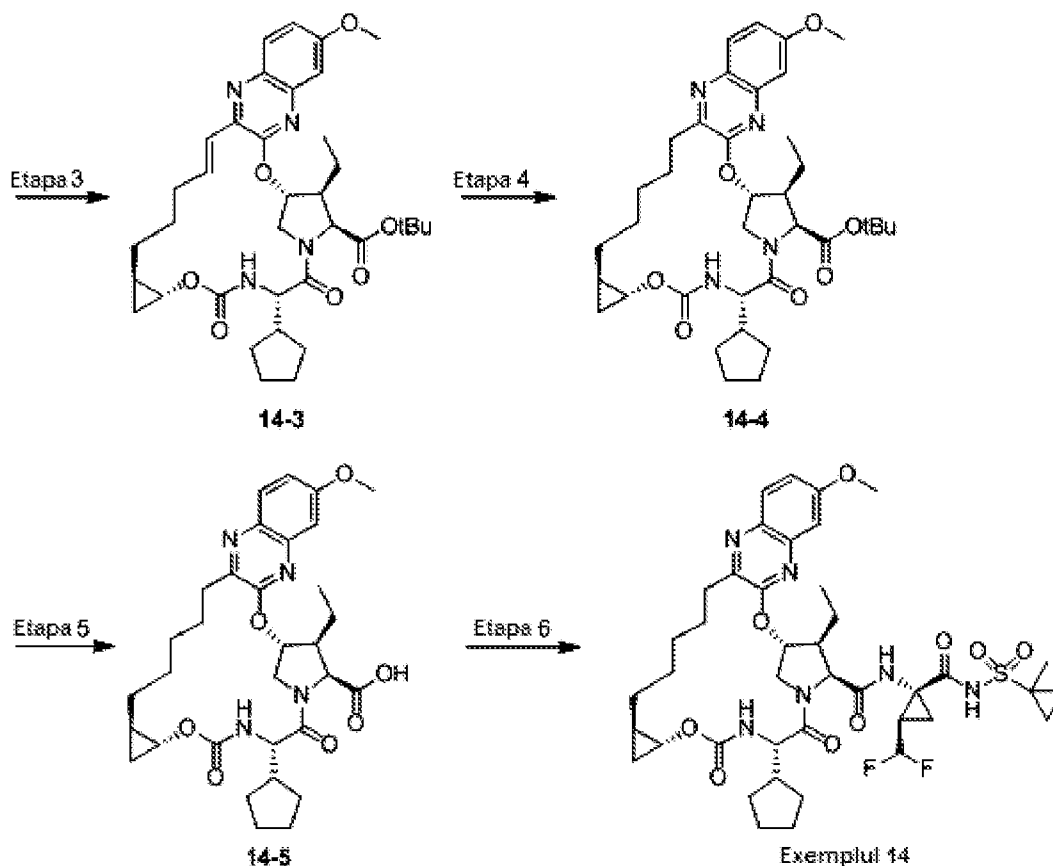
Etapa 3 și 4. Obținerea **13-5**: La o soluție de amestec diastereomeric **13-3** și **13-4** (285 mg, 0,40 mmol) în DCE (100 mL) s-a adăugat catalizator Zhan 1B (30 mg, 0,04 mmol, Strem) și amestecul de reacție s-a dezoxigenat timp de 30 de minute cu N₂. Amestecul de reacție s-a încălzit la 100°C timp de 45 min, s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a produce produsul olefin macrociclic (125 mg; CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₅N₄O₇: 691,41; găsit: 691,58), care a fost preluat în EtOH (6 mL) și tratat cu Pd/C (10%, 120 mg). Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și s-a agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celită, spălat cu EtOAc și concentrat pentru a se obține **13-5** ca un ulei (125 mg), care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₇N₄O₇: 693,42; găsit: 693,46.

Etapa 5. Obținerea **13-6**: La o soluție de **13-5** (50 mg, 0,072 mmol) în DCM (4 mL) s-a adăugat TFA (1 mL) și s-a agitat la tc timp de 6 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu H₂O, soluție-tampon apoasă pH 7, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat pentru a obține **13-6** ca un reziduu, care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,36; găsit: 637,40.

Etapa 6. Obținerea Exemplului **13**: La o soluție de **13-6** (46 mg, 0,072 mmol), Intermediar **A9** (28 mg, 0,11 mmol), TBTU (34 mg, 0,10 mmol) și DMAP (13 mg, 0,11 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat DIPEA (0,038 mL, 0,22 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 16 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu apă, s-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, soluție de sare, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat. Materialul brut s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă (Gemini, 30-85% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) și s-a liofilizat pentru a obține Exemplul **13** (14,5 mg) sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,39 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₉F₂N₆O₉S: 873,40; găsit: 873,42. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,28 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,04-5,74 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,17 (br, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,61-1,21 (m, 20H), 1,15-1,11 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 0,93-0,90 (m, 1H).

Exemplul 14. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-ciclopentil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.





Etapa 1. Obținerea **14-1**: La o soluție de **1-2** (223 mg, 0,50 mmol) și Intermediar **D2** (221 mg, 0,75 mmol) în acetonitril (5 mL) s-a adăugat HATU (306 mg, 0,80 mmol) urmat de DIPEA (0,43 mL, 2,5 mmol) la temperatura camerei. După 19 ore, solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul rezultat s-a diluat cu acetat de etil (15 mL). Soluția rezultată s-a spălat cu HCl 1M apoasă (10 mL). Stratul apos s-a extras cu acetat de etil (2 x 10 mL) și stratul organic combinat s-a spălat cu soluție de sare (15 mL), s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-a concentrat. Reziduul brut rezultat s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a obține **14-1** (173 mg) sub formă de ulei incolor. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₀ClN₄O₇: 685,33; găsit: 685,49.

Etapa 2. Obținerea **14-2**: La o soluție de **14-1** (173 mg, 0,25 mmol) în EtOH (3 mL) s-a adăugat secvențial viniltrifluorborat de potasiu (51 mg, 0,38 mmol), PdCl₂(dppf) (21 mg, 0,025 mmol) și TEA (0,053 mL, 0,38 mmol) și amestecul rezultat s-a încălzit la 80°C. După 1 oră, viniltrifluorborat de potasiu suplimentar (17 mg, 0,12 mmol) și agitarea a continuat la 80°C. După 2,5 de ore, viniltrifluorborat de potasiu suplimentar (8 mg, 0,06 mmol) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a agitat timp de încă 10 minute la 80°C. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu acetat de etil (20 mL) și s-a spălat cu soluție de sare (20 mL). Stratul apos s-a extras cu acetat de etil (10 mL), iar stratul organic combinat s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-a concentrat pentru a produce **14-2** ca un reziduu, care s-a utilizat fără purificare în etapa următoare. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₈H₅₃N₄O₇: 677,38; găsit: 677,50.

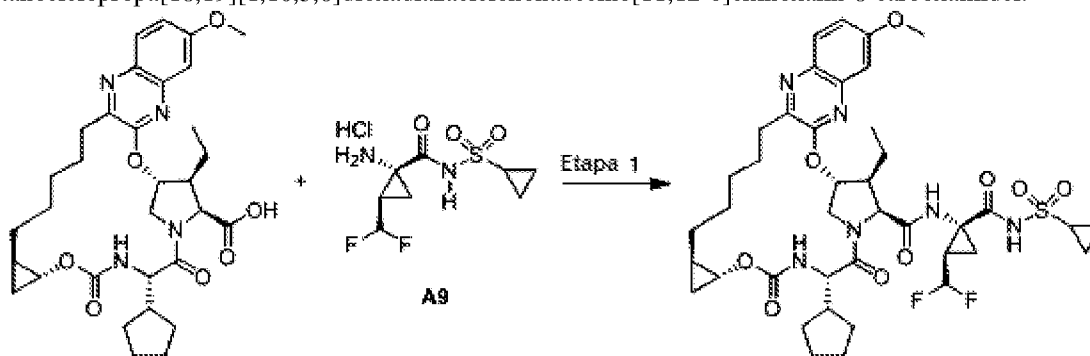
Etapa 3. Obținerea **14-3**: La o soluție de **14-2** în DCE dezoxigenat (0,006 M) s-a adăugat catalizator ZHan 1B (18 mg, 0,025 mmol, Strem) și amestecul de reacție s-a dezoxigenat timp de încă 10 minute cu Ar. Amestecul de reacție s-a încălzit la 100°C. După 1,5 ore, s-a adăugat catalizator ZHan 1B (9 mg, 0,012 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat timp de alte 30 de minute. Amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la tc și s-a concentrat până la un volum de 4-5 mL. Acesta s-a purificat direct prin cromatografie pe silicagel pentru a obține **14-3** ca un ulei cafeniu (70 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₄₉N₄O₇: 649,35; găsit: 649,50.

Etapa 4. Obținerea **14-4**: La o soluție de **14-3** (70 mg, 0,11 mmol) în EtOH (5 mL) s-a adăugat Pd/C (10% de masă Pd, 12 mg) în argon. Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și reacția s-a agitat la tc timp de 16 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat pe Celită, s-a spălat cu EtOH și s-a concentrat pentru a obține **14-4** ca un ulei cafeniu, care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,37; găsit: 651,60.

Etapa 5. Obținerea **14-5**: La o soluție de **14-4** (70 mg, 0,11 mmol) în DCM (3 mL) s-a adăugat TMSOTf (0,103 mL, 0,53 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru a obține **14-5** care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare. CLSM-IEP+ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. pentru C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; găsit: 595,43.

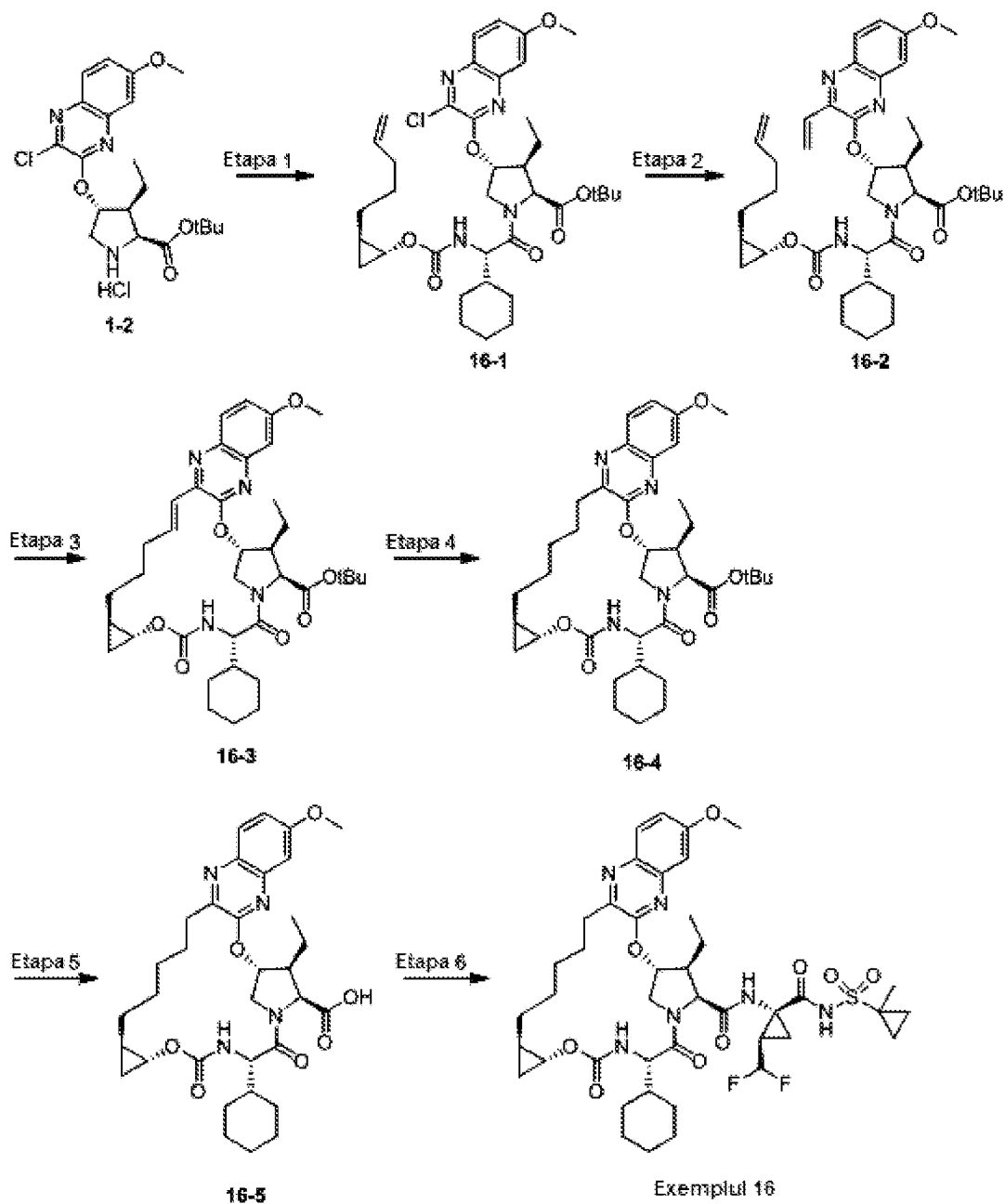
Etapa 6. Obținerea Exemplului **14**: La o soluție de **14-5** (36,8 mg, 0,06 mmol) și Intermediar **A10** (28 mg, 0,09 mmol) în acetonitril (1,5 mL) s-a adăugat HATU (38 mg, 0,1 mmol) urmat de DIPEA (0,065 mL, 0,37 mmol) la temperatura camerei. După 20 de minute, amestecul de reacție s-a purificat direct prin CLPI cu fază inversă (coloană Gemini 5u C18 110Å, 15-100% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) și s-a liofilizat, permițând obținerea Exemplului **14** sub formă de solid galben (24 mg) ca o sare TFA. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,03 min. CLSM-IEP+ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. pentru C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,4; găsit: 845,6. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,03-5,66 (m, 2H), 4,53 (dd, *J* = 13,2, 9,6 Hz, 2H), 4,18 (dd, *J* = 17,2, 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (dt, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 3,13 (quin, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,02 (s, 2H), 1,97-1,86 (m, 3H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,80-1,41 (m, 17H), 1,40-1,28 (m, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,03-0,87 (m, 4H), 0,76-0,68 (m, 1H), 0,51-0,44 (m, 1H).

Exemplul 15. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-ciclopentil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

**14-5****Exemplul 15**

Etapa 1. Obținerea Exemplului **15**. La o soluție de **14-5** (27 mg, 0,045 mmol) și Intermediar **A9** (20 mg, 0,067 mmol) în acetonitril (1,3 mL) s-a adăugat HATU (27 mg, 0,072 mmol) urmat de DIPEA (0,047 mL, 0,27 mmol) la temperatura camerei. După 20 de minute, amestecul de reacție s-a purificat direct prin CLPI cu fază inversă (coloană Gemini 5u C18 110Å, 15-100% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) și s-a liofilizat, permițând obținerea Exemplului **15** sub formă de solid galben (18,6 mg) ca o sare TFA. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,89 min. CLSM-IEP+ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. pentru C₄₀H₅₃F₂N₆O₉S: 831,4; găsit: 831,6. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,32 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,03-5,66 (m, 2H), 4,53 (t, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (dt, *J* = 6,5, 2,9 Hz, 1H), 3,13 (quin, 1,6 Hz, 1H), 3,04-2,92 (m, 3H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 3H), 1,84-1,42 (m, 12H), 1,41-1,25 (m, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,15-1,03 (m, 3H), 1,01-0,90 (m, 2H), 0,76-0,68 (m, 1H), 0,49-0,45 (m, 1H).

Exemplul 16. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-ciclohexil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



5 Etapa 1. Obținerea **16-1**: La o soluție de Intermediar **D3** (190 mg, 0,60 mmol) și **1-2** (264 mg, 0,60 mmol) în DMF (5 mL) s-a adăugat DIPEA (0,31 mL, 1,8 mmol) urmat de COMU (257 mg, 0,60 mmol) la tc. După 2 ore, solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul rezultat s-a diluat cu acetat de etil (15 mL). Soluția rezultată s-a spălat cu soluție de 10% de acid citric apos. Stratul apos s-a extras cu acetat de etil (2 x 10 mL) și stratul organic combinat s-a spălat cu soluție de sare (15 mL), s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-a concentrat. Reziduul brut rezultat s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține **16-1** (260 mg) ca un ulei incolor. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₇H₅₁ClN₄O₇: 700,28; găsit: 700,03.

10 Etapa 2. Obținerea **16-2**: La o soluție de **16-1** (260 mg, 0,37 mmol) în EtOH (5 mL) s-au adăugat vinitrifluorborat de potasiu (75 mg, 0,56 mmol), PdCl₂(dppf) (30 mg, 0,037 mmol) și TEA (0,079 mL, 0,56 mmol). Amestecul de reacție s-a dezoxigenat cu Ar timp de 12 min și s-a încălzit la 78°C timp de 2 ore. Reacția s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu acetat de etil (20 mL) și s-a spălat cu soluție de sare (20 mL). Stratul apos s-a extras cu acetat de etil (10 mL), iar straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-au concentrat pentru a se obține reziduul brut. Reziduul brut rezultat s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a obține **16-2** ca un ulei galben (250 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₉H₅₄N₄O₇: 691,87; găsit: 691,54.

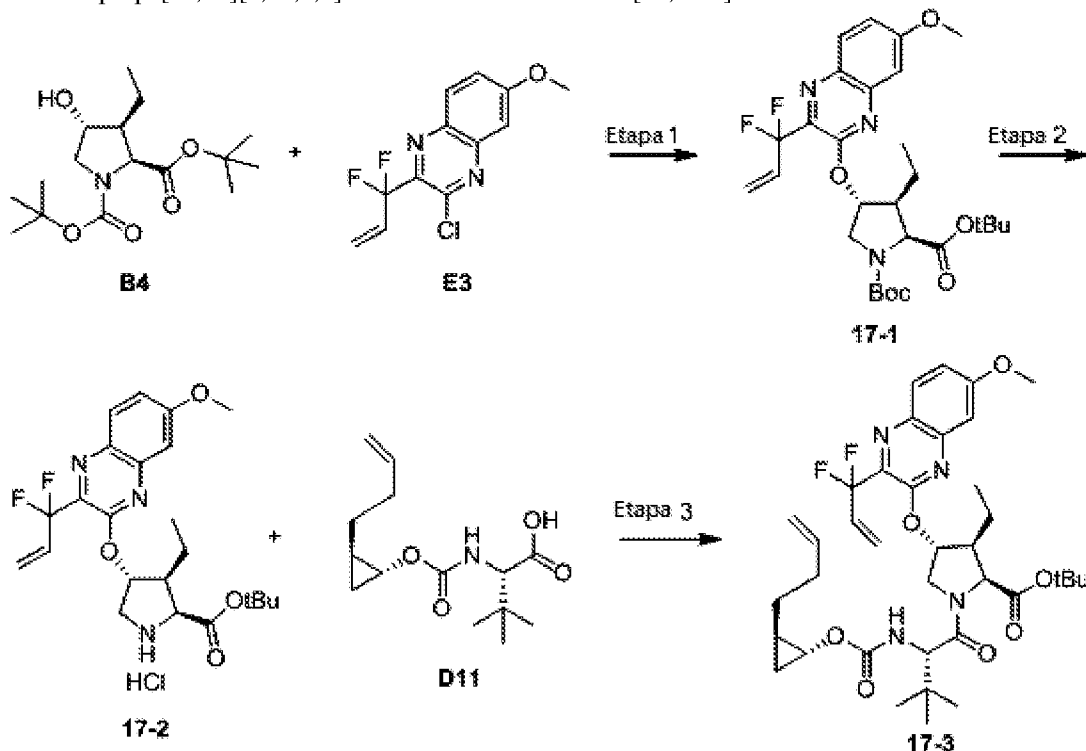
Etapa 3. Obținerea **16-3**: La o soluție de **16-2** (250 mg, 0,36 mmol) în DCE dezoxigenat (0,005 M) s-a adăugat catalizator Zhan 1B (26 mg, 0,036 mmol, Strem) și amestecul de reacție s-a dezoxigenat timp de încă 10 minute cu Ar. Amestecul de reacție s-a încălzit la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a concentrat. Reziduul rezultat s-a purificat direct prin cromatografie pe silicagel pentru a obține **16-3** ca un ulei galben (250 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₇H₅₀N₄O₇: 663,82; găsit: 663,42.

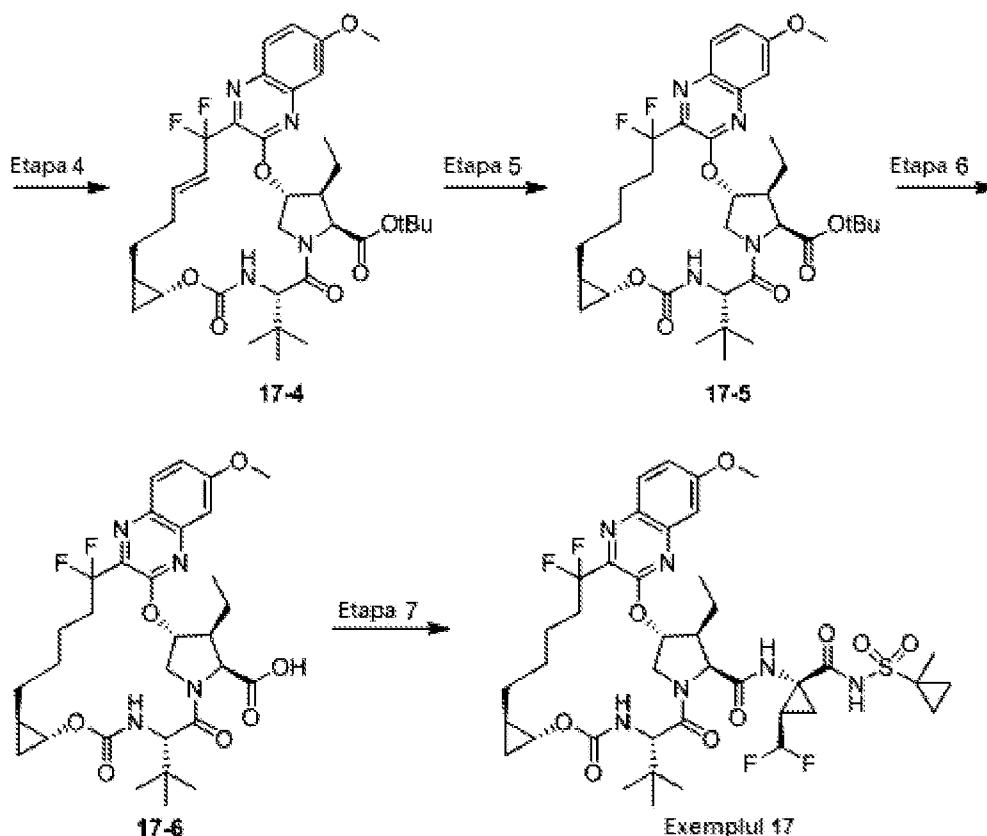
Etapa 4. Obținerea **16-4**: La o soluție de **16-3** (200 mg, 0,3 mmol) în acetat de etil (10 mL) s-a adăugat Pd/C (10% de masă Pd, 100 mg) în argon. Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat pe Celită, s-a spălat cu EtOH și s-a concentrat pentru a obține **16-4** ca un ulei (180 mg), care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₇H₅₂N₄O₇: 665,83; găsit: 665,36.

Etapa 5. Obținerea **16-5**: La o soluție de **16-4** (165 mg, 0,25 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat TFA (2 mL) și amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 4 ore. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (15 mL). Soluția rezultată s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și s-a concentrat pentru a produce **16-5**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₃H₄₄N₄O₇: 609,73; găsit: 609,47

Etapa 6. Obținerea Exemplului **16**: La o soluție de **16-5** (70 mg, 0,12 mmol) și Intermediar **A10** (65 mg, 0,21 mmol) în DCM (1 mL) s-a adăugat DIPEA (0,08 mL, 0,46 mmol) urmată de HATU (88 mg, 0,23 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc și s-a spălat cu soluție apoasă de NH₄Cl și soluție de sare. Materialul brut s-a purificat prin CLPI cu fază inversă (coloană Gemini, 58-98% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) și s-a liofilizat, permițând obținerea Exemplului **16** (40 mg) sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,21 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₂H₅₆F₂N₆O₉S: 859,99; găsit: 859,60. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,28 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,97-5,82 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,51-4,46 (m, 3H), 4,19-4,11 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70-3,29 (m, 6H), 2,97- 2,52 (m, 3H), 2,06-1,41 (m, 20H), 1,39-1,17 (m, 4H), 1,09-0,89 (m, 4H), 0,65 (m, 1H), 0,46-0,44 (m, 1H).

Exemplul 17. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropan[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.





Etapele 1 și 2. Obținerea **17-2**: Un amestec de Intermediar **B4** (273 mg, 0,865 mmol), Intermediar **E3** (234 mg, 0,865 mmol) și carbonat de cesiu (310 mg, 0,952 mmol) în MeCN (2,5 mL) s-a încălzit la 85°C timp de 36 de ore. Într-un procedeu alternativ, DMF s-a utilizat ca solvent. Apă (10 mL) s-a utilizat și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Faza organică s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține **17-1**, care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară sau după purificarea prin cromatografie. Reziduul s-a tratat cu 35 echiv HCl 4N în dioxan la tc timp de 2,5 de ore. La adăugarea eterului dietilic, sarea hidroclorurii de **17-2** s-a precipitat. Sarea s-a colectat prin filtrare sub vid și s-a uscat sub presiune redusă (375 mg). Într-un procedeu alternativ, deprotejarea s-a efectuat în prezența MSA în tBuOAc și DCM. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₃₀F₂N₃O₄: 450,2; găsit: 450,1.

Etapa 3. Obținerea **17-3**: Un amestec de **17-2** (370 mg, 0,761 mmol), Intermediar **D11** (205 mg, 0,761 mmol), HATU (347 mg, 0,914 mmol) și DIPEA (0,795 ml, 4,57 mmol) în DMF (3 mL) s-a agitat la tc peste noapte. Amestecul s-a diluat cu 100 mL de apă și s-a extras cu diclormetan. Faza organică s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat. Amestecul de produs brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil în hexan: 30%) pentru a obține **17-3** (236 mg). Într-un procedeu alternativ, **17-2** and Intermediar **D11** s-au amestecat cu EDC și HOBT în prezența NMM în DMF pentru a obține **17-3**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,4; găsit: 701,3.

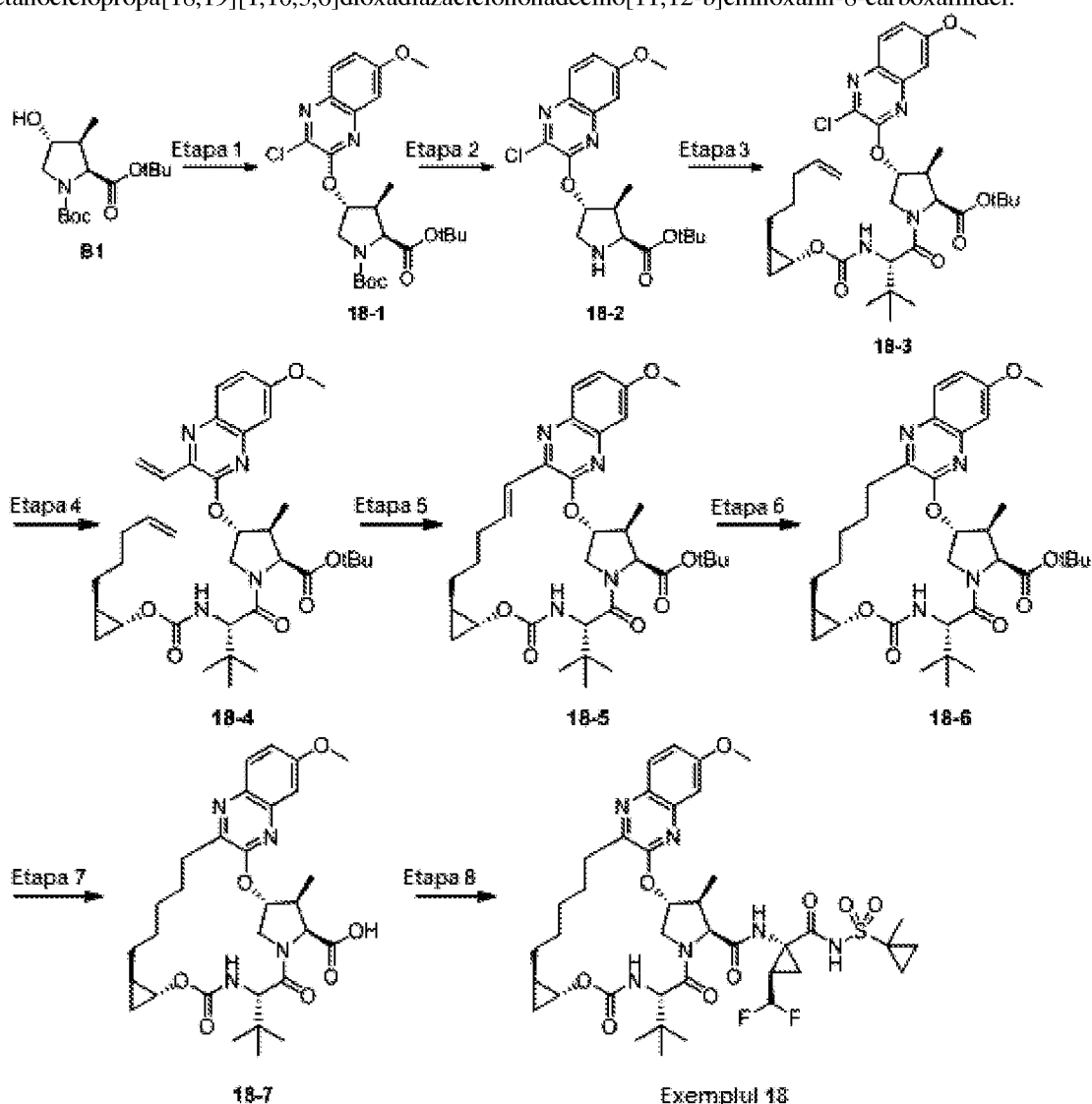
Etapa 4. Obținerea **17-4**: O soluție de **17-3** (236 mg, 0,34 mmol) în DCE (67 mL) s-a deoxigenat cu argon timp de 40 de minute. Catalizator Zhan 1B (25 mg, 0,034 mmol, Strem) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a încălzit într-o baie de ulei la 100°C timp de 40 de minute. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil în hexan: 5% până la 65%) pentru a obține **17-4** (229 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M-F]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₆FN₄O₇: 653,3; găsit: 653,2.

Etapa 5. Obținerea **17-5**: O soluție de **17-4** (229 mg, 0,34 mmol) în 50 mL de etanol s-a hidrogenat la 1 atm de hidrogen gazos peste 220 mg de 10% de masă Pd/C (umed) timp de 2,5 de ore. Filtrarea prin celită și concentrarea sub presiune redusă a permis obținerea unui reziduu brut de **17-5** (184 mg). Într-un procedeu alternativ, **17-4** s-a hidrogenat cu hidrogen gazos, în prezența Rh. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₉F₂N₄O₇: 675,4; găsit: 675,3.

Etapa 6. Obținerea **17-6**: Ester **17-5** (184 mg, 0,27 mmol) în 2 mL de DCM s-a tratat cu 1 mL de TFA și s-a agitat la tc timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat și apoi s-a distribuit între apă și acetat de etil. Faza organică s-a spălat cu apă, s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține **17-6** (153 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₁H₄₁F₂N₄O₇: 619,3; găsit: 619,2.

Etapa 7. Obținerea Exemplului 17: Un amestec de acid carboxilic 17-6 (153 mg, 0,247 mmol), Intermediar A10 (90 mg, 0,297 mmol), HATU (113 mg, 0,297 mmol), DMAP (45 mg, 0,37 mmol) și DIPEA (0,215 mL, 1,24 mmol) în DMF (1,5 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 40 de minute. Amestecul s-a diluat cu HCl 2N apoasă (2 mL) și s-a extras cu diclormetan. Faza organică s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat. Amestecul de produs brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil în hexan: 30% - 95%) pentru a obține Exemplul 17 (95 mg). Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,79 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calet pentru C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,3; găsit: 869,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,948 (br s, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,57 (br s, 1H), 5,97 (td, J_{H-F} = 52 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,322 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,42 (ap d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,40 (ap s, 1H), 4,34 (ap d, J = 10 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,56-1,42 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,10-0,93 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,49 (m, 1H).

Exemplul 18. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropan[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea 18-1: Intermediarul B1 (1,94 g, 6,44 mmol) s-a dizolvat în MeCN (30 mL) în Ar. Intermediar E1 (2,02 g, 7,4 mmol) și CS₂CO₃ (7,5 mmol) s-au adăugat, iar amestecul rezultat s-a agitat timp de 8 ore la tc. Intermediar E1 (200 mg, 0,73 mmol) și CS₂CO₃ (245 mg, 0,75 mmol) s-a adăugat suplimentar și amestecul de reacție s-a agitat timp de încă 15 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat prin Celită cu EtOAc și s-a concentrat. Reziduul brut rezultat s-a dizolvat în CH₂Cl₂, s-a concentrat pe 12 g de silicagel

și s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (5% până la 20% EtOAc în hexani) pentru a obține **18-1** sub formă de spumă albă (2,63 g). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₂₄H₃₃ClN₃O₆: 494,2; găsit: 494,1.

5 Etapa 2. Obținerea **18-2**: Chinoxalină **18-1** substituită (905 mg, 1,84 mmol) s-a dizolvat în acetat de *tert*-butil (7 mL) și CH₂Cl₂ (1,75 mL). MeSO₃H (600 μL, 9,2 mmol) s-a adăugat prin picurare timp de 45 s și soluția galbenă rezultată s-a agitat la tc timp de 50 de min. MeSO₃H suplimentar (100 μL, 1,5 mmol) s-a adăugat prin picurare și amestecul de reacție s-a agitat timp de încă 10 min. Amestecul de reacție a fost transferat într-un amestec agitat de acetat de etil (20 mL) și soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (30 mL). Fazele s-au separat, iar faza apoasă s-a extras cu EtOAc (20 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține amina **18-2** ca un reziduu incolor (680 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₁₉H₂₅ClN₃O₄: 394,2; găsit: 394,2.

10 Etapa 3. Obținerea **18-3**: Amină **18-2** (680 mg, 1,73 mmol) și Intermediar **D1** (600 mg, 2,1 mmol) s-au dizolvat în DMF (10 mL). DIPEA (925 μL, 5,30 mmol) s-a adăugat urmată de HATU (880 mg, 2,3 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 110 min la tc și s-a diluat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (30 mL) și EtOAc (30 mL). Fazele s-au separat și faza organică s-a spălat cu soluție de sare semisaturată (2 x 40 mL), s-a uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat până la un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 20% EtOAc în hexani) a permis obținerea **18-3** ca un reziduu incolor (703 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₄H₄₈ClN₄O₇: 659,3; găsit: 659,4.

15 Etapa 4. Obținerea **18-4**: Un amestec eterogen agitat de **18-3** (703 mg, 1,07 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (48 mg, 0,059 mmol) și viniltrifluorborat de potasiu (290 mg, 2,16 mmol) în EtOH (11 mL) s-a barbotat cu argon timp de 15 min. Trietilamină (320 μL, 2,3 mmol) s-a adăugat și amestecul s-a încălzit la 75°C timp de 70 de min. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura ambiantă și s-a diluat cu EtOAc (40 mL) și soluție de sare semisaturată (30 mL). Fazele s-au separat și faza organică s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 20% la 30% EtOAc în hexani) a permis obținerea **18-4** ca un reziduu galben (490 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; găsit: 651,3.

20 Etapa 5. Obținerea **18-5**: **18-4** (490 mg, 0,179 mmol) s-a dizolvat în DCE (250 mL) și soluția s-a barbotat cu Ar timp de 15 min. Catalizator ZHan 1B (66 mg, 0,090 mmol, Strem) s-a adăugat ca o soluție în DCE (5 mL) și soluția rezultată s-a agitat la 85°C cu Ar timp de 105 de min. Amestecul de reacție s-a răcit la tc și s-a adsorbit pe silicagel (7,5 g). Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 30% EtOAc în hexani) a permis obținerea **18-5** ca un reziduu amorf (290 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; găsit: 623,3.

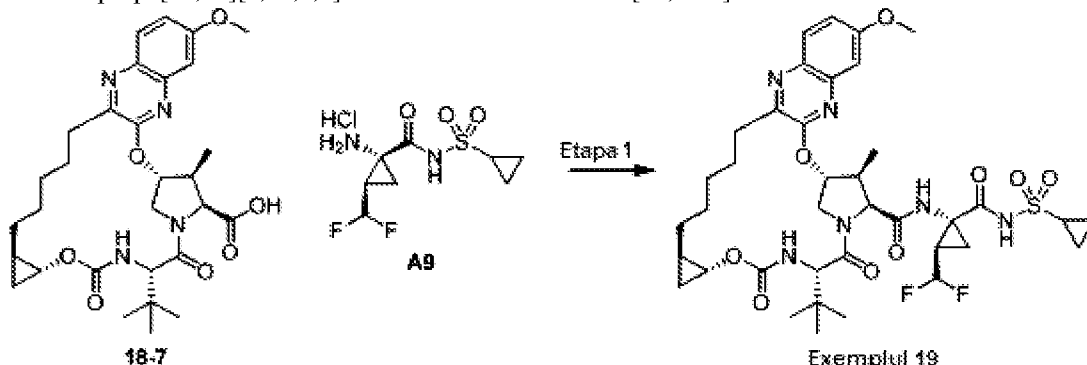
25 Etapa 6. Obținerea **18-6**: Olefină **18-5** (290 mg, 0,072 mmol) s-a dizolvat în acetat de etil (5,5 mL) și EtOH (5,5 mL) și vasul de reacție s-a purjat cu Ar. Pd/C (10% de masă Pd, 92 mg) s-a adăugat într-o singură porție și vasul de reacție s-a purjat de două ori cu H₂. Amestecul de reacție s-a agitat la tc in 1 atm de H₂ timp de 1,5 ore și s-a filtrat printr-un strat de Celită și concentrat pentru a produce un reziduu brut de **18-6**, care a fost utilizat fără purificare suplimentară (CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,4; găsit: 625,0).

30 Etapa 7. Obținerea **18-7**: **18-6** (0,466 mmol) s-a dizolvat în CH₂Cl₂ (4,3 mL), în Ar. TMSOTf (210 μL, 1,16 mmol) s-a adăugat prin picurare timp de 30 s. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 65 de min și o porție suplimentară de TMSOTf (50 μL, 0,28 mmol) s-a adăugat. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 100 de min suplimentare și o porție suplimentară de TMSOTf (100 μL, 0,55 mmol) s-a adăugat. Amestecul de reacție s-a agitat încă 105 de minute și s-a concentrat sub vid. Reziduu brut rezultat s-a dizolvat în CH₂Cl₂ (20 mL) și NaOH 0,2 M apos (10 mL). Amestecul s-a agitat timp de 5 min și s-a acidificat cu HCl 1M apoasă (20 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține **18-7** ca un solid cafeniu (273 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₀H₄₁N₄O₇: 569,3; găsit: 568,9.

35 Etapa 8. Obținerea Exemplului **18**: La o suspensie de acid **18-7** (28 mg, 0,049 mmol) și Intermediar **A10** (26,5 mg, 0,087 mmol) în MeCN (1,3 mL) s-a adăugat DIPEA (55 μL, 0,31 mmol). La soluția rezultată s-a adăugat HATU (30,5 mg, 0,080 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și o porție suplimentară de Intermediar **A10** (3 mg, 0,01 mmol) s-a adăugat. După încă 15 minute, reacția s-a diluat cu EtOAc (30 mL) și HCl 1M apoasă (20 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 40% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu amorf, care a fost liofilizat din apă și MeCN permițând obținerea Exemplului **18** ca un solid amorf alb (26,4 mg). Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,42 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,4; găsit: 819,1. 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,68 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,14-5,70 (m, 1H), 5,65 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,56-5,50 (m, 1H), 4,53-4,40 (m, 3H), 4,12 (dd, J = 11,9, 4,3 Hz,

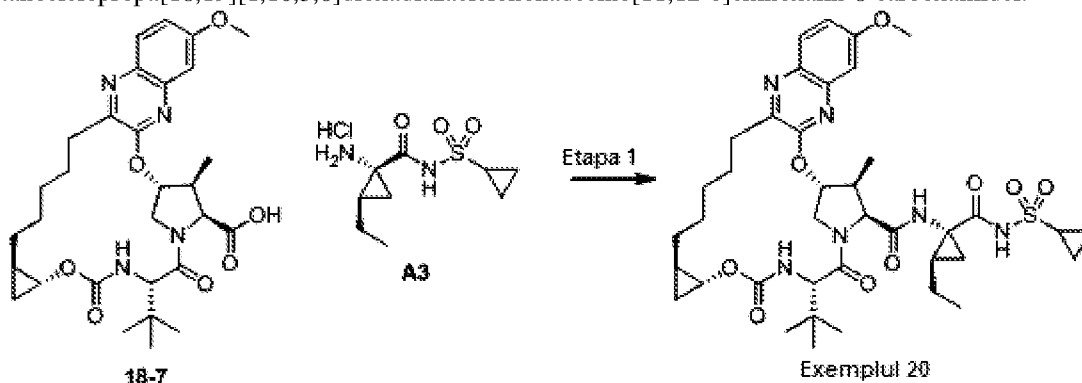
1H), 3,93 (s, 3H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,06-2,64 (m, 4H), 2,10-1,35 (m, 13H), 1,13 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04-0,65 (m, 6H), 0,52-0,41 (m, 1H).

Exemplul 19. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea Exemplului 19: La o suspensie de acid 18-7 (8,8 mg, 0,015 mmol) și Intermediar A9 (7,4 mg, 0,025 mmol) în MeCN (0,5 mL) s-a adăugat DIPEA (14 μ L, 0,08 mmol). La soluția rezultată s-a adăugat HATU (9,1 mg, 0,024 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și s-a adăugat o porție suplimentară de Intermediar A9 (5 mg, 0,02 mmol) și HATU (5 mg, 0,01 mmol). După încă 1,5 ore, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (30 mL), 0,2 M HCl apoasă (10 mL) și soluție de sare (10 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 40% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu care a fost liofilizat din apă și MeCN obținându-se Exemplul 19 ca un solid amorf alb (8,5 mg). Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,69 min. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 805,3; găsit: 805,2. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,12 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,25-5,76 (m, 1H), 5,57 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,49-4,37 (m, 3H), 4,13 (dd, $J = 12,2, 4,3$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,01-2,69 (m, 4H), 2,13-2,06 (m, 1H), 2,01-1,22 (m, 9H), 1,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,06-0,82 (m, 6H), 0,76-0,62 (m, 1H), 0,54-0,41 (m, 1H).

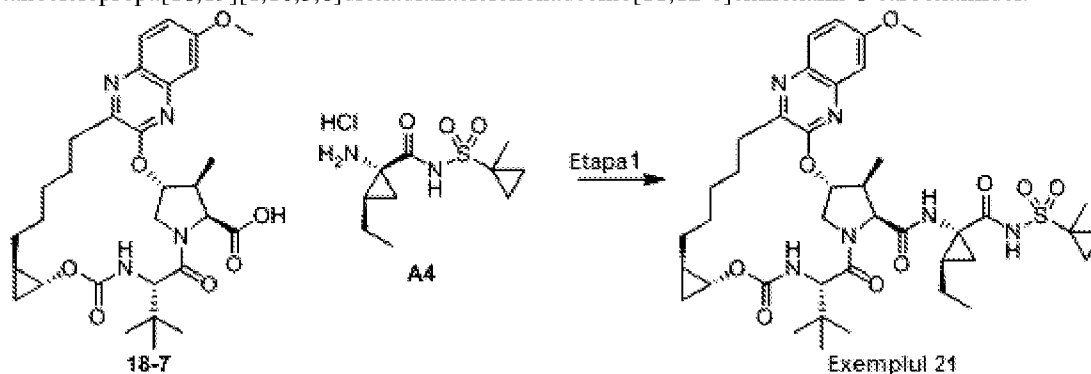
Exemplul 20. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-etilciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea Exemplului 20: La o suspensie de acid 18-7 (10 mg, 0,018 mmol) și Intermediar A3 (6,3 mg, 0,023 mmol) în MeCN (0,5 mL) s-a adăugat DIPEA (15 μ L, 0,086 mmol). La soluția rezultată s-a adăugat HATU (9,0 mg, 0,024 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2,5 ore și s-a adăugat o porție suplimentară de Intermediar A3 (6,5 mg, 0,024 mmol). După încă 45 min, amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (2 mL) și HCl apoasă 1M (1,5 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (4 x 1,5 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (20% până la 25% până la 30% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu care a fost liofilizat din apă și MeCN obținându-se Exemplul 20 ca un solid amorf alb (8,0 mg). Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,40 min. CLSM-IEP+

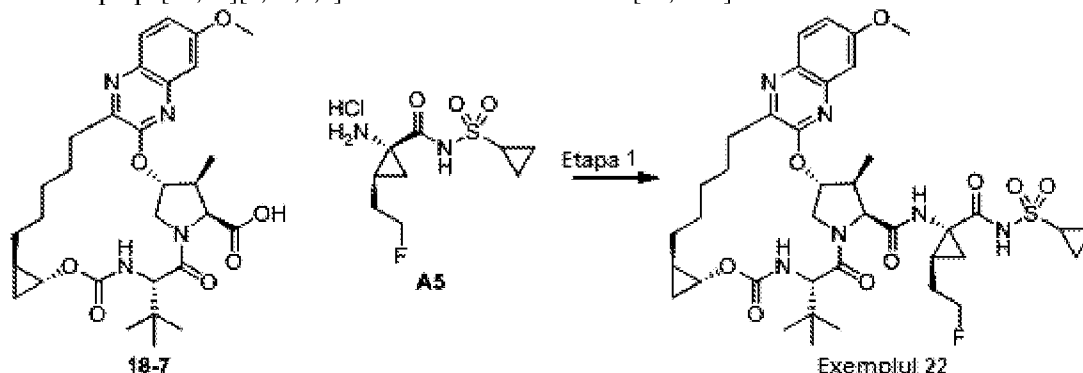
(m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₅N₆O₉S: 783,4; găsit: 783,2. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,57 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,48-4,34 (m, 3H), 4,11 (dd, J = 11,8, 4,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,98-2,68 (m, 4H), 1,95-0,80 (m, 33H), 0,76-0,61 (m, 1H), 0,53-0,41 (m, 1H).

- 5 **Exemplul 21.** Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



- 10 Etapa 1. Obținerea Exemplului 21: La o suspensie de acid 18-7 (94,9 mg, 0,167 mmol) și Intermediar A4 (74,5 mg, 0,263 mmol) în MeCN (2,5 mL) s-a adăugat DIPEA (180 μL, 1,0 mmol). La soluția rezultată s-a adăugat HATU (9,0 mg, 0,024 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 110 min și s-au adăugat porții suplimentare de Intermediar A4 (31 mg, 0,11 mmol) și DIPEA (50 μL, 0,29 mmol). După încă 40 min, amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (30 mL), HCl 0,2 M apoasă (20 mL) și soluție de sare (10 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (20 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 40% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu care a fost liofilizat din apă și MeCN obținându-se Exemplul 21 ca un solid amorf alb (102,1 mg). Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,83 min, CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₅₇N₆O₉S: 797,4; găsit: 797,5. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,58-5,42 (m, 2H), 4,48-4,36 (m, 3H), 4,09 (dd, J = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79-3,74 (m, 1H), 2,97-2,66 (m, 4H), 1,80-0,88 (m, 33H), 0,84-0,77 (m, 1H), 0,77-0,61 (m, 2H), 0,52 la 0,40 (m, 1H).

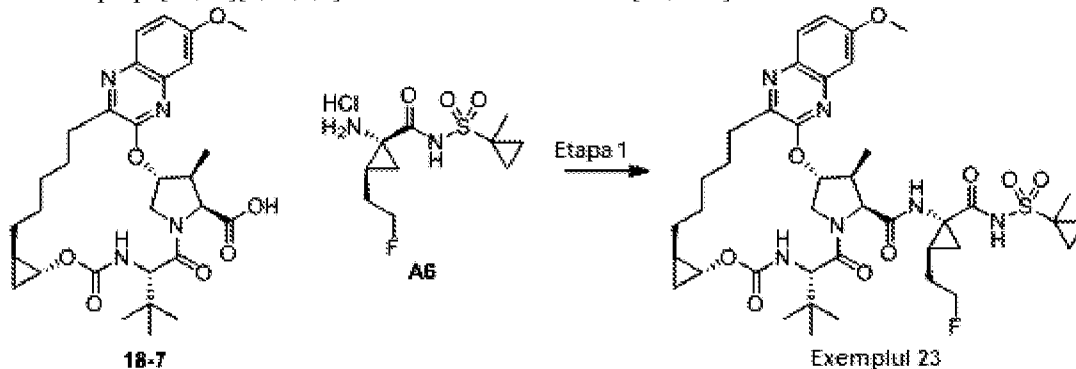
- 25 **Exemplul 22.** Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2S)-1-[[[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(2-fluoroetil)ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



- 30 Etapa 1. Obținerea Exemplului 22: La o suspensie de acid 18-7 (30,1 mg, 0,0529 mmol) și Intermediar A5 (35 mg, 0,12 mmol) în MeCN (0,5 mL) s-a adăugat DIPEA (85 μL, 0,49 mmol). La soluția rezultată s-a adăugat HATU (34,5 mg, 0,0907 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 90 minute și s-a diluat cu EtOAc (30 mL), HCl 0,2 M apoasă (20 mL) și soluție de sare (10 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut care s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și adsorbit pe 2 g de silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (15% până la 55% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu care a fost liofilizat din apă și MeCN obținându-se Exemplul 22 ca un solid amorf alb (35,5 mg).

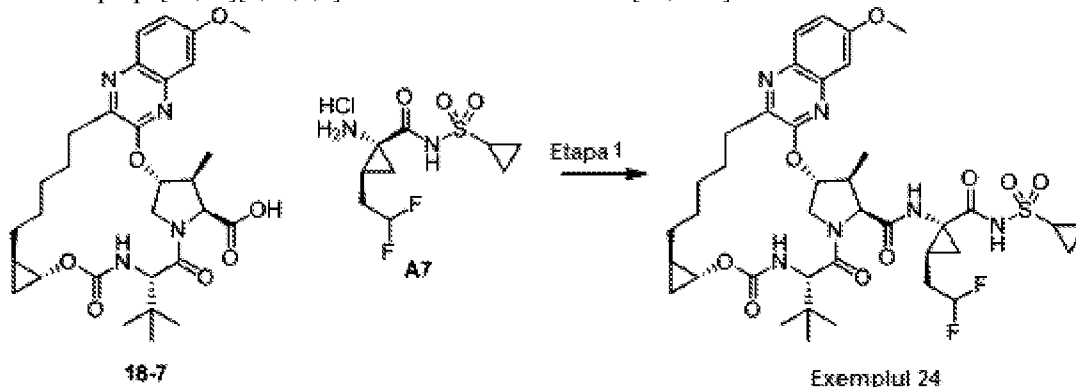
Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,54 min, CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₄FN₆O₉S: 801,4; găsit: 801,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,57-4,29 (m, 5H), 4,12 (dd, J = 11,8, 4,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,97-2,67 (m, 4H), 2,12-1,25 (m, 14H), 1,15 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,06-0,89 (m, 4H), 0,76-0,62 (m, 1H), 0,53-0,42 (m, 1H).

Exemplul 23. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2S)-2-(2-fluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea Exemplului 23: La o suspensie de acid **18-7** (30,5 mg, 0,0536 mmol) și Intermediar **A6** (24,8 mg, 0,0824 mmol) în MeCN (0,5 mL) s-a adăugat DIPEA (60 μL, 0,34 mmol). La soluția rezultată s-a adăugat HATU (32,3 mg, 0,0850 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 75 min și s-a adăugat o porție suplimentară de Intermediar **A6** (9 mg, 0,03 mmol). După încă 75 de minute, amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (30 mL), HCl 0,2 M apoasă (20 mL) și soluție de sare (10 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut care s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și adsorbit pe 2 g de silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (15% până la 55% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu care a fost liofilizat din apă și MeCN obținându-se Exemplul **23** ca un solid amorf alb (37,1 mg). Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,64 min, CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₅₆FN₆O₉S: 815,4; găsit: 815,6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,63 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,56-4,34 (m, 5H), 4,13 (dd, J = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82-3,75 (m, 1H), 2,98-2,70 (m, 4H), 2,07-2,00 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,88-1,44 (m, 12H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,17 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 10,6 Hz, 9H), 1,07-0,83 (m, 4H), 0,81-0,65 (m, 2H), 0,52-0,44 (m, 1H).

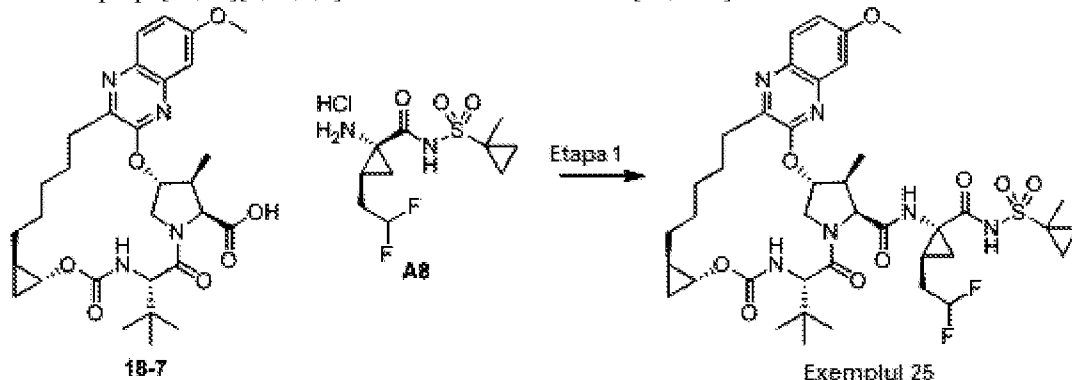
Exemplul 24. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(2,2-difluoroetil)ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea Exemplului 24: La o suspensie de acid **18-7** (30,2 mg, 0,0531 mmol) și Intermediar **A7** (25,9 mg, 0,0850 mmol) în MeCN (0,5 ml) s-a adăugat DIPEA (60 μL, 0,34 mmol). La soluția rezultată s-a adăugat HATU (32 mg, 0,084 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 75 min și s-a adăugat o porție suplimentară de Intermediar **A7** (3,0 mg, 0,0098 mmol). După încă 30 de minute, amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (30 mL), 0,2 M HCl apoasă (20 mL) și soluție de sare (10 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe

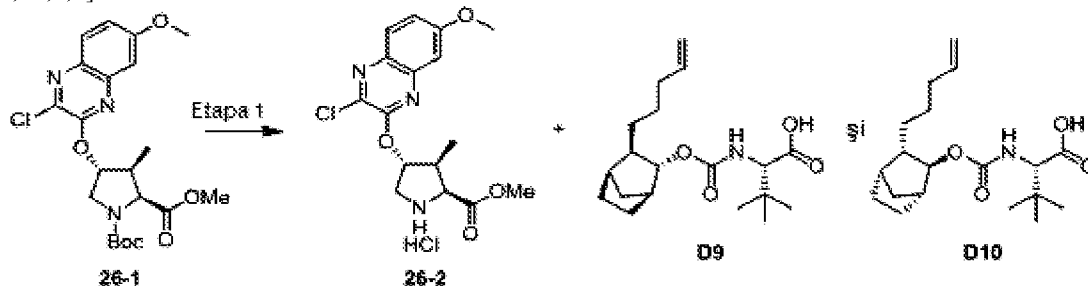
Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut care s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și adsorbit pe 2 g de silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (15% până la 55% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu care a fost liofilizat din apă și MeCN obținându-se Exemplul **24** ca un solid amorf alb (35,5 mg). Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,62 min, CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,4; găsit: 819,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,99 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,99-5,64 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 3H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H), 2,96-2,67 (m, 4H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,83-1,24 (m, 12H), 1,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,05-0,82 (m, 4H), 0,74-0,63 (m, 1H), 0,53-0,42 (m, 1H).

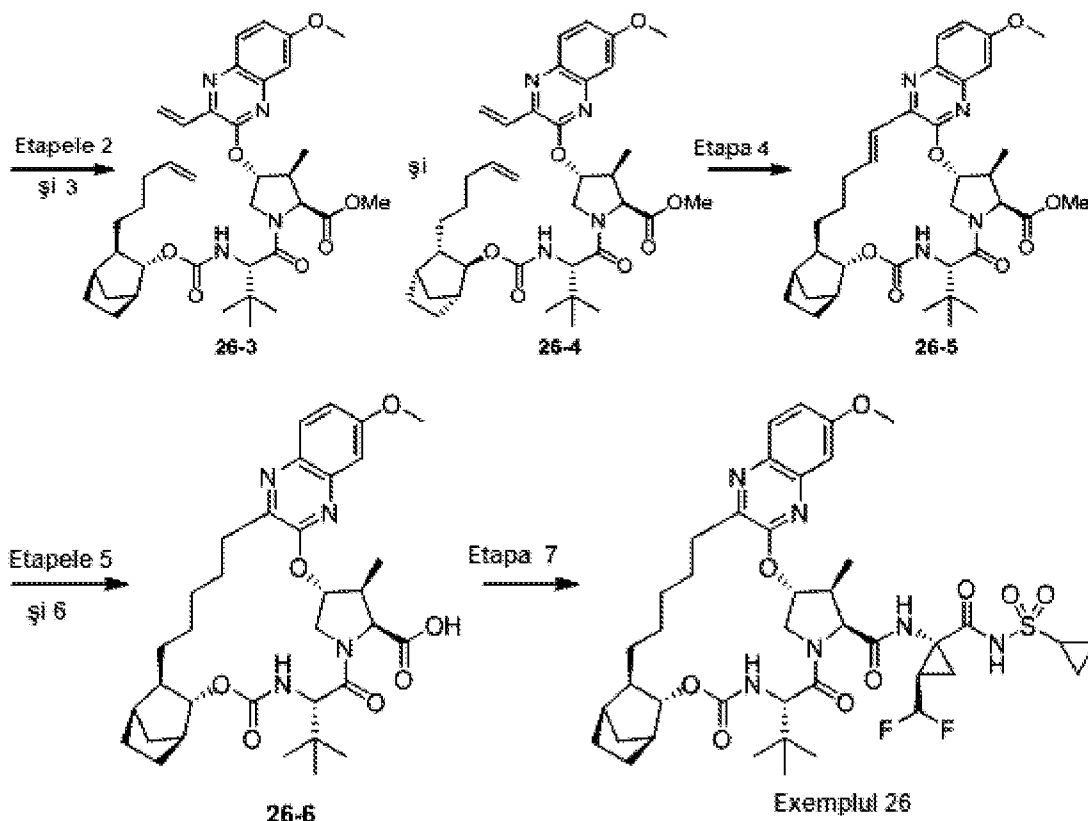
Exemplul 25. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea Exemplului 25: La o suspensie de acid 18-7 (30,3 mg, 0,0532 mmol) și Intermediar A8 (28,3 mg, 0,0887 mmol) în MeCN (0,5 ml) s-a adăugat DIPEA (60 μL, 0,34 mmol). La soluția rezultată s-a adăugat HATU (32,4 mg, 0,0852 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2,5 ore și s-a diluat cu acetat de etil (30 mL), HCl 0,2 M apoasă (20 mL) și soluție de sare (10 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut care s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și adsorbit pe 2 g de silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (15% până la 55% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu care a fost liofilizat din apă și MeCN obținându-se Exemplul **25** ca un solid amorf alb (33,9 mg). Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,66 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,4; găsit: 833,4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,04-5,66 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,50-4,38 (m, 3H), 4,11 (dd, *J* = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82-3,71 (m, 1H), 2,98-2,68 (m, 4H), 2,27-2,11 (m, 2H), 1,96-1,41 (m, 12H), 1,32 (dd, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,05-0,64 (m, 6H), 0,51-0,42 (m, 1H).

Exemplul 26. Obținerea (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-17-metoxi-12-metil-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-1,4:10,13-dimetanochinoxalino[2,3-c][1,10,3,6]benzodioxadiazacilononadecino-11-carboxamidei.





Etapa 1. Obținerea **26-2**: La o soluție de **26-1** (311 mg, 0,710 mmol, obținută în mod similar cu **18-1** din Exemplul **18** substituind Intermediarul **B2** cu Intermediarul **B1** în etapa 1) în dioxan (1,8 mL) s-a adăugat HCl 4M în dioxan (1,8 mL, 7,2 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 15,5 ore la temperatura camerei și s-a concentrat apoi sub presiune redusă pentru a da **26-2** ca un solid alb amorf, care s-a utilizat fără purificare suplimentară în etapa următoare. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₁₉ClN₃O₄: 352,1; găsit: 352,2.

Etapele 2 și 3. Obținerea amestecului diastereomeric **26-3** și **26-4**: Hidroclorură de amină **26-2** (0,710 mmol) s-a dizolvat împreună cu amestec 1:1 de Intermediar **D9** și **D10** (266 mg, 0,788 mmol) și DIPEA (600 μL, 3,4 mmol) în DMF (4,5 mL). HATU (360 mg, 0,95 mmol) s-a adăugat într-o porție. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 1,75 ore la tc și s-a diluat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (20 mL), apă (10 mL) și EtOAc (30 mL). Fazele s-au separat și faza organică s-a spălat de două ori cu un amestec de apă (30 mL) și soluție de sare (5 mL). Faza organică s-a uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat până la un reziduu brut care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (10% până la 30% EtOAc în hexan) pentru a se obține un reziduu incolor (380 mg; CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₈ClN₄O₇: 671,3; găsit: 671,6). Un amestec eterogen agitat din acest reziduu, PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (35 mg, 0,043 mmol) și viniltri fluoroborat de potasiu (156 mg, 1,16 mmol) în EtOH (7 mL) a fost barbotat cu argon timp de mai multe minute. Trietilamină (170 μL, 1,2 mmol) s-a adăugat și amestecul a fost încălzit la 70°C timp de 55 minute. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă, diluat cu acetat de etil (40 mL) și spălat cu apă (30 mL). Substanțele organice s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat pentru a da un reziduu care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (15% până la 30% EtOAc în hexan) pentru a se obține amestecul diastereomeric **26-3** și **26-4** ca un reziduu galben (277 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₅₁N₄O₇: 663,4; găsit: 663,3.

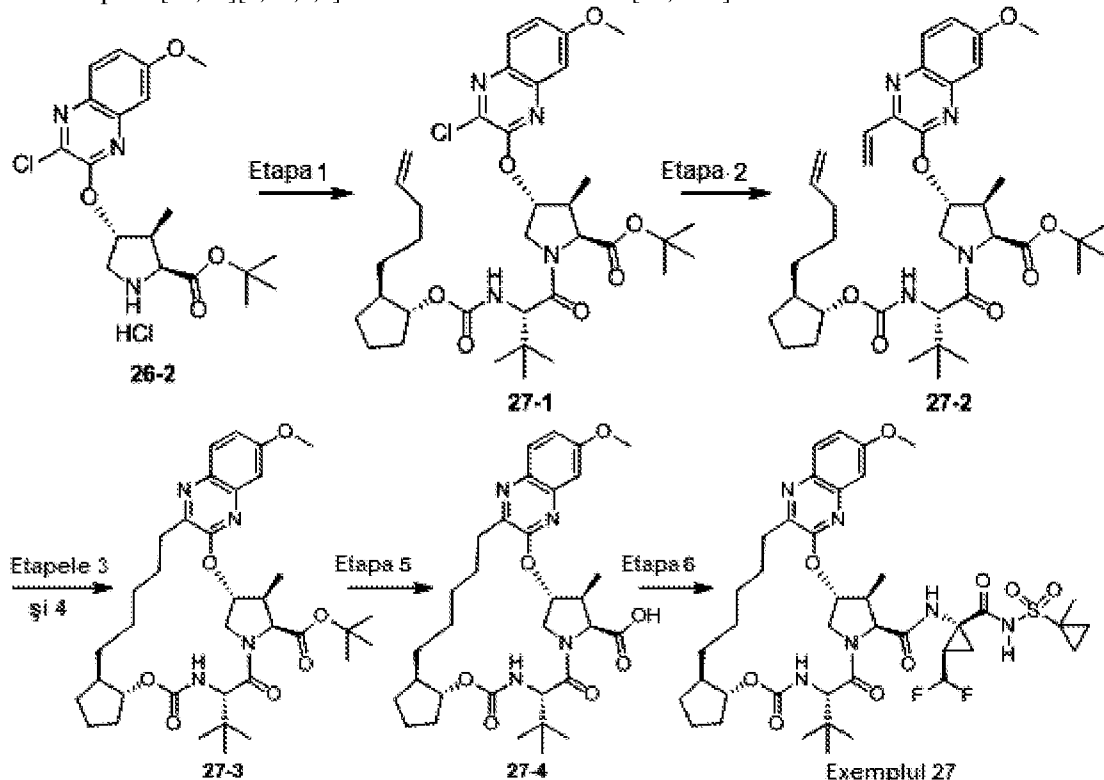
Etapa 4. Obținerea **26-5**: Amestecul diastereomeric **26-3** și **26-4** (277 mg, 0,419 mmol) s-a dizolvat în DCE (140 mL) și soluția s-a barbotat cu Ar timp de 15 min. Catalizator Zhan 1B (37 mg, 0,050 mmol, Strem) s-a adăugat și soluția rezultată s-a agitat la 85°C sub Ar timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost apoi concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel (20% până la 50% EtOAc în hexan) pentru a obține **26-5** ca un reziduu amorf (105 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₇N₄O₇: 635,3; găsit: 635,3.

Etapele 5 și 6. Obținerea **26-6**: La o soluție de **26-5** (105 mg, 0,165 mmol) în 1:1 EtOAc:EtOH (4 mL) s-a adăugat Pd/C (10% de masă Pd, 43 mg). Vasul de reacție a fost purgat de două ori cu H₂ și agitat la temperatura camerei sub 1 atm de H₂ timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a filtrat printr-un strat de Celită și concentrat pentru a produce un reziduu brut (106 mg; CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru

$C_{35}H_{49}N_4O_7$: 637,4; găsit: 637,3). Acest reziduu a fost apoi dizolvat în TF (0,8 mL), MeOH (0,4 mL), apă (0,4 mL) și LiOH·H₂O (67 mg, 1,6 mmol) s-au adăugat și amestecul s-a agitat la 45°C timp de 14,5 ore. Reacția a fost stopată prin picurarea HCl 1N apoasă (1,3 mL) și s-a diluat cu CH₂Cl₂ (30 mL) și HCl apoasă (20 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu CH₂Cl₂ (30 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține **26-6** ca un reziduu (93,8 mg), care a fost utilizat direct în Etapa 7. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; găsit: 623,3.

Etapa 7. Obținerea Exemplului **26**: La o suspensie de acid **26-6** (93,8 mg, 0,151 mmol) și Intermediar **A9** (58 mg, 0,20 mmol) în MeCN s-a adăugat DIPEA (120 μL, 0,69 mmol). La soluția rezultată s-a adăugat HATU (73,5 mg, 0,193 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 100 min și s-a adăugat o porție suplimentară de Intermediar **A9** (6 mg, 0,02 mmol). După încă 30 minute, Intermediar **A9** (9 mg, 0,03 mmol), HATU (9 mg, 0,02 mmol) și DIPEA (10 μL, 0,06 mmol) s-au adăugat suplimentar. Amestecul de reacție s-a agitat timp de încă 50 de minute și s-a diluat cu EtOAc (25 mL), HCl 0,2 M apoasă (20 mL) și soluție de sare (10 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (25 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (25% până la 40% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu amorf, care a fost liofilizat din apă și MeCN obținându-se Exemplul **26** ca un solid amorf alb (113 mg). Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,19 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; găsit: 859,2. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,02 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,13-5,79 (m, 1H), 5,63 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,02-2,77 (m, 3H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,18-0,90 (m, 36H).

Exemplul 27. Obținerea (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-16-metoxi-11-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea **27-1**: Hidroclorura de amină **26-2** (217 mg, 0,504 mmol) s-a tratat cu BEP (207 mg, 0,756 mmol), Intermediar **D5** (283 mg, 0,909 mmol), EtOAc (9 mL), NMP (1 mL) și DIPEA (0,44 mL, 2,5 mmol), apoi s-a încălzit la 50°C. După 1,5 ore, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil. Soluția organică s-a spălat succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție de sare, apoi s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduuul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (9% până la 40% EtOAc/Hex) pentru a se obține amida **27-1** (235 mg). CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,35; găsit: 688,13.

Etapa 2. Obținerea **27-2**: Amida **27-1** (235 mg, 0,342 mmol) s-a tratat cu viniltrifluoroborat de potasiu (69 mg, 0,513 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (28 mg, 0,0342 mmol), EtOH (3,4 mL) și TEA (0,072 mL, 0,513

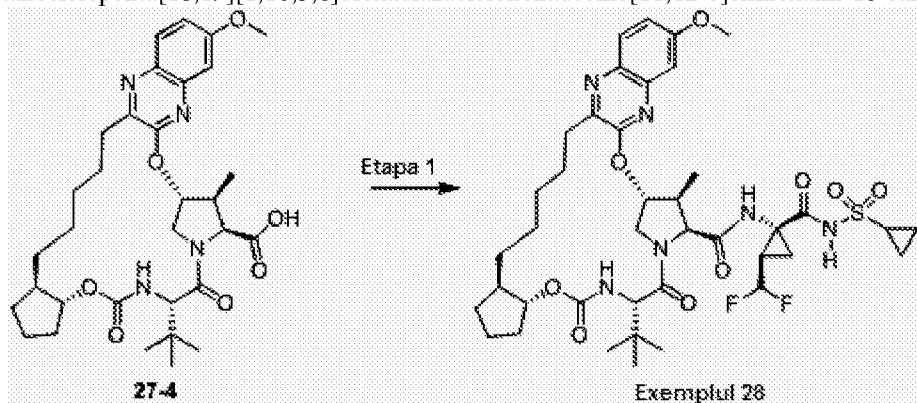
mmol), apoi s-a încălzit la reflux. După 50 min, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu H₂O și soluție de sare. Straturile organice s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (9% până la 40% EtOAc/Hex) pentru a obține vinilchinoxalina **27-2** (219 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,41; găsit: 679,49.

Etapele 3 și 4. Obținerea **27-3**: Vinilchinoxalina **27-2** (219 mg, 0,323 mmol) s-a suspendat în DCE (65 mL) și tratat cu catalizator Zhan 1B (41 mg, 0,065 mmol, Strem). Suspensia s-a deoxigenat cu barbotarea N₂ timp de 17 min, apoi s-a încălzit la reflux timp de 90 min. Amestecul de reacție s-a filtrat apoi printr-un strat de Celită și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (15% până la 50% EtOAc/Hex) pentru a produce macrociclul dorit (165 mg; CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; găsit: 651,40). Produsul macrociclic din etapa 3 s-a dizolvat în EtOH (10 mL) și EtOAc (2 mL) și s-a tratat cu 10% de masă Pd/C (95 mg). Hidrogenul dintr-un balon s-a barbotat prin suspensie timp de 1 min și amestecul s-a agitat în H₂ (1 atm) timp de încă 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de Celită și concentrat sub presiune redusă pentru a se obține macrociclul dorit **27-3**, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₃N₄O₇: 653,39; găsit: 653,32.

Etapa 5. Obținerea **27-4**: Produsul brut din etapa 4 s-a dizolvat în DCM și s-a tratat cu TMSOTf (0,23 mL, 1,3 mmol). După agitare la temperatura camerei timp de 1 oră și 15 min, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a redizolvat în DCM și s-a adăugat cu o pipetă într-o palnie de separare conținând NaOH 1M apos. Amestecul s-a agitat timp de 1 min, apoi s-a acidificat până la pH 1~2 cu 10% de HCl apoasă. Stratul apos s-a extras de trei ori cu DCM și substanțele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține acidul carboxilic **27-4** (119 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₂H₄₅N₄O₇: 597,33; găsit: 597,40.

Etapa 6. Obținerea Exemplului **27**: Acidul carboxilic **27-4** (105 mg, 0,177 mmol) și Intermediarul **A10** (65 mg, 0,212 mmol) s-au tratat cu TBTU (68 mg, 0,212 mmol), DMAP (26 mg, 0,212 mmol), DCM (1,8 mL) și DIPEA (0,31 mL, 1,8 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min, apoi s-a adăugat mai multă amină **A10** (40 mg, 0,131 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la reflux. După încă 1,25 ore, amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin CLPI pentru a obține Exemplul **27** (80 mg) cu o puritate de aproximativ 90% sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,06 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,39; găsit: 847,69. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,87-7,72 (m, 1H), 7,31-7,14 (m, 2H), 5,84 (td, J = 55,6, 6,5 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 22,6 Hz, 1H), 4,94-4,81 (m, 1H), 4,37 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,29-4,10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,01 (ddd, J = 15,1, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,84 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 2,75 (ddd, J = 13,3, 10,2, 6,0 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,97-1,74 (m, 4H), 1,73-1,55 (m, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,48-1,21 (m, 8H), 1,19-1,02 (m, 14H), 0,99-0,80 (m, 2H).

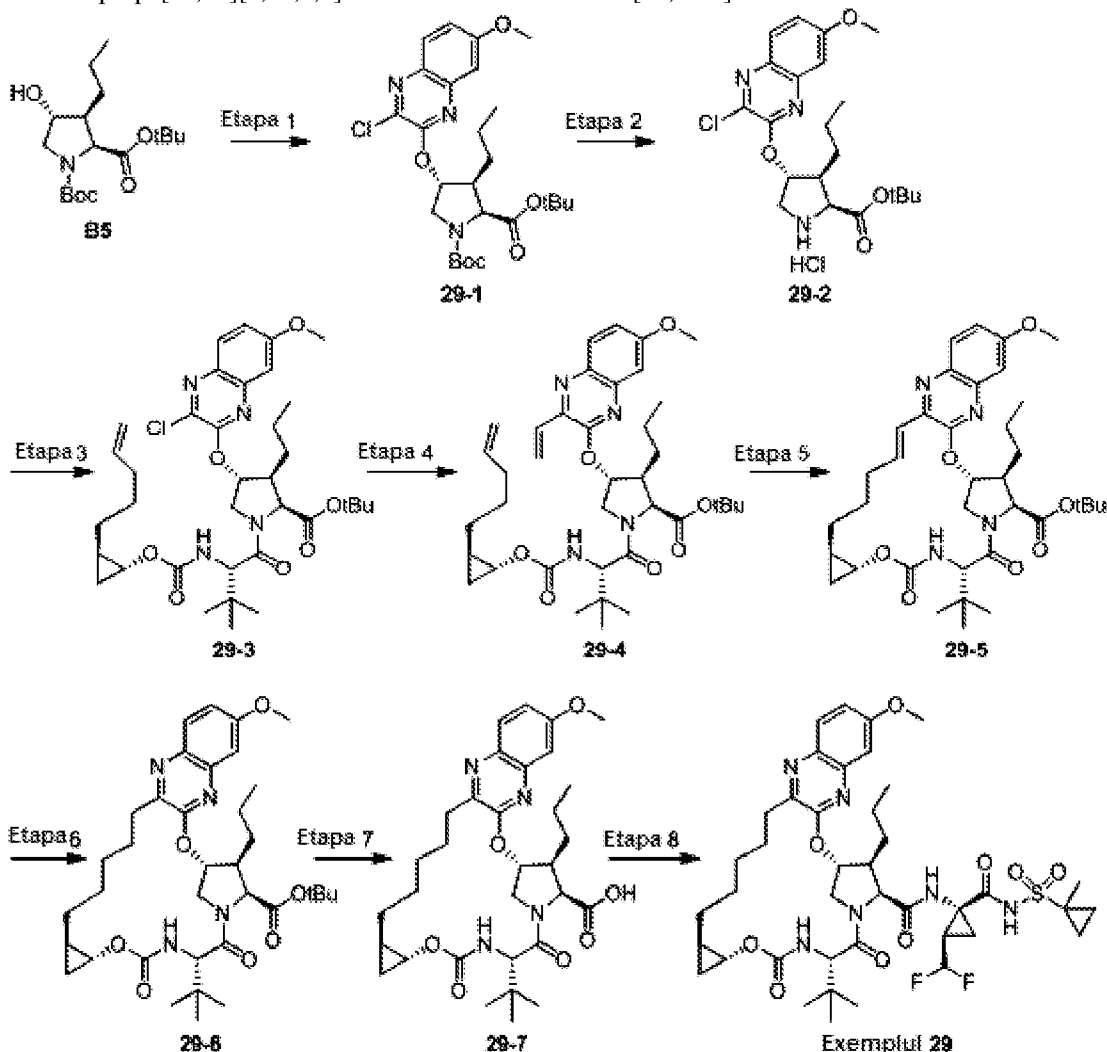
Exemplul 28. Obținerea (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-16-metoxi-11-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.



Etapa 1. Acidul carboxilic **27-4** (20 mg, 0,034 mmol) și Intermediarul **A9** (35 mg, 0,12 mmol) s-au tratat cu TBTU (22 mg, 0,067 mmol), DMAP (8 mg, 0,07 mmol), DCM (1 mL) și DIPEA (0,117 mL, 0,674 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 ore, apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin CLPI pentru a obține Exemplul 28 (22 mg) cu o puritate de 90% sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,90 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,37; găsit: 833,61. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H),

7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,34-7,10 (m, 2H), 5,86 (td, $J = 55,8, 6,5$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,54 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,28-4,07 (m, 2H), 3,95 (d, $J = 17,8$ Hz, 3H), 3,08-2,91 (m, 2H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,73 (ddd, $J = 13,3, 10,3, 6,0$ Hz, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,97-1,74 (m, 4H), 1,64 (ddd, $J = 18,7, 11,6, 4,0$ Hz, 4H), 1,49-1,19 (m, 11H), 1,18-0,94 (m, 14H), 0,94-0,80 (m, 1H).

- 5 **Exemplul 29.** Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-metoxi-3,6-dioxo-9-propil-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



10

15

20

25

Etapa 1. Obținerea **29-1**: La o soluție de Intermediar **B5** (188 mg, 0,57 mmol) și Intermediar **E1** (233 mg, 0,86 mmol) în MeCN (2,85 mL) s-a adăugat carbonat de cesiu (280 mg, 9,18 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 19 ore, amestecul de reacție s-a filtrat apoi printr-un strat de Celită și filtratul s-a concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a se obține chinoxalina substituită **29-1** (240 mg) ca un ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₆H₃₇ClN₃O₆: 522,2; găsit: 522,3.

Etapa 2. Obținerea **29-2**: La o soluție **29-1** (240 mg, 0,46 mmol) în dioxan (1 mL) s-a adăugat acid clorhidric 4 M în dioxan (4 mL, 1 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei. După 15 ore, amestecul de reacție s-a concentrat in vid pentru a se obține hidrociorura de amină **29-2** (200 mg) ca un solid alb murdar, care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₉ClN₃O₄: 422,2; găsit: 422,2.

Etapa 3. Obținerea **29-3**: La o soluție de **29-2** (200 mg, 0,46 mmol) și Intermediar **D1** (170 mg, 0,51 mmol) în MeCN (2,3 mL) s-a adăugat HATU (192 mg, 0,51 mmol) urmat de DIPEA (400 μL, 2,30 mmol) la tc și în atmosferă de argon. După 1,5 ore, amestecul de reacție a fost concentrat in vid, iar reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a se obține amida **29-3** (67 mg) ca un ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,3; găsit: 687,5.

Etapa 4. Obținerea **29-4**: La o soluție de **29-3** (67 mg, 98 μ mol), TEA (20 μ L, 150 μ mol) și viniltrifluorborat de potasiu (19,7 mg, 150 μ mol) în EtOH (500 μ L) s-a adăugat PdCl₂(dppf) (8 mg, 9,8 μ mol). Amestecul de reacție s-a deoxigenat cu argon timp de 10 minute și s-a încălzit la 78°C. După 40 min, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la tc și s-a concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a se obține vinilchinoxalina **29-4** (40,2 mg) sub forma unui ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,4; găsit: 679,6.

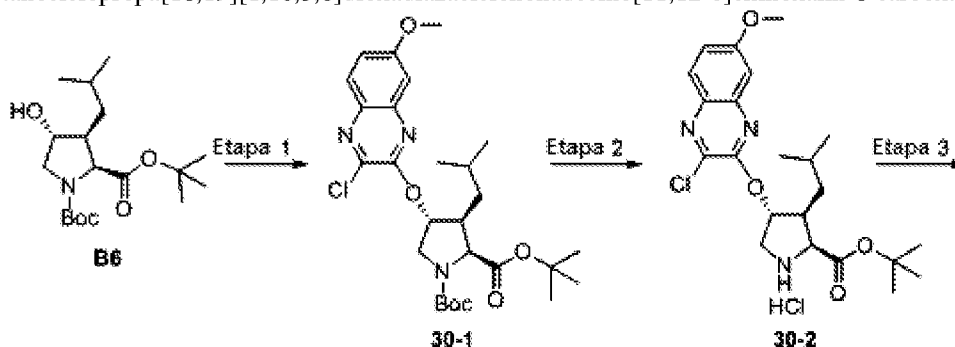
Etapa 5. Obținerea **29-5**: La o soluție de **29-4** (40 mg, 59 μ mol) în DCE (11,8 ml) s-a adăugat catalizator Zhan 1B (4 mg, 6 μ mol, Strem) și amestecul de reacție s-a degazat timp de 10 minute cu argon. Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la 100°C. După 1 oră, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la tc și s-a concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a se obține macrociclul **29-5** (31 mg) ca un ulei galben deschis. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; găsit: 651,5.

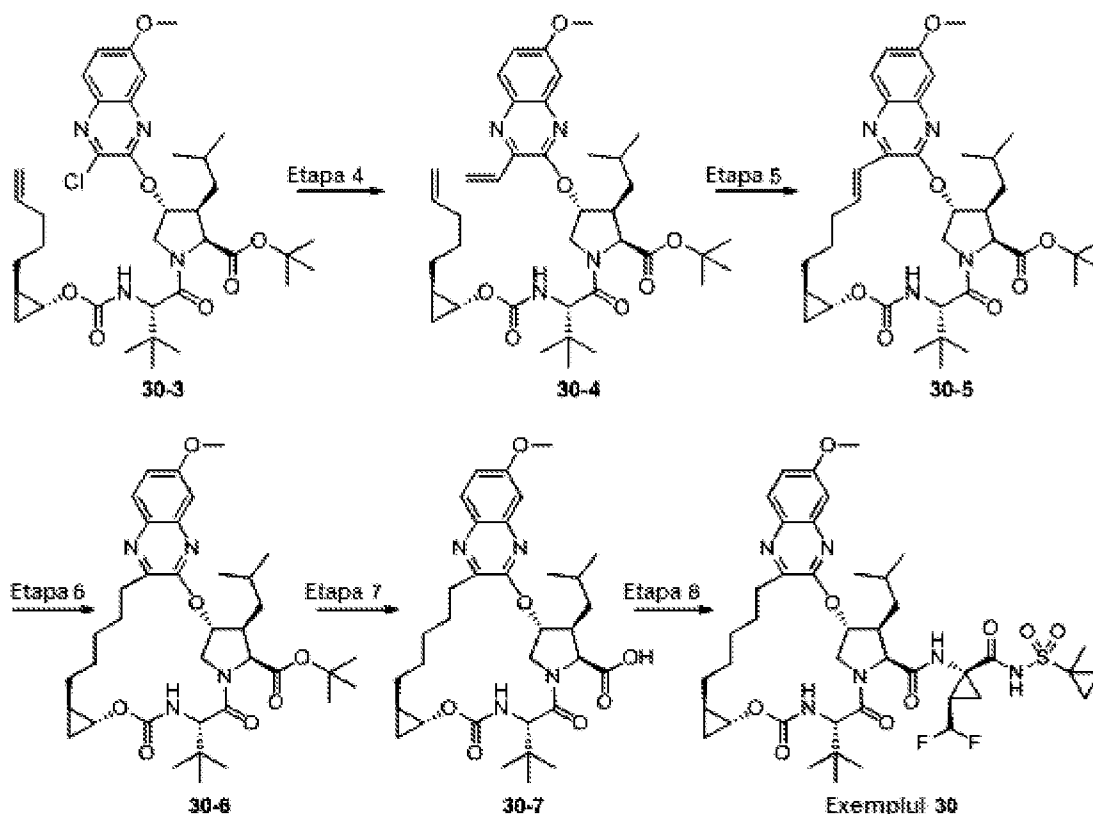
Etapa 6. Obținerea **29-6**: La o soluție de macrociclul **29-5** (31 mg, 47 μ mol) în etanol (500 μ L) s-a adăugat Pd/C (10% de masă, 5 mg, 5 μ mol) la tc într-o atmosferă de argon. Vasul de reacție a fost evacuat și reumplut cu 1 atm de hidrogen gazos (3 ori) și amestecul de reacție s-a agitat viguros la tc. După 1 oră, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (10 mL) și s-a filtrat printr-un strat de Celită cu spălări cu acetat de etil (3 x 5 mL). Filtratul s-a concentrat in vid obținându-se macrociclul **29-6** (31 mg), care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₃N₄O₇: 653,4; găsit: 653,5.

Etapa 7. Obținerea **29-7**: La o soluție de **29-6** (31 mg, 47 μ mol) în DCM (0,5 mL) s-a adăugat TMSOTf (44 μ L, 0,25 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 25 min, amestecul de reacție a fost concentrat in vid și uscat azeotropic din toluen (2 x 2 mL) pentru a se obține acidul carboxilic **29-7** (35 mg) ca un ulei galben, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₂H₄₅N₄O₇: 597,3; găsit: 597,4.

Etapa 8. Obținerea Exemplului **29**: La o soluție de **29-7** (35 mg, 49 μ mol) și Intermediar **A10** (22 mg, 74 μ mol) în MeCN (245 μ L) s-a adăugat HATU (28 mg, 74 μ mol), urmat de DIPEA (43 μ L, 250 μ mol) la temperatura camerei în atmosferă de argon. După 3 ore, amestecul de reacție s-a concentrat in vid, s-a purificat prin CLPÎ preparativă (coloană Gemini 5u C18 110Å, 5-100% MeCN/H₂O, 0,1% modificador de acid trifluoracetic) și s-a liofilizat pentru a obține Exemplul **29** (22,3 mg) ca o sare TFA sub formă de pulbere albă. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,81 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₁H₅₆F₂N₆O₉S: 847,4; găsit: 847,5. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,97 (td, *J*H-F = 55 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,84 (br s, 1H), 5,41 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,66-4,34 (m, 3H), 4,13 (app d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,09-2,65 (m, 5H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,87-1,34 (m, 8H), 1,52 (s, 3H), 1,12 (s, 9H), 1,08-0,84 (m, 10H), 0,76-0,62 (m, 1H), 0,50 (dd, *J* = 12,6, 6,6 Hz, 1H).

Exemplul 30. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoi]ciclopropil]-14-metoxi-9-(2-metilpropil)-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropan[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.





Etapa 1. Obținerea **30-1**: Un amestec de Intermediar **B6** (139 mg, 0,405 mmol), Intermediar **E1** (170 mg, 0,625 mmol) și carbonat de cesiu (203 mg, 0,623 mmol) în 3,3 mL de acetonitril s-a agitat la temperatura camerei sub argon peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat pe Celită, s-a spălat cu acetat de etil, iar filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-30% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **30-1** (170 mg) ca o peliculă transparentă. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₇H₃₉ClN₃O₆: 536,24; găsit: 536,31.

Etapa 2. Obținerea **30-2**: O soluție de clorură de hidrogen în dioxan (4,0 M, 0,16 mL, 0,64 mmol) s-a adăugat la o soluție de **30-1** (168 mg, 0,314 mmol) în 3,3 mL de dioxan la temperatura camerei. După treizeci de minute, 4 echivalenți suplimentari de HCl s-au adăugat și amestecul s-a agitat peste noapte. 25 echivalenți suplimentari de HCl s-au adăugat apoi. După treizeci de minute, s-au adăugat încă 19 echivalenți de HCl. După o oră, s-au adăugat încă 29 de echivalenți de HCl. După treizeci de minute, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă pentru a obține **30-2** (148 mg, 85% puritate), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₃₁ClN₃O₄: 436,19; găsit: 436,25.

Etapa 3. Obținerea **30-3**: HATU (144 mg, 0,379 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,28 mL, 1,58 mmol) s-au adăugat la un amestec de **30-2** (148 mg, 0,315 mmol) și Intermediar **D1** (99 mg, 0,348 mmol) în 3,5 mL de DMF sub argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție s-a turnat în apă și s-a extras cu acetat de etil (3 ori). Substanțele organice combinate s-au spălat cu apă și soluție de sare, s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-50% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **30-3** (136 mg) ca un solid alb. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₅₄ClN₄O₇: 701,36; găsit: 701,47.

Etapa 4. Obținerea **30-4**: Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (35 mg, 0,043 mmol) s-a adăugat la un amestec degazat de **30-3** (135 mg, 0,193 mmol), viniltrifluoroborat de potasiu (41 mg, 0,306 mmol) și trietilamină (0,040 mL, 0,289 mmol) în 2,1 mL de etanol la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a încălzit la 78°C sub argon timp de 45 minute. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a turnat în apă și s-a extras cu acetat de etil (de trei ori). Substanțele organice combinate s-au spălat cu apă și soluție de sare, s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a obține **30-4** (133 mg), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₇N₄O₇: 693,41; găsit: 693,48.

Etapa 5. Obținerea **30-5**: Un amestec de **30-4** (133 mg, 0,192 mmol) și catalizator Zhan 1B (16 mg, 0,022 mmol, Strem) în 38 mL DCE s-a deoxigenat sub argon timp de 25 de minute. Amestecul s-a încălzit apoi la 95°C timp de 50 minute. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-50% acetat de etil

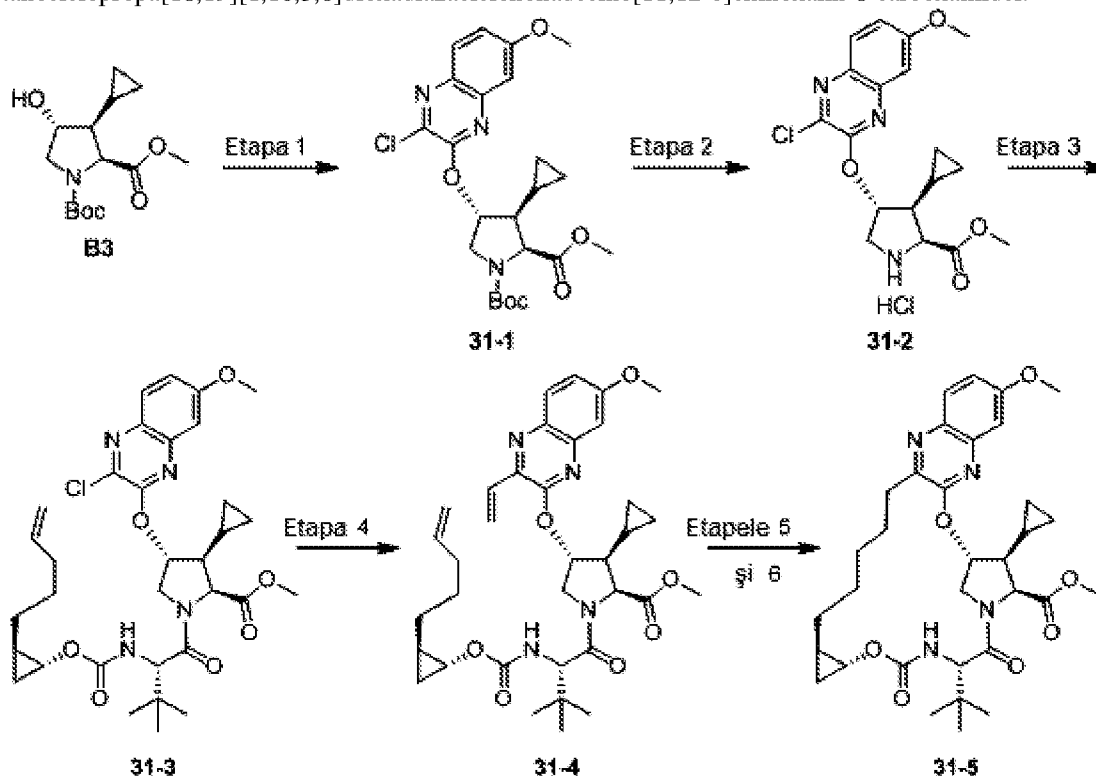
în hexan) pentru a se obține **30-5** (70 mg) sub forma unei pelicule de culoare galben deschis. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,38; găsit: 665,50.

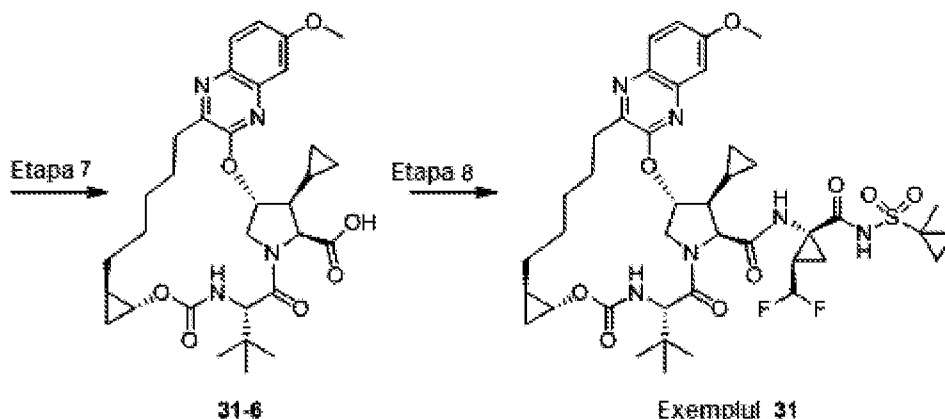
Etapa 6. Obținerea **30-6**: Paladiu pe carbon (10% de masă Pd, 22 mg, 0,0208 mmol) s-a adăugat la o soluție de **30-5** (69 mg, 0,104 mmol) în 3 mL de etanol. Amestecul s-a agitat apoi într-o atmosferă de hidrogen timp de 1 oră și apoi s-a filtrat pe Celită, după care s-a spălat cu acetat de etil. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a obține **30-6** (64 mg) ca o peliculă solidă de culoare galben-cafeniu deschis, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₅₃N₄O₇: 667,40; găsit: 667,43.

Etapa 7. Obținerea **30-7**: TMSOTf (0,050 mL, 0,274 mmol) s-a adăugat prin picurare la o soluție de **30-6** (30 mg, 0,045 mmol) în 1,2 mL de diclorometan în atmosferă de argon la temperatura camerei. După 45 minute, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă. Pelicula s-a preluat în 5 mL de toluen și s-a concentrat sub presiune redusă. Acest proces a fost repetat a doua oară pentru a se obține **30-7** (27 mg), care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₃H₄₇N₄O₇: 611,34; găsit: 611,41.

Etapa 8. Obținerea Exemplului **30**: HATU (28 mg, 0,074 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,050 mL, 0,281 mmol) s-au adăugat la un amestec de **30-7** (27 mg, 0,045 mmol) și Intermediar **A10** (22 mg, 0,072 mmol) în 2,2 mL de acetonitril, sub argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție s-a turnat în apă și s-a extras cu acetat de etil (3 ori). Substanțele organice combinate s-au spălat cu apă și soluție de sare, s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-50% acetat de etil în hexan) și CLPÎ obținută cu fază inversă (15-100% acetonitril în apă, cu 0,1% soluție tampon de acid trifluoracetic) pentru a se obține sarea acidului trifluoracetic din Exemplul **30** (18 mg) sub forma unui solid galben deschis, după liofilizare. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,96 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 861,40; găsit: 861,30. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,17 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 7,6 Hz, 1H); 5,77 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,16 (dd, J = 11,8, 4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 12,6, 4,8 Hz, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,06-1,91 (m, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,64-1,44 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,44-1,32 (m, 3H), 1,15-1,07 (m, 1H), 1,10 (s, 9H), 1,06-0,96 (m, 3H), 1,04-1,01 (m, 6H), 0,93-0,89 (m, 2H), 0,79-0,68 (m, 1H), 0,52-0,47 (m, 1H).

Exemplul 31. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-9-ciclopropil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoi]ciclopropil]-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.





Etapa 1. Obținerea **31-1**: O probă nepurificată de Intermediar **B3** s-a tratat cu Intermediarul **E1** (217 mg, 0,797 mmol), MeCN (5,7 mL) și Cs_2CO_3 (371 mg, 1,14 mmol). După agitare la tc timp de 17 ore, amestecul de reacție s-a filtrat pe Celită și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (20% până la 40% EtOAc/Hex) pentru a obține chinoxalina **31-1** (143 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 378,12; găsit: 378,59.

Etapa 2. Obținerea **31-2**: Chinoxalina **31-1** (143 mg, 0,299 mmol) s-a dizolvat în DCM (10 mL) și s-a tratat cu HCl (4,0 M în dioxan, 5 mL, 20,0 mmol). După agitare timp de 2 ore la tc, amestecul de reacție s-a concentrat și produsul brut **31-2** a fost utilizat ulterior fără purificare suplimentară.

Etapa 3. Obținerea **31-3**: Hidroclorura de amină brută **31-2** s-a tratat cu BEP (115 mg, 0,419 mmol), Intermediar **D1** (120 mg, 0,423 mmol), EtOAc (9 mL), NMP (1 mL) și DIPEA (0,37 mL, 2,1 mmol), apoi s-a încălzit la 50°C. După 1,5 ore, amestecul de reacție s-a diluat cu Et₂O. Soluția organică s-a spălat succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și soluție de sare, apoi s-a uscat pe MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (15% până la 30% EtOAc / Hex) pentru a se obține amida **31-3** (166 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 643,29; găsit: 643,48.

Etapa 4. Obținerea **31-4**: Amida **31-3** (166 mg, 0,258 mmol) s-a tratat cu viniltrifluoroborat de potasiu (52 mg, 0,387 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (21 mg, 0,0258 mmol), EtOH (2,6 mL) și TEA (0,054 mL), apoi s-a încălzit la reflux. După 50 min, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu H₂O și soluție de sare. Straturile organice s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (15% până la 40% EtOAc/Hex) pentru a obține vinilchinoxalina **31-4** (145 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 635,34; găsit: 635,58.

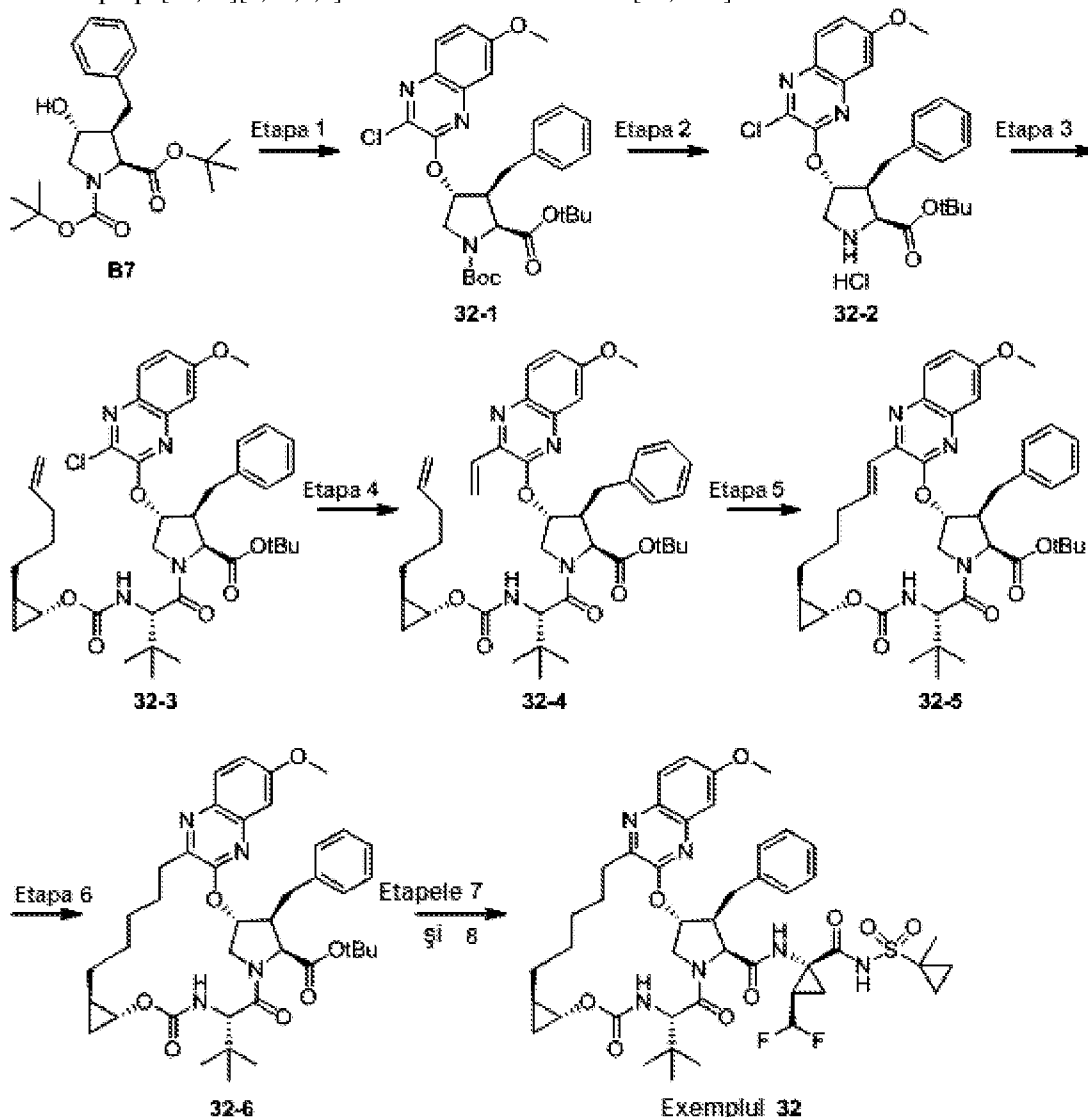
Etapele 5 și 6. Obținerea **31-5**: Vinilchinoxalina **31-4** (145 mg, 0,228 mmol) s-a suspendat în DCE (46 mL) și s-a tratat cu catalizator Zhan 1B (33 mg, 0,0456 mmol, Strem). Suspensia s-a deoxigenată cu barbotarea N_2 timp de 22 min, apoi s-a încălzit la reflux timp de 50 min. Amestecul de reacție a fost apoi filtrat pe Celită și concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (25% până la 35% EtOAc/Hex) pentru a produce macrociul dorit (54 mg; CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7$: 607,31; găsit: 607,67). Produsul macrociclic din etapa 5 s-a dizolvat în EtOH (10 mL) și tratat cu 10% Pd/C (45 mg). Hidrogenul dintr-un balon s-a barbotat prin suspensie timp de 1 min și hidrogenarea (1 atm) a fost continuată timp de încă 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celită și concentrat sub presiune redusă pentru a obține macrociul dorit **31-5**, care a fost utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_7$: 609,33; găsit: 609,95.

Etapa 7. Obținerea **31-6**: Produsul brut **31-5** s-a dizolvat în TF și s-a tratat cu LiOH (1,0 M în H₂O, 5 mL, 5 mmol). După agitare la tc timp de 3 zile, amestecul de reacție s-a încălzit la reflux timp de 20 ore. Amestecul s-a turnat apoi în H₂O și s-a acidificat până la pH~1-2 cu 10% HCl. Stratul apos s-a extras de trei ori cu DCM. Straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (80% până la 100% EtOAc/Hex) pentru a se obține acidul carboxilic **31-6** (24 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7$: 595,31; găsit: 595,12.

Etapa 8. Obținerea Exemplului **31**: Acidul carboxilic **31-6** (24 mg, 0,040 mmol) și Intermediarul **A10** (25 mg, 0,081 mmol) s-au tratat cu TBTU (23 mg, 0,081 mmol), DMAP (10 mg, 0,081 mmol), DCM (2 mL) și DIPEA (0,070 mL, 0,40 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin CLPI pentru a obține Exemplul **31** (13 mg, 34%) cu puritatea de aproximativ 90% sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,92 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 845,37; găsit: 845,67. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,13 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,13

(d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,05-5,65 (m, 2H), 4,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 4,27 (dd, $J = 12,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (dd, $J = 6,8, 2,8$ Hz, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,80 (td, $J = 13,2, 4,1$ Hz, 1H), 1,98 (d, $J = 28,8$ Hz, 2H), 1,92-1,67 (m, 4H), 1,65-1,41 (m, 10H), 1,33 (d, $J = 27,7$ Hz, 3H), 1,20-1,06 (m, 9H), 1,04-0,84 (m, 6H), 0,82-0,62 (m, 3H), 0,61-0,41 (m, 2H), 0,06 (dd, $J = 9,2, 4,9$ Hz, 1H).

- 5 **Exemplul 32.** Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-9-benzil-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropan[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea **32-1**: Carbonat de cesiu s-a adăugat într-o soluție de Intermediar **B7** (390 mg, 1,00 mmol) și Intermediar **E1** (272 mg, 1,00 mmol) în MeCN (5 mL) (390 mg, 1,00 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 24 ore, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (50 mL). Amestecul rezultat s-a spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (50 mL) și soluție de sare (50 mL), s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-a concentrat sub vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a se obține chinoxalina **32-1** (550 mg) ca un ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₀H₃₇ClN₃O₆: 570,2; găsit: 570,2.

Etapa 2. Obținerea **32-2**: La o soluție de **32-1** (549 mg, 0,96 mmol) în dioxan (2 mL) s-a adăugat acid clorhidric 4 M în dioxan (2 mL, 1 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la tc. După 24 ore, amestecul de reacție s-a concentrat în vid pentru a se obține hidrociorura de amină **32-2** (461 mg) ca un solid alb murdar, care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₂₅H₂₉ClN₃O₄: 470,2; găsit: 470,2.

Etapa 3. Obținerea **32-3**: La o soluție de **32-2** (461 mg, 0,96 mmol) și Intermediar **D1** (369 mg, 1,10 mmol) în MeCN (5 mL) s-a adăugat HATU (418 mg, 1,10 mmol) urmat de DIPEA (869 μL, 5,00 mmol) la tc și în atmosferă de argon. După 24 de ore, amestecul de reacție a fost concentrat în vid, iar reziduul brut a

fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a da **32-3** (202,6 mg) sub forma unui ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₂ClN₄O₇: 735,3; găsit: 735,4.

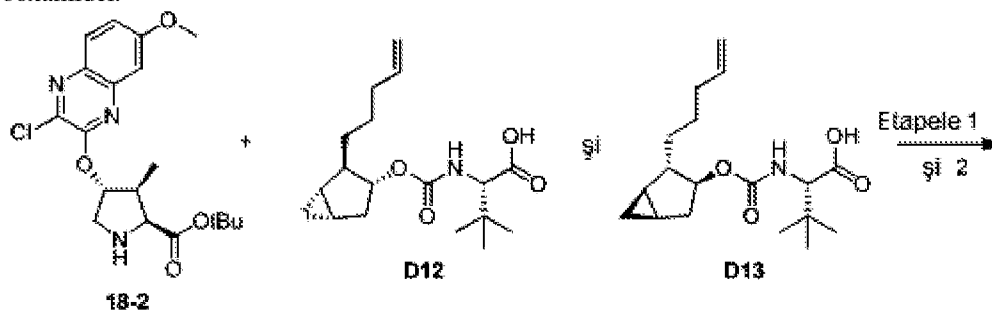
5 Etapa 4. Obținerea **32-4**: La o soluție de **32-3** (202 mg, 276 μmol), TEA (56 μL, 414 μmol) și viniltrifluorborat de potasiu (56 mg, 414 μmol) în EtOH (2,76 mL) s-a adăugat PdCl₂(dppf) (22,5 mg, 27,6 μmol). Amestecul de reacție a fost degazat cu argon timp de 10 minute și apoi încălzit la 78°C. După 1 oră, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la tc și s-a concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a obține **32-4** (163 mg) ca un ulei galben. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₂H₅₅N₄O₇: 727,4; găsit: 727,5.

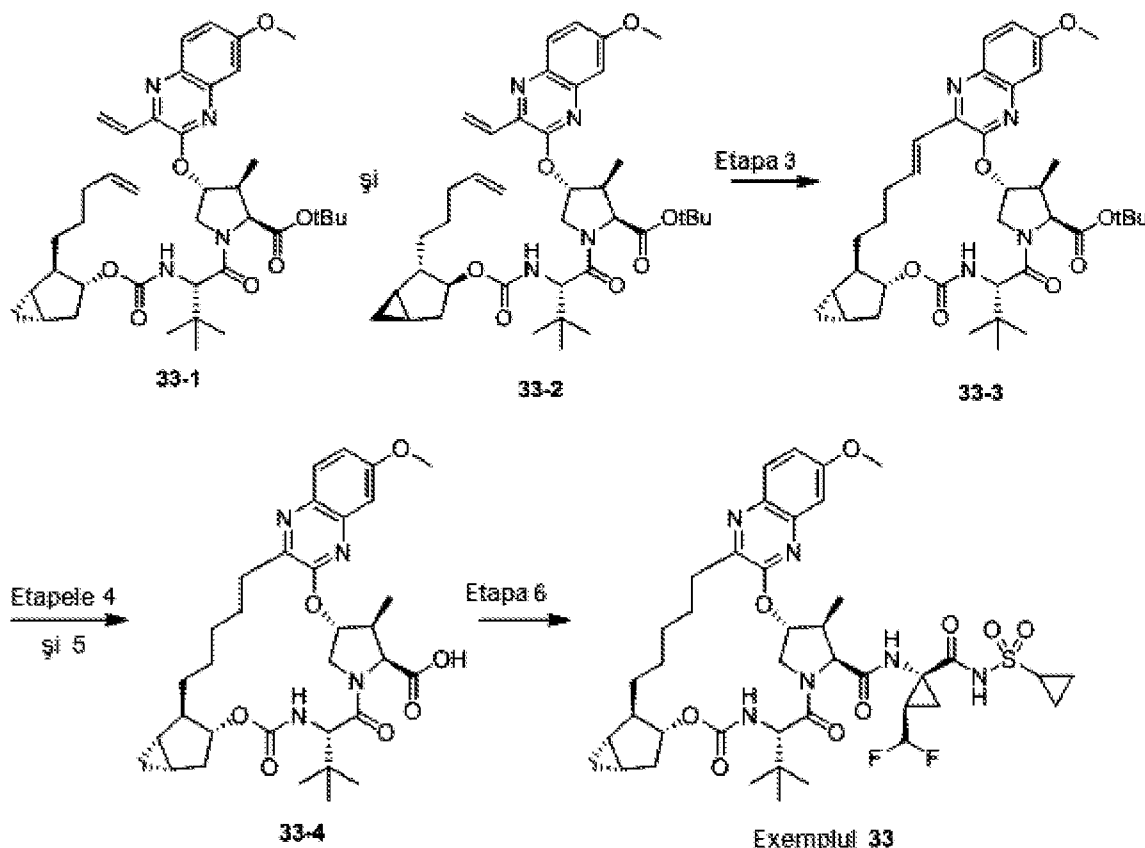
10 Etapa 5. Obținerea **32-5**: La o soluție de **32-4** (163 mg, 220 μmol) în DCE (44 mL) s-a adăugat catalizator Zhan 1B (16 mg, 22 μmol, Strem) și amestecul de reacție s-a degazat timp de 10 minute cu argon. Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la 100°C. După 45 min, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a concentrat sub vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a se obține **32-5** (125 mg) ca un ulei galben deschis. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₁N₄O₇: 699,4; găsit: 699,4.

15 Etapa 6. Obținerea **32-6**: La o soluție de macrociclu **32-5** (124 mg, 178 μmol) în etanol (890 μL) s-a adăugat Pd/C (10% de masă Pd, 19 mg, 18 μmol) la tc într-o atmosferă de argon. Vasul de reacție a fost evacuat și reumplut cu hidrogen gazos (3 ori) și amestecul de reacție s-a agitat puternic la temperatura camerei în 1 atm de H₂. După 2,5 ore, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (5 mL) și s-a filtrat printr-un strat de Celită cu spălări cu acetat de etil (3 x 5 mL). Filtratul s-a concentrat in vid pentru a obține **32-6** (139 mg), care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₃N₄O₇: 701,4; găsit: 701,5.

20 Etapele 7 și 8. Obținerea Exemplului **32**: La o soluție de **32-6** (124 mg, 178 μmol) în DCM (3 mL) s-a adăugat TFA (2 mL) la tc în atmosferă de argon. După 3 ore, amestecul de reacție s-a concentrat in vid și s-a uscat azeotropic din toluen (2 x 2 mL) pentru a se obține acidul carboxilic dorit ca un ulei galben, care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. (126 mg; CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₄₅N₄O₇: 645,3; găsit: 645,4). La o soluție de acest acid carboxilic (120 mg, 178 μmol) și Intermediar **A10** (119 mg, 392 μmol) în MeCN (1 mL) s-a adăugat HATU (151 mg, 392 μmol), urmat de DIPEA (155 μL, 890 μmol) la tc și în atmosferă de argon. După 30 min, amestecul de reacție a fost concentrat in vid, iar reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan). Fracțiunile conținând produsul dorit s-au combinat, s-au repurificat prin CLPÎ preparativă (coloană Gemini 5u C18 110Å, 5-100% MeCN/H₂O, 0,1% modificador de acid trifluoracetic) și s-au liofilizat pentru a obține sarea TFA din Exemplul **32** (23 mg) ca o pulbere albă. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,81 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₅H₅₇F₂N₆O₉S: 895,4; găsit: 895,6. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47-7,27 (m, 4H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,65 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,83 (td, J_{H-F} = 55 Hz, J = 7,2 Hz, 1H), 5,77 (br s, 1H), 4,63 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,50-4,28 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,82-2,61 (m, 3H), 1,92 (br s, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,63-1,44 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,04 (br s, 2H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,95 la 0,88 (m, 4H), 0,78-0,66 (m, 1H), 0,56-0,46 (m, 1H).

40 **Exemplul 33.** Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-N-[(1S,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-15-metoxi-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropana[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.





Etapele 1 și 2. Obținerea amestecului diastereomic **33-1** și **33-2**: Chinoxalina **18-2** (220 mg, 0,56 mmol) s-a dizolvat împreună cu 1:1 amestec diastereomic de Intermediar **D12** și Intermediar **D13** (208 mg, 0,643 mmol) în MeCN (5 mL). DIPEA (280 μ L, 1,6 mmol) și HATU (360 mg, 0,95 mmol), apoi amestecul de reacție s-a agitat timp de 1,25 ore la tc. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu EtOAc (30 mL), soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (15 mL), H_2O (10 mL) și soluție de sare (10 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Faza organică s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat până la un reziduu brut care s-a dizolvat în CH_2Cl_2 și adsorbit pe silicagel (5 g). Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 30% EtOAc în hexan) a oferit o spumă albă (352 mg; CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 699,4; găsit: 699,1). Un amestec eterogen agitat din acest reziduu, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30,7 mg, 0,0376 mmol) și viniltrifluoroborat de potasiu (135 mg, 1,01 mmol) în EtOH (5 mL) s-a barbotat cu argon timp de mai multe minute. Trietilamină (160 μ L, 1,1 mmol) s-a adăugat și amestecul a fost încălzit la 75°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura ambiantă și s-a diluat cu EtOAc (30 mL), H_2O (15 mL) și soluție de sare (15 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Substanțele organice s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat pentru a se obține un reziduu brut care s-a dizolvat în CH_2Cl_2 și adsorbit pe silicagel (3g). Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 40% EtOAc în hexan) a produs un amestec inseparabil de **33-1** și **33-2** ca un reziduu galben (258 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_7$: 691,4; găsit: 691,7.

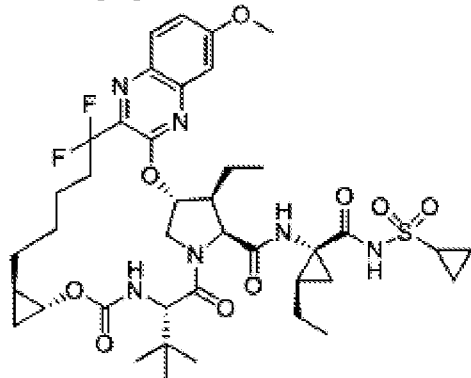
Etapa 3: Obținerea **33-3**: Amestecul diastereomic **33-1** și **33-2** (258 mg, 0,373 mmol) s-a dizolvat în DCE (125 mL) și soluția s-a barbotat cu Ar timp de 10 min. Catalizator Zhan 1B (41 mg, 0,056 mmol, Strem) s-a adăugat ca o soluție în DCE (3,3 mL) și soluția rezultată s-a agitat la 85°C sub Ar timp de 105 min. Amestecul de reacție s-a concentrat apoi pe 5 g de silicagel și s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0% până la 25% EtOAc în hexan) pentru a se obține macrociul **33-3** ca un reziduu amorf (81,9 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7$: 663,4; găsit: 663,3.

Etapele 4 și 5: Obținerea **33-4**: La o soluție de **33-3** (81,9 mg, 0,124 mmol) în 1:1 EtOAc:EtOH (4 mL) s-a adăugat Pd/C (10% de masă Pd, 19 mg). Vasul de reacție a fost purgat de două ori cu H_2 și s-a agitat la temperatura camerei sub 1 atm H_2 timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat printr-un strat de Celită și s-a concentrat pentru a se obține un reziduu brut. Acest reziduu s-a dizolvat în CH_2Cl_2 (1,2 mL) și TMSOTf (90 μ L, 0,50 mmol). Amestecul s-a agitat la tc timp de 4,5 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat apoi in vid și s-a dizolvat în CH_2Cl_2 (5 mL). S-a adăugat NaOH 0,2 M apos (5 mL) și amestecul bifazic s-a agitat la temperatura camerei timp de 5 min. Amestecul s-a acidificat apoi cu HCl apoasă 1M (20 mL) și s-a diluat

cu CH₂Cl₂ (20 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da **33-4** ca un reziduu brut (76,1 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₃H₄₅N₄O₇: 609,3; găsit: 608,9.

Etapa 6: Obținerea Exemplului **33**: La o suspensie de acid **33-4** (43 mg, 0,072 mmol) și Intermediar **A9** (40,9 mg, 0,14 mmol) în MeCN (800 μL) s-a adăugat DIPEA (100 μL, 0,57 mmol), HATU (37 mg, 0,097 mmol) s-a adăugat la soluția rezultată, iar amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 15 ore. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu EtOAc (20 mL), HCl 0,2 M apos (10 mL) și soluție de sare (10 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (20 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut. Acest reziduu s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și s-a concentrat pe 2g de silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (15% până la 55% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu amorf, care a fost liofilizat din apă și MeCN obținându-se Exemplul **33** ca un solid amorf alb (29,6 mg). Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,07 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,4; găsit: 845,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,21 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,21-5,76 (m, 1H), 5,65 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,47-4,29 (m, 4H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,80-2,64 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,01-0,95 (m, 29H), 0,56 la 0,45 (m, 1H), 0,45-0,35 (m, 1H).

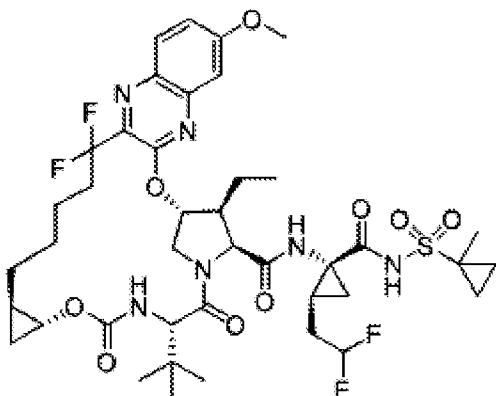
Exemplul 34. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-etilciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Exemplul 34

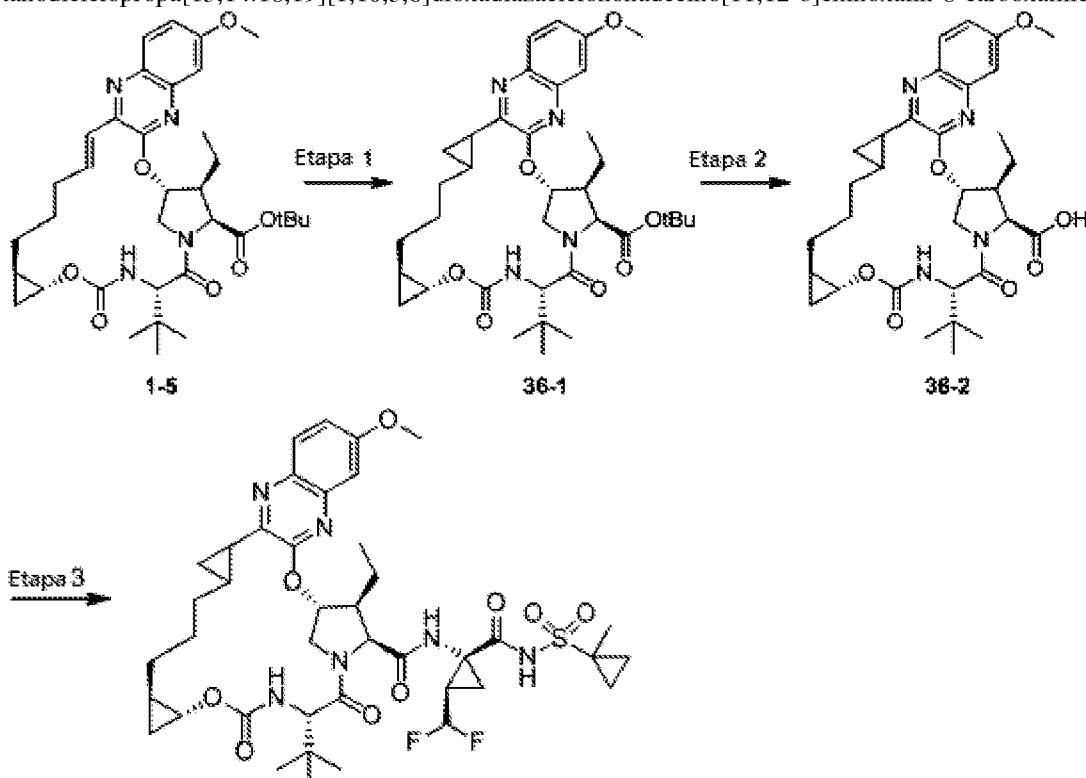
Exemplul **34** a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 17, substituind Intermediarul **A3** cu Intermediarul **A10** în Etapa 7. Exemplul **34** a fost izolat (5,7 mg) cu aproximativ 95% puritate. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,81 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,4; găsit: 833,25. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,027 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,32 (br s, 1H), 5,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,42-4,33 (m, 3H), 4,08 (dd, J = 11,6, 4,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,86-1,40 (m, 11H), 1,34-1,14 (m, 7H), 1,09 (s, 9H), 1,10-0,82 (m, 6H), 0,72 (m, 1H), 0,48 (m, 1H).

Exemplul 35. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

**Exemplul 35**

Exemplul 35 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 17, substituind Intermediarul **A8** cu Intermediarul **A10** în Etapa 7. Exemplul **35** a fost izolat (12,8 mg) cu aproximativ 90% puritate. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,78 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S: 883,4; găsit: 883,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,69 (br s, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,53 (br s, 1H), 5,91 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,84 (tt, *J*_{H-F} = 56 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,34 (ap d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 11,6, 4,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,82-1,58 (m, 7H), 1,54-1,40 (m, 5H), 1,36-1,18 (m, 6H), 1,09 (s, 9H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,49 (m, 1H).

Exemplul 36. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,21aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1a,3,4,5,6,9,10,17b,18,18a,19,20,21,21a-tetradecahidro-1H,8H-7,10-metanodicyclopropano[13,14:18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

**Exemplul 36**

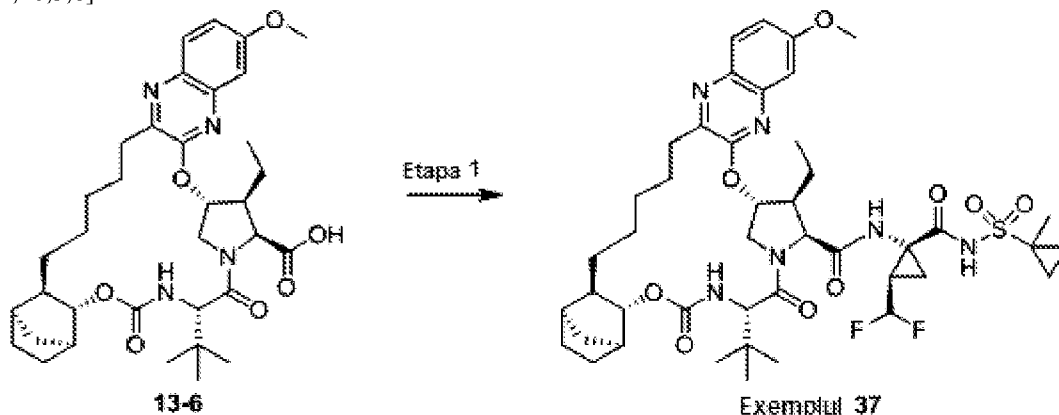
Etapa 1. Obținerea **36-1**: La o soluție de iodură de trimetilsulfoxoniu (72 mg, 0,32 mmol) în DMSO/THF (1:1, 2 mL) s-a adăugat hidură de sodiu (60%, 12 mg, 0,32 mmol) și s-a agitat la tc timp de 2 ore. Macrociul **1-5** (103 mg, 0,16 mmol) s-a adăugat prin picurare în THF (3 mL). Amestecul s-a încălzit la 65°C și s-a agitat timp de 16 ore. După răcire la tc, amestecul s-a diluat EtOAc/H₂O, s-a extras cu EtOAc, s-a uscat pe MgSO₄ anhidru și s-a concentrat in vid. Reziduul a fost

purificat prin cromatografie pe silicagel (0-25% EtOAc/hexan) pentru a da **36-1** (27 mg) sub forma unui reziduu. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; găsit: 651,52.

Etapa 2. Obținerea **36-2**: La o soluție de **36-1** (26 mg, 0,04 mmol) în DCM (1 mL) s-a adăugat TMSOTf (0,036 mL, 0,2 mmol) și s-a agitat la tc timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a pipetat în NaOH 1 N (2 mL) sub agitare. După 10 minute, amestecul s-a diluat cu DCM și s-a acidificat până la pH 3 cu HCl 1N apoasă. După extracția stratului apos cu DCM, straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO₄ și s-au concentrat in vid. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-10% acetat de etil/MeOH) pentru a da **36-2** (24 mg) ca un reziduu care s-a utilizat fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; găsit: 595,43.

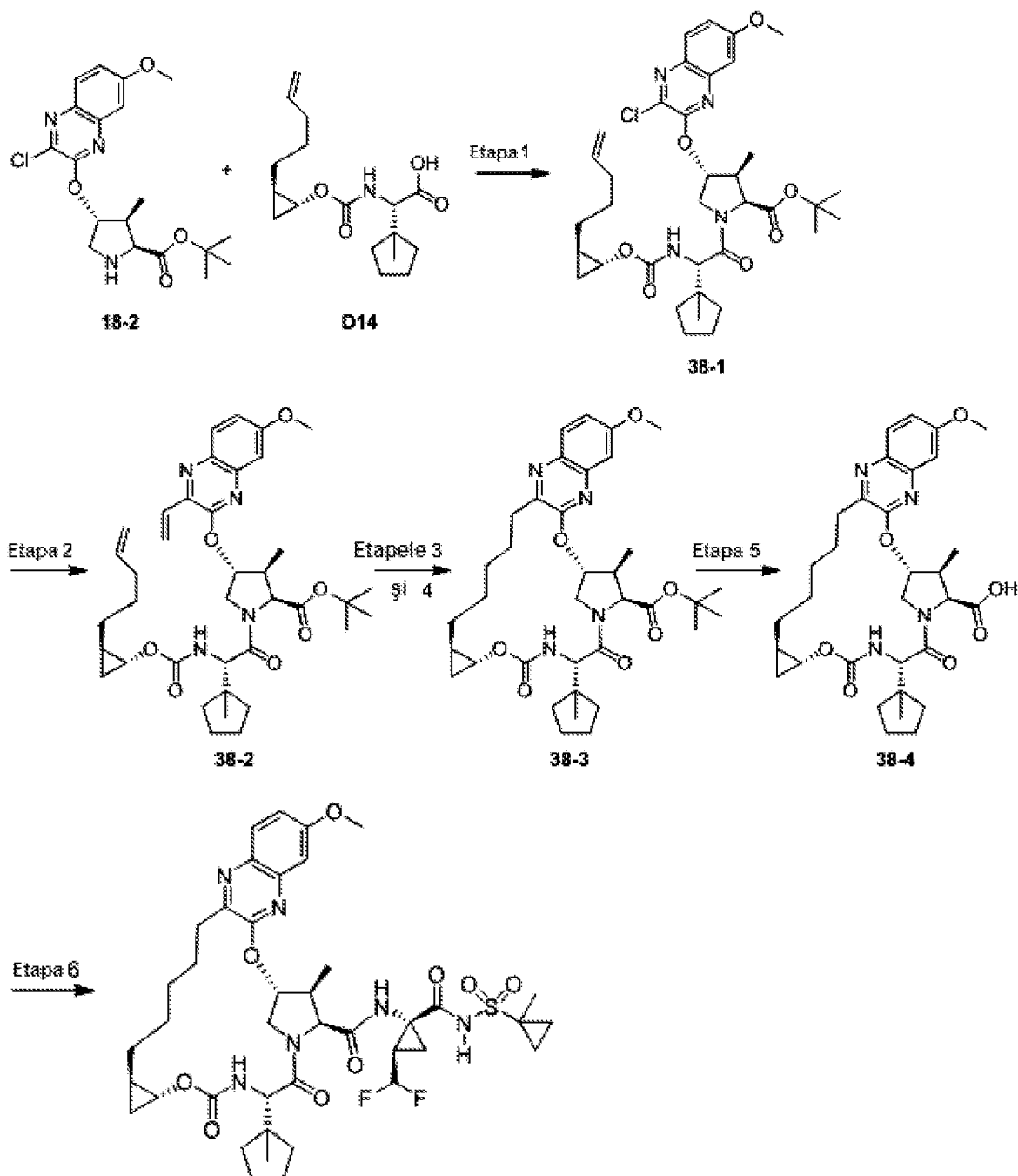
Etapa 3. Obținerea Exemplului **36**: La o soluție de **36-2** (24 mg, 0,041 mmol), Intermediar **A10** (16 mg, 0,053 mmol), TBTU (19 mg, 0,06 mmol) și DMAP (8 mg, 0,06 mmol) în DCM (2 mL) s-a adăugat DIPEA (0,021 mL, 0,12 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 16 ore. Intermediar **A10** (16 mg, 0,053 mmol), TBTU (19 mg, 0,06 mmol), DMAP (8 mg, 0,06 mmol) și DIPEA (0,021 mL, 0,12 mmol) s-a adăugat suplimentar și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu apă, diluat cu acetat de etil, spălat cu soluție saturată apoasă de NaHCO₃, soluție de sare, s-a uscat pe MgSO₄ anhidru și s-a concentrat in vid. Materialul brut a fost purificat prin CLPI cu fază inversă (Gemini, 45-85% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) și liofilizat pentru a obține Exemplul **36** (3 mg) sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,06 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,37; găsit: 845,43. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,72 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 5,60-5,82 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,26-4,22 (dd, J = 11,6, 4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,54-1,15 (m, 11H), 1,09 (s, 9H), 0,95-0,86 (m, 8H), 0,47 (m, 1H).

Exemplul 37. Obținerea (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-12-etil-17-metoxi-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-1,4:10,13-dimetanochinoxalino[2,3-c][1,10,3,6]benzodioxadiazacilononadecin-11-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea Exemplului **37**: La o soluție de **13-6** (76 mg, 0,12 mmol), Intermediar **A10** (44 mg, 0,14 mmol), HATU (55 mg, 0,14 mmol) și DMAP (21 mg, 0,18 mmol) în DMF (2 mL) s-a adăugat DIPEA (0,11 mL, 0,6 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 16 ore. Intermediar **A10** (44 mg, 0,14 mmol), HATU (55 mg, 0,14 mmol), DMAP (21 mg, 0,18 mmol), urmat de DIPEA (0,11 mL, 0,6 mmol) s-a adăugat suplimentar și amestecul de reacție s-a agitat la 40°C timp de 50 de ore. Amestecul de reacție s-a stins cu apă, s-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat cu soluție saturată apoasă de NaHCO₃, soluție de sare, s-a uscat pe MgSO₄ anhidru și s-a concentrat in vid. Materialul brut a fost purificat prin CLPI cu fază inversă (Gemini, 45-85% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) și liofilizat pentru a obține Exemplul **37** (30 mg) sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,44 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₄H₆₁F₂N₆O₉S: 887,42; găsit: 887,50. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,95-5,66 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,11 (br, 2H), 2,02-0,83 (m, 41H).

Exemplul 38. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-5-(1-metilciclopentil)-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Exemplu 38

Etapa 1. Obținerea **38-1**: Amina **18-2** (192 mg, 0,487 mmol) s-a tratat cu BEP (246 mg, 0,898 mmol), Intermediar **D14** (278 mg, 0,898 mmol), EtOAc (9 mL), NMP (1 mL) și DIPEA (0,42 mL, 2,4 mmol), apoi s-a încălzit la 50°C. După 1 oră, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil. Soluția organică s-a spălat succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și soluție de sare, apoi s-a uscat pe MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (15% până la 35% EtOAc/Hex) pentru a se obține amida **38-1** (264 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 68,34; găsit: 685,82.

Etapa 2. Obținerea **38-2**: Amida **38-1** (264 mg, 0,385 mmol) s-a tratat cu viniltrifluoroborat de potasiu (82 mg, 0,615 mmol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (33 mg, 0,041 mmol), EtOH (4,0 mL) și TEA (0,086 ml, 0,62 mmol), apoi s-a încălzit la reflux. După 55 min, amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc și s-a spălat cu H_2O și soluție de sare. Substanțele organice s-au uscat pe MgSO_4 anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (15% până la 30% EtOAc/Hex) pentru a obține

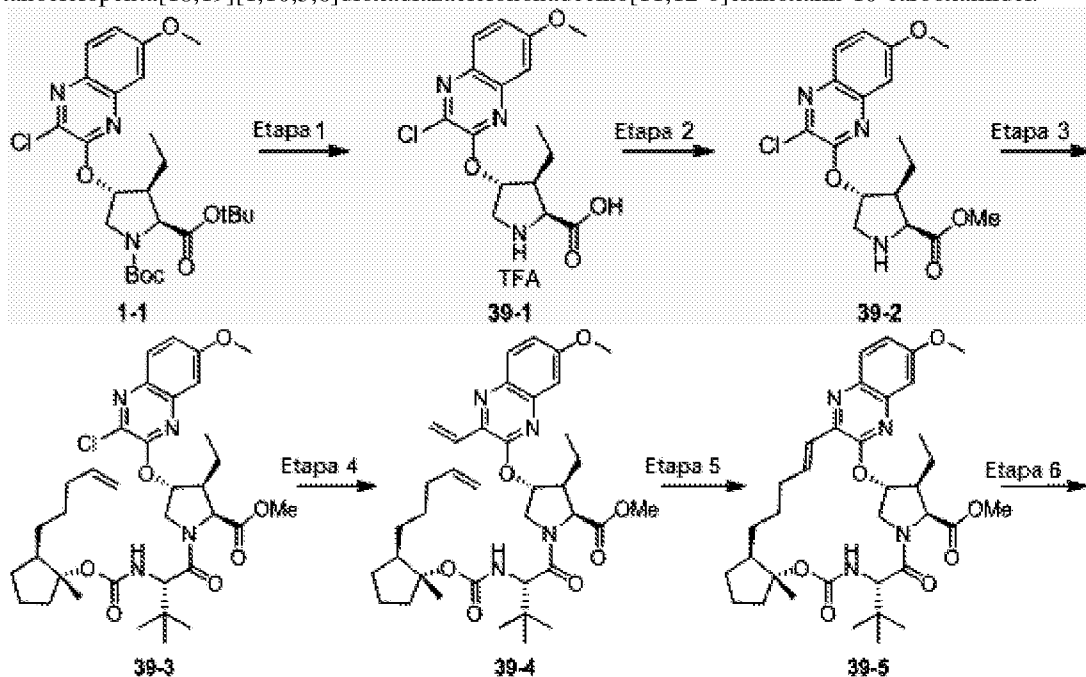
vinil chinoxalina **38-2** (168 mg). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calct pentru C₃₈H₅₃N₄O₇: 677,39; găsit: 677,38.

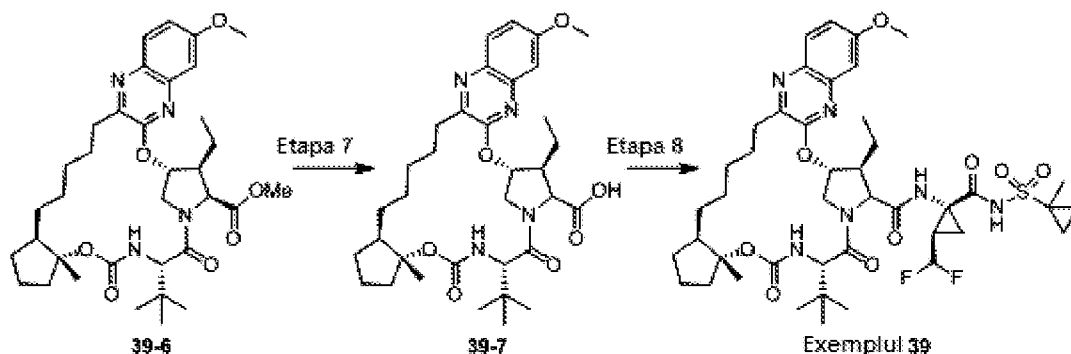
Etapele 3 și 4. Obținerea **38-3**: Vinil chinoxalina **38-2** (225 mg, 0,332 mmol) s-a suspendat în DCE (66 mL) și s-a tratat cu catalizator Zhan 1B (42 mg, 0,067 mmol, Strem). Suspensia s-a degazat cu barbotarea N₂ timp de 28 min, apoi s-a încălzit la reflux timp de 90 min. Amestecul de reacție s-a filtrat apoi pe Celită și s-a concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (15% până la 30% EtOAc/Hex) pentru a produce macrociclul dorit (168 mg; CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₄₉N₄O₇: 649,36; găsit: 649,33). Macrociclul s-a dizolvat în EtOH (25 mL) și EtOAc (5 mL) și s-a tratat cu Pd/C (10% de masă Pd, 95 mg). Hidrogenul dintr-un balon s-a barbotat prin suspensie timp de 1 min, amestecul de reacție s-a agitat într-o atmosferă de H₂ timp de încă 1,5 ore. După terminare, amestecul de reacție s-a filtrat pe Celită și s-a concentrat în vid pentru a obține macrociclul dorit **38-3** care a fost utilizat mai departe fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; găsit: 651,42.

Etapa 5. Obținerea **38-4**: **38-3** nepurificat din etapa anterioară s-a dizolvat în DCM (10 mL) și s-a tratat cu TMSOTf (0,23 mL, 1,3 mmol). După agitare la tc timp de 1 oră și 15 min, amestecul de reacție s-a concentrat în vid. Reziduul s-a redizolvat în DCM și s-a pipetat în 1M soluție apoasă de NaOH. Amestecul s-a agitat timp de 1 min, apoi s-a acidificat până la pH~1-2 cu 10% HCl apoasă. Stratul apos s-a extras de trei ori cu DCM și substanțele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0% până la 20% MeOH/EtOAc) pentru a se obține acidul carboxilic **38-4** (131 mg). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calct pentru C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; găsit: 595,29.

Etapa 6. Obținerea Exemplului **38**: Acidul carboxilic **38-4** (131 mg, 0,220 mmol) și Intermediarul **A10** (81 mg, 0,264 mmol) s-au tratat cu TBTU (85 mg, 0,264 mmol), DMAP (32 mg, 0,264 mmol), DCM (2,6 mL) și DIPEA (0,38 mL, 2,2 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 14 ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin CLPÎ pentru a obține Exemplul **38** (74 mg) cu aproximativ 90% puritate sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,93 min. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calct pentru C₄₁H₅₃F₂N₆O₉S: 845,37; găsit: 845,57. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,81 (td, *J* = 55,9, 6,6 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 11,9 Hz, 3,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85-1,41 (m, 21H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,48 (m, 1H).

Exemplul 39. Obținerea (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoi]ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.





Etapa 1. Obținerea **39-1**: Eter chinoxalinic **1-1** (588,7 mg, 1,159 mmol) s-a dizolvat în TFA (5 mL). Soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. TFA s-a îndepărtat în vid pentru a obține sarea TFA a **39-1** (631,2 mg) ca o pulbere incoloră. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₁₆H₁₉ClN₃O₄: 352,1; găsit: 352,1.

Etapa 2. Obținerea **39-2**: Sarea TFA a **39-1** (631,2 mg, 1,159 mmol) s-a dizolvat în CH₂Cl₂/MeOH (3 mL/3 mL). La soluție s-a adăugat o soluție de TMSCHN₂ (2 M hexan, 3 mL, 5,177 mmol) la tc. Soluția s-a agitat timp de 30 minute pentru a produce o suspensie care s-a filtrat printr-o palmie de sticlă fritată pentru îndepărtarea solidelor. Filtratul s-a concentrat în vid pentru a da un reziduu care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (100% acetat de etil) pentru a produce esterul metilic **39-2** (213,0 mg) sub formă de cristale incolore. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₁₇H₂₁ClN₃O₄: 366,1; găsit: 366,1.

Etapa 3. Obținerea **39-3**: Intermediarul **D7** (191,2 mg, 0,587 mmol) și esterul metilic **39-2** (414,1 mg, 1,132 mmol) s-au tratat cu HATU (860,0 mg, 2,264 mmol) și DIPEA (0,59 mL, 3,396 mmol) în DMF (8 mL) la tc timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu H₂O (50 mL) și s-a extras cu EtOAc (50 mL de trei ori). Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție de sare (50 mL) și s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru. După îndepărtarea agentului de uscare prin filtrare, solventul a fost îndepărtat în vid. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (20% acetat de etil în hexan) pentru a obține amida dorită **39-3** (573,9 mg) ca un ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+Na]⁺ calct pentru C₃₃H₄₉ClN₄NaO₇: 695,3; găsit: 695,3.

Etapa 4. Obținerea **39-4**: Amida **39-3** (573,9 mg, 0,8524 mmol), trifluorovinilborat de potasiu (171,3 mg, 1,279 mmol) și PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (62,4 mg, 0,085 mmol) s-au tratat cu Et₃N (0,18 mL, 1,279 mmol) în EtOH (8 mL) în atmosferă de azot și s-au refluxat ușor timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a diluat cu PhMe (30 mL) și solventul s-a înlăturat în vid. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (20% acetat de etil în hexan) pentru a obține vinilchinoxalina dorită **39-4** (542,0 mg, 0,8152 mmol) sub forma unei spume de culoare portocalie. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₇H₅₂N₄NaO₇: 687,4; găsit: 687,3.

Etapa 5. Obținerea **39-5**: Vinil chinoxalina **39-4** (542,0 mg, 0,8152 mmol) s-a tratat cu catalizator Zhan 1b (59,8 mg, 0,08 mmol, Strem) în DCE (41 mL). Amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 1 oră. Catalizator 1b Zhan suplimentar (59,8 mg, 0,08 mmol, Strem) s-a adăugat și amestecul s-a încălzit la 80°C timp de încă 30 min. Solventul s-a îndepărtat în vid și reziduu s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (20% acetat de etil în hexan) pentru a produce macrociclul **39-5** (401,0 mg, 0,6297 mmol) ca un ulei portocaliu. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,4; găsit: 637,3.

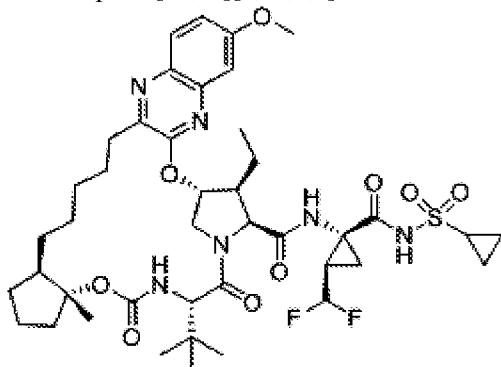
Etapa 6. Obținerea **39-6**: Macrociclul **39-5** (401,0 mg, 0,6297 mmol) a fost preluat în 1,4-dioxan (15 mL) și tratat cu Pd/C (10% de masă Pd, 200,0 mg) și MgO (200,0 mg) agitat într-o atmosferă de hidrogen. Amestecul s-a agitat la tc timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a filtrat prin Celită (5 g), folosind EtOAc (80 mL). Solventul s-a îndepărtat în vid pentru a obține macrociclul **39-6** (425,3 mg) sub formă de ulei portocaliu pal. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,4; găsit: 639,3.

Etapa 7. Obținerea **39-7**: Macrociclul **39-6** (74,8 mg, 0,110 mmol) a fost tratat cu soluție apoasă de LiOH 2 M (1,6 mL, 3,15 mmol) în MeOH/TF (4 mL/4 mL) la tc timp de 8 ore, la 50°C timp de 2 ore și apoi la 60°C timp de 3 ore. Amestecul a fost răcit la 0°C folosind baie de apă cu gheață. La amestec s-a adăugat soluție de sare (30 mL). Amestecul s-a extras cu CH₂Cl₂ (30 mL de trei ori). Stratul organic s-a spălat cu soluție de sare (30 mL) și s-a uscat pe Na₂SO₄ anhidru. După îndepărtarea agentului de uscare prin filtrare, solventul a fost îndepărtat în vid pentru a obține acidul carboxilic **39-7** (370,6 mg, 0,5932 mmol) ca un ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,4; găsit: 625,3.

Etapa 8. Obținerea Exemplului **39**: Acidul carboxilic **39-7** (100,0 mg, 0,1601 mmol) și Intermediarul **A10** (73,2 mg, 0,2401 mmol) s-au tratat cu HATU (91,3 mg, 0,2401 mmol) și DIPEA (0,14 mL, 0,8005 mmol) în DMF (3 mL) la tc timp de 5 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu H₂O (30 mL) și s-a extras cu EtOAc (30 mL de trei ori). Stratul organic s-a spălat cu soluție de sare (30 mL) și s-a uscat pe Na₂SO₄ anhidru. După îndepărtarea agentului de uscare prin filtrare, solventul a fost îndepărtat în vid. Reziduu a

fost purificat prin cromatografie pe silicagel (25 până la 100% acetat de etil în hexan). Frațiile care conțin produsul dorit s-au concentrat în vid și reziduul s-a purificat în continuare prin cromatografie în coloană cu fluide supercritice (DAICEL Chiralpac IC 10x250 mm, 18,9 mL/min, 35% MeOH, 15 atm, 40°C) pentru a obține Exemplul 39 (80,5 mg, 0,0920 mmol, 57%) ca o pulbere incoloră. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,35 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₃H₆₁F₂N₆O₉S: 875,4; găsit: 875,4. 1H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,74-6,30 (m, 3H), 4,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 4,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,61 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,16-3,30 (m, 1H), 2,50-2,77 (m, 2H), 2,20-0,60 (m, 21H), 1,35 (s, 3H) 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

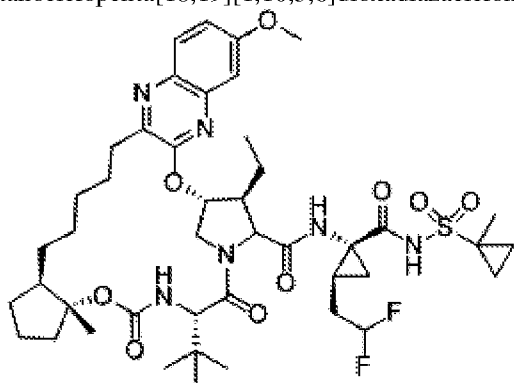
Exemplul 40. Obținerea (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoi]-2-(difluorometil)ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.



Exemplul 40

Exemplul 40 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 39, substituind Intermediarul A9 cu Intermediarul A10 în Etapa 8. Exemplul 40 a fost izolat (70,9 mg) cu aproximativ 92% puritate. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,24 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 861,4; găsit: 861,4. 1H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,60-6,10 (m, 3H), 4,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,2 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,03 -4,10 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,12-3,28 (m, 1H), 2,89-3,05 (m, 1H), 2,50-2,76 (m, 2H), 2,30-0,80 (m, 19H), 1,36 (s, 3H) 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

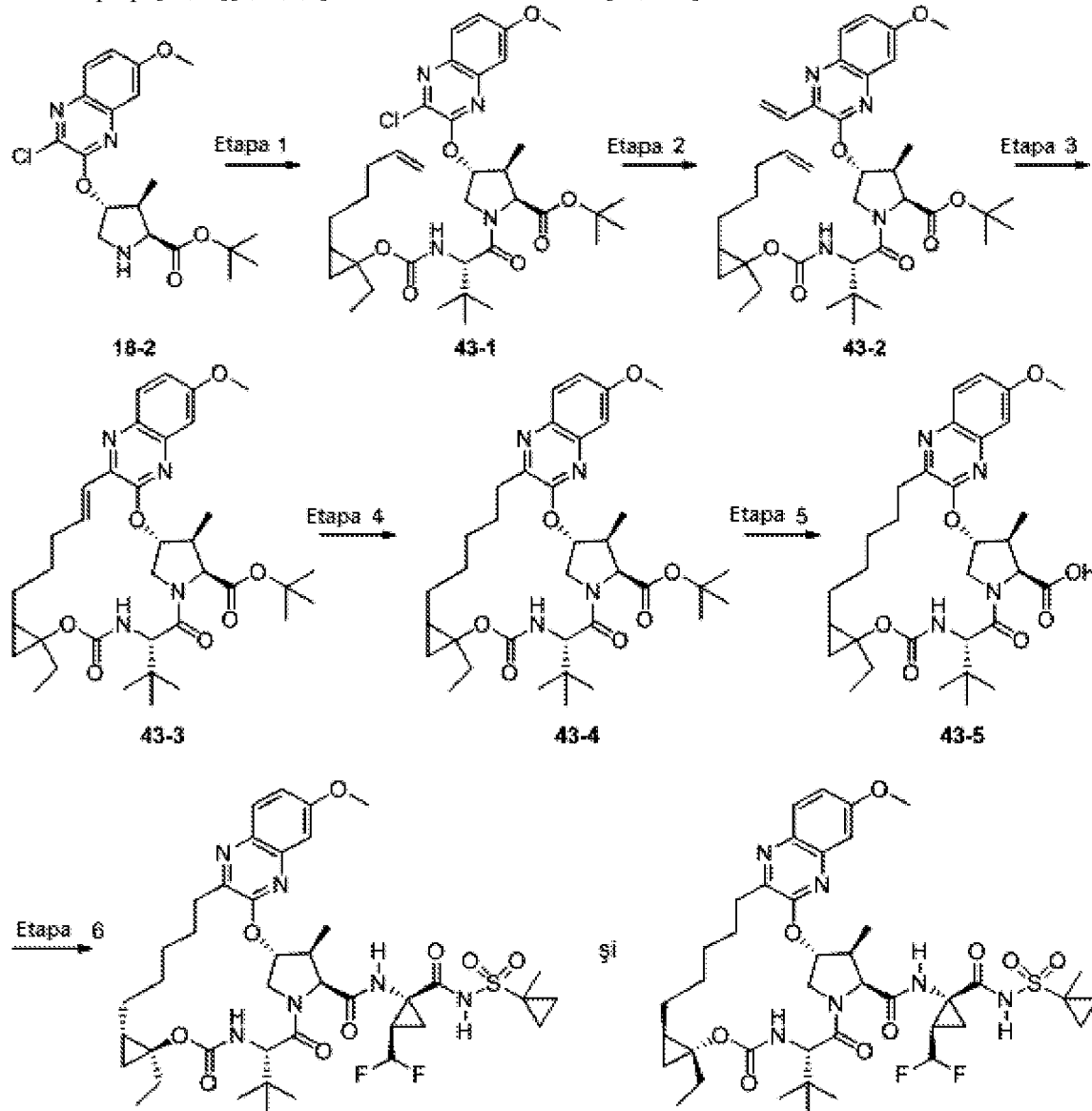
Exemplul 41. Obținerea (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terț-butil-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoi]ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.



Exemplul 41

Exemplul 41 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 39, substituind Intermediarul A8 cu Intermediarul A10 în Etapa 8. Exemplul 41 a fost izolat (4,3 mg) cu aproximativ 92% puritate. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,36 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 889,4; găsit: 889,5. 1H RMN (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 7,83 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,19-7,30 (m, 1H), 5,74-6,30 (m, 3H), 4,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 12,0, 9,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,10 -3,26 (m, 1H), 2,56-2,80 (m, 2H), 2,30-0,80 (m, 25H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H).

Exemplul 42 și **Exemplul 43**. Obținerea (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-1a-etil-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei și (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-1a-etil-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei

**Exemplul 42****Exemplul 43**

Etapa 1. Obținerea **43-1**: La o soluție de amestec de Intermediar **D15** (281 mg, 0,81 mmol) și Intermediar **18-2** (290 mg, 0,74 mmol) în MeCN (3,7 mL) s-a adăugat HATU (308 mg, 0,81 mmol) urmat de DIPEA (640 μ L, 3,68 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 17 ore, amestecul de reacție a fost concentrat in vid, iar reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% acetat de etil/hexan) pentru a se obține **43-1** (121 mg, 1:1 amestec diastereomeric) ca un ulei incolor. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,3; găsit: 687,5.

Etapa 2. Obținerea **43-2**: La o soluție de amestec diastereozomeric **43-1** (121 mg, 176 μ mol), TEA (38 μ L, 264 μ mol) și viniltrifluoroborat de potasiu (35,4 mg, 264 μ mol) în EtOH (0,88 mL) s-a adăugat PdCl₂(dppf) (14,4 mg, 17,6 μ mol). Amestecul de reacție a fost degazat cu argon timp de 10 minute și încălzit la 78°C. După 25 de minute, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la tc și s-a concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% acetat de etil/hexan) pentru a da

43-2 (105 mg, 1:1 amestec diastereomeric) ca un ulei galben. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,4; găsit: 679,5.

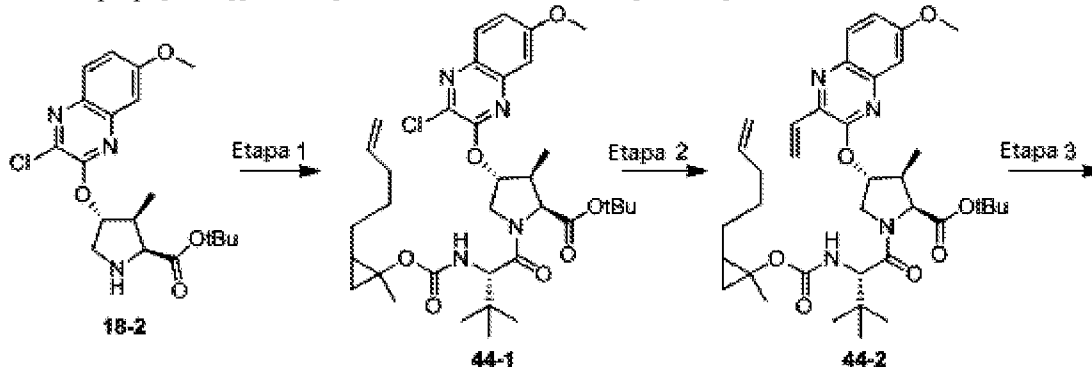
Etapa 3. Obținerea **43-3**: La o soluție de amestec diastereoizomeric **43-2** (105 mg, 155 μmol) în DCE (31 mL) s-a adăugat catalizator Zhan 1B (11,3 mg, 15,5 μmol, Strem) și amestecul de reacție a fost degazat timp de 10 minute cu argon. Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la 100°C. După 15 minute, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la tc și s-a concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% acetat de etil/hexan) pentru a da **43-3** (52,3 mg, 1:1 amestec diastereomeric) ca un ulei galben deschis. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; găsit: 651,5.

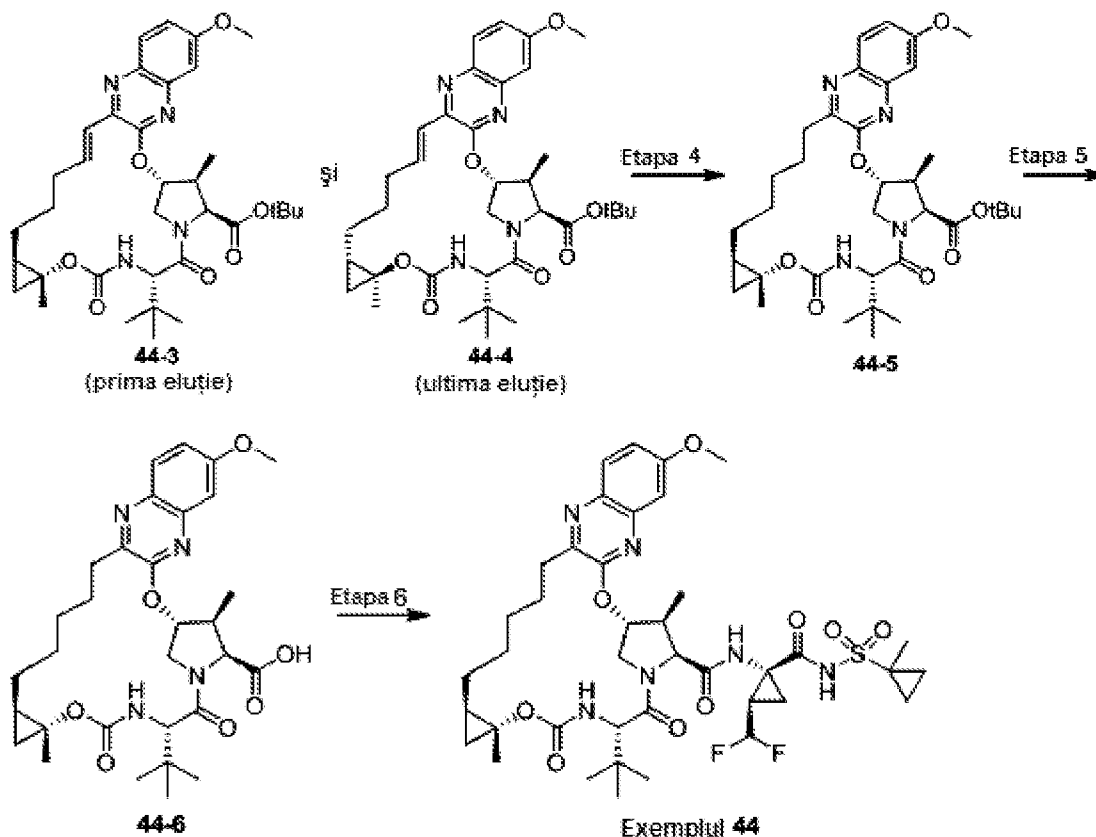
Etapa 4. Obținerea **43-4**: La o soluție de amestec diastereoizomeric **43-3** (52 mg, 80 μmol) în etanol (0,4 mL) s-a adăugat Pd/C (10% de masă Pd, 9 mg, 8 μmol) la tc în atmosferă de argon. Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul de reacție s-a agitat viguros la temperatura camerei. După 45 min, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (1 mL) și s-a filtrat printr-un strat de Celită cu spălări cu acetat de etil (3 x 1 mL). Filtratul s-a concentrat in vid pentru a obține **43-4** (49 mg, 1:1 amestec diastereomeric), care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₂N₄O₇: 653,4; găsit: 653,6.

Etapa 5. Obținerea **43-5**: La o soluție de amestec diastereoizomeric **43-4** (49 mg, 67 μmol) în DCM (0,5 mL) s-a adăugat TMSOTf (60 μL, 0,34 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 3 ore, amestecul de reacție s-a adăugat încet la o soluție apoasă de NaOH 0,25 N (pre-răcită la 0°C, 1 mL). Amestecul rezultat s-a diluat cu 1 N soluție apoasă de HCl (5 mL) și s-a extras cu DCM (3 x 5 mL). Extractele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat pentru a se obține **43-5** (71 mg, 1:1 amestec diastereomeric) ca un solid maro, care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₂H₄₅N₄O₇: 597,3; găsit: 597,5.

Etapa 6. Obținerea Exemplelor **42** și **43**: La o soluție de amestec diastereoizomeric **43-5** (71 mg, ~67 μmol) și Intermediar **A10** (54 mg, 178 μmol) în MeCN (1,00 mL) s-a adăugat HATU (69 mg, 178 μmol) urmat de DIPEA (155 μL, 0,89 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 1 oră, amestecul de reacție s-a concentrat in vid, iar reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% acetat de etil/hexan). Frațiunile conținând produsul dorit s-au combinat și repurificat prin CLPÎ preparativă (coloană Gemini 5u C18 110A, 50-100% MeCN / H₂O, 0,1% acid trifluoracetic modificator) și s-au liofilizat pentru a obține Exemplul **42** (10 mg) și Exemplul **43** (10 mg) sub formă de pulberi de culoare nu chiar albă. Exemplul **42**: Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,04 min. [M+H]⁺ calct pentru C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; găsit: 847,6. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,70 (td, J = 55,8, 6,4 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,44 (br s, 1H), 4,55-4,42 (m, 1H), 4,20-4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 4H), 1,80-1,53 (m, 5H), 1,50 (br s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40-1,31 (m, 1H), 1,33-1,09 (m, 5H), 1,06 (s, 9H), 1,05-0,95 (m, 6H), 0,92-0,73 (m, 3H). Exemplul **43**: Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,17 min. [M+H]⁺ calct pentru C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; găsit: 847,6. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,03 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 5,68 (td, J_{H-F} = 55,5, 6,7 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,08 (dd, J = 12,1, 4,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 5H), 1,44 (br s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,34-1,02 (m, 8H), 1,00 (s, 9H), 0,99-0,89 (m, 5H), 0,85-0,74 (m, 3H).

Exemplul 44. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-1a,9-dimetil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropan[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.





Exemplul 44

Etapa 1. Obținerea **44-1**: HATU (544 mg, 1,43 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,83 mL, 4,76 mmol) s-au adăugat la un amestec de **18-2** (429 mg, 1,09 mmol) și un amestec de Intermediar **D6** (395 mg, 1,33 mmol) în 12 mL de acetonitril în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul rezultat s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-30% acetat de etil în hexan) pentru a produce **44-1** (545 mg; 1:1 amestec de diastereomeri) ca un solid alb. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₅₀ClN₄O₇: 673,33; găsit: 673,47.

Etapa 2. Obținerea **44-2**: Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (74 mg, 0,091 mmol, Strem) s-a adăugat la un amestec deoxigenat de **44-1** (542 mg, 0,805 mmol), viniltrifluoroborat de potasiu (168 mg, 1,25 mmol) și trietilamină (0,170 mL, 1,21 mmol) în 9 mL de EtOH la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a încălzit la 78°C în argon timp de 75 minute. După răcire la temperatura camerei, 6 mL de toluen s-a adăugat și amestecul de reacție s-a concentrat in vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-35% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **44-2** (438 mg; 1:1 amestec de diastereomeri) ca o peliculă galbenă. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,38; găsit: 665,55.

Etapa 3. Obținerea **44-3** și **44-4**: Un amestec diastereomeric **44-2** (437 mg, 0,658 mmol) și catalizator Zhan 1B (81 mg, 0,072 mmol, Strem) în 131 mL de DCE s-au deoxigenat în argon timp de 25 minute. Amestecul s-a încălzit apoi la 95°C timp de 50 minute. S-a adăugat o cantitate suplimentară de 7 mg de catalizator Zhan 1B și amestecul de reacție s-a încălzit la 95°C timp de 10 minute. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a concentrat in vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-40% acetat de etil în hexan) pentru a produce diastereomerii izolați **44-3** (143 mg, componentul primei eluții) ca o peliculă galben deschisă și **44-4** (118 mg, componentul ultimei eluții) ca un solid galben deschis. Prima eluție a **44-3**: CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,35; găsit: 637,45. Ultima eluție a **44-4**: CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,35; găsit: 637,59.

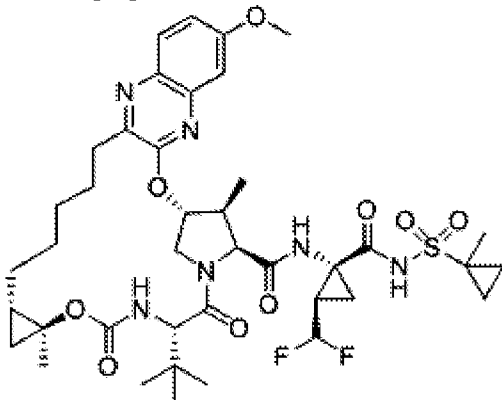
Etapa 4. Obținerea **44-5**: Paladiu pe carbon (10% de masă Pd, 48 mg, 0,045 mmol) s-a adăugat la o soluție de **44-3** (143 mg, 0,225 mmol) în 6 mL de etanol. Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul de reacție s-a agitat timp de 90 minute. Amestecul de reacție s-a filtrat pe Celită și s-a spălat cu acetat de etil. Filtratul s-a concentrat in vid pentru a se obține **44-5** (130 mg) sub formă de peliculă solidă brună, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,37; găsit: 639,53.

Etapa 5. Obținerea **44-6**: TMSOTf (0,53 mL, 2,91 mmol) s-a adăugat prin picurare la o soluție de **44-5** (130 mg, 1,27 mmol) în 3,8 mL de diclorometan în atmosferă de argon la temperatura camerei. După o oră, 0,22 mL suplimentare de TMSOTf s-au adăugat. După încă o oră, 0,20 mL de TMSOTf s-au adăugat. După

40 minute, s-au adăugat 0,25 mL de TMSOTf. După o oră, amestecul de reacție s-a preluat în 10 mL de diclormetan și s-a stins prin adăugarea a 20 mL de HCl 1 N apoasă cu agitare. Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras cu diclormetan (3 x 30 mL). Substanțele organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a se obține **44-6** (113 mg) ca un solid alb murdar, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₁H₄₃N₄O₇: 583,31; găsit: 583,45.

Etapa 6. Obținerea Exemplului **44**: HATU (53 mg, 0,139 mmol) și DIPEA (0,080 mL, 0,459 mmol) s-au adăugat la un amestec de **44-6** (51 mg, 0,088 mmol) și Intermediar **A10** (49 mg, 0,161 mmol) în 1,5 mL de MeCN în argon. După agitare peste noapte, s-au adăugat încă 13 mg de Intermediar **A10**. După o oră, amestecul de reacție s-a preluat în 15 mL de acetat de etil și s-a turnat în 20 mL de 1 N HCl apoasă. Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras de trei ori cu acetat de etil. Substanțele organice combinate s-au spălat cu apă și soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-40% acetat de etil în hexan) pentru a se obține Exemplul **44** (41 mg) ca un solid alb murdar. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,86 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,36; găsit: 833,51. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,79 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,81 (td, JH-F = 56 Hz, J = 6,4 Hz, 1H), 5,73-5,70 (m, 1H), 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 3H), 1,58-1,44 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,43-1,36 (m, 1H), 1,12-1,02 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,07 (d, J = 4 Hz, 3H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0,92-0,84 (m, 3H), 0,16-0,11 (m, 1H).

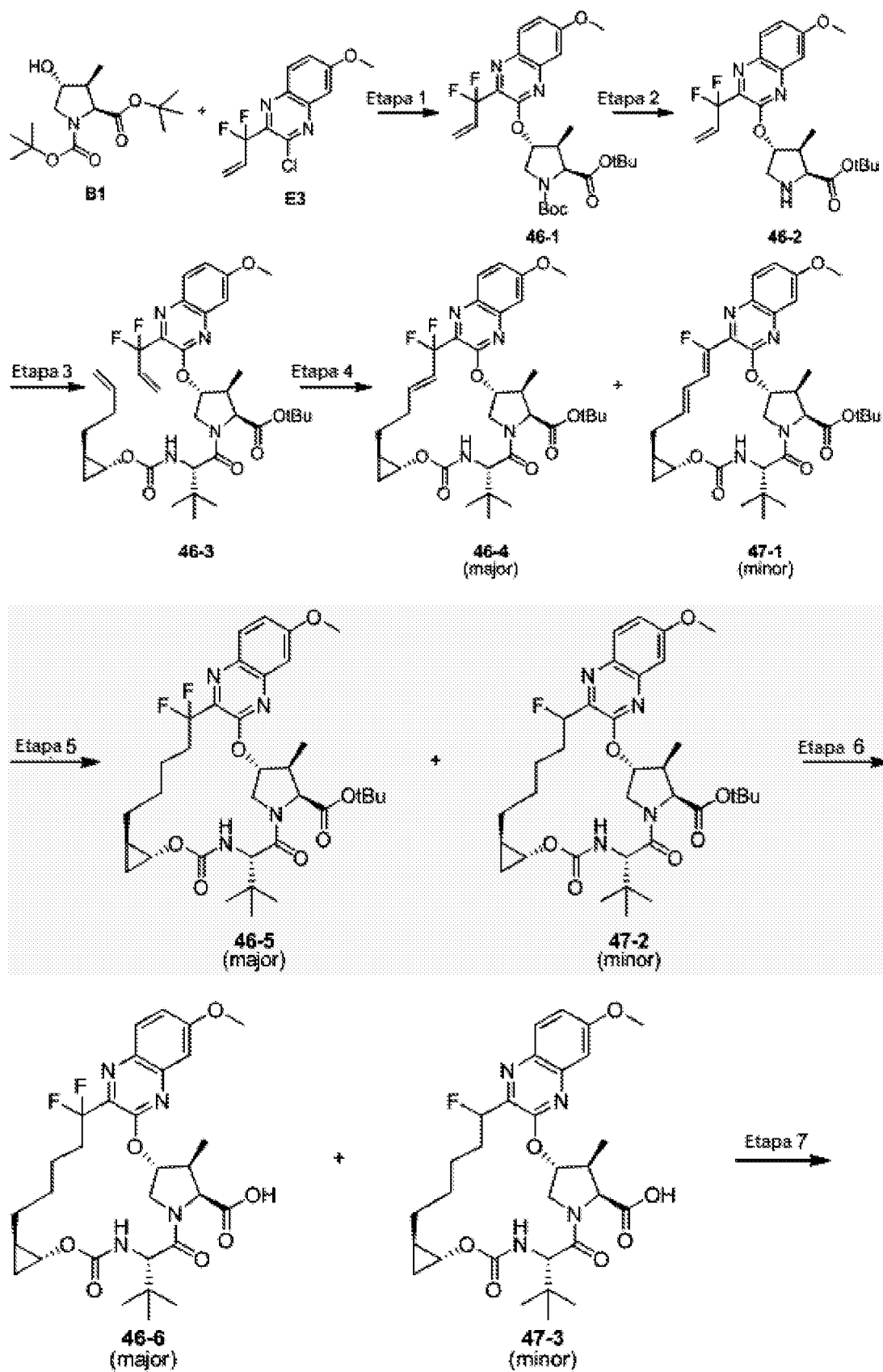
Exemplul 45. Obținerea (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-metoxi-1a,9-dimetil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

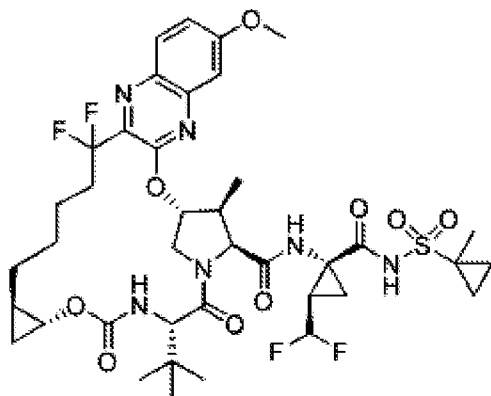


Exemplul 45

Exemplul **45** a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 44, substituind ultima eluție a 44-4 cu prima eluție a **44-3** în etapa 4. Exemplul **45** a fost izolat (23 mg) ca un solid alb murdar. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,92 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,36; găsit: 833,54. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,78 (td, JH-F = 61 Hz, J = 6 Hz, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 4,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 7H), 1,51 (s, 3H), 1,47-1,36 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,18-1,06 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,07 (m, 3H), 1,00-0,80 (m, 4H), 0,10-0,04 (m, 1H).

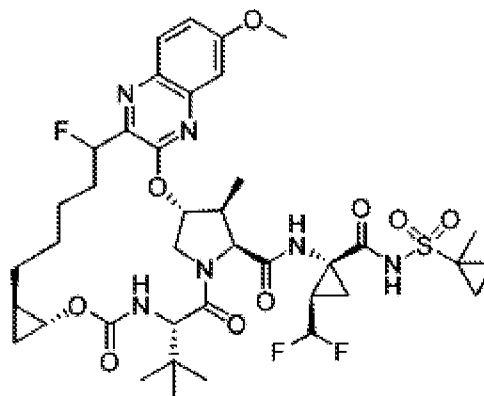
Exemplul 46 și 47. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei și (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-18-fluoro-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.





Exemplul 46

și



Exemplul 47

Etapa 1. Obținerea **46-1**: Un amestec de Intermediar **B1** (627 mg, 2,08 mmol), Intermediar **E3** (548 mg, 1,91 mmol) și carbonat de cesiu (744 mg, 2,28 mmol) în 7 mL de DMF s-a agitat la 85°C în argon timp de 36 de ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a turnat în 30 mL de apă și faza apoasă s-a extras cu acetat de etil (3 x 30 mL). Substanțele organice combinate s-au spălat cu apă, soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-30% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **46-1** (891 mg) ca un solid alb. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₂₇H₃₆F₂N₃O₆: 536,25; găsit: 536,35.

Etapa 2. Obținerea **46-2**: Eter chinoxalinic **46-1** (478 mg, 0,893 mmol) s-a dizolvat în 4,2 mL de acetat de terț-butil și 1,1 mL de diclorometan la temperatura camerei. MeSO₃H (0,30 mL, 4,67 mmol) s-a adăugat prin picurare și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a transferat într-un amestec agitat de EtOAc (20 mL) și soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (30 mL). Fazele s-au separat, și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (2 x 20 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat in vid pentru a obține amina **46-2** ca o peliculă solidă galbenă (346 mg). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₂₂H₂₈F₂N₃O₄: 436,20; găsit: 436,29.

Etapa 3. Obținerea **46-3**: HATU (396 mg, 1,04 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,57 mL, 3,29 mmol) s-au adăugat la un amestec de **46-2** (345 mg, 0,793 mmol) și Intermediar **D11** (260 mg, 0,965 mmol) în 9 mL de acetonitril în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-40% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **46-3** (545 mg) ca o peliculă solidă transparentă. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₄₉F₂N₄O₇: 687,35; găsit: 687,57.

Etapa 4. Obținerea **46-4**: Un amestec de **46-3** (480 mg, 0,699 mmol) și catalizator Zhan 1B (61 mg, 0,083 mmol, Strem) în 140 mL de DCE s-a deoxigenat cu argon timp de 18 minute. Amestecul s-a încălzit apoi la 95°C timp de 70 minute. S-a adăugat o cantitate suplimentară de 20 mg de catalizator Zhan 1B și amestecul s-a agitat la 95°C timp de o oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost concentrat in vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-35% acetat de etil în hexan) pentru a se obține un amestec inseparabil de **46-4** (major), și aproximativ 15% de **47-1** (minor; 233 mg în total) ca un solid alb murdar. Componentul major **46-4**: CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₄H₄₅F₂N₄O₇: 665,38; găsit: 665,50. Componentul minor **47-1**: CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₄H₄₄FN₄O₇: 639,31; găsit: 639,49.

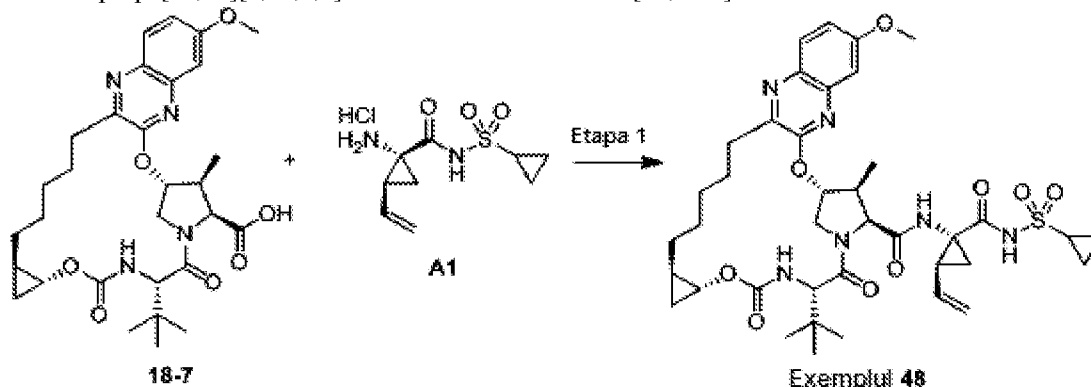
Etapa 5. Obținerea amestecului de **46-5** și **47-2**: Paladiu pe carbon (10% de masă Pd, 70 mg, 0,066 mmol) s-a adăugat la o soluție de amestec de **46-4** și **47-1** (232 mg, 0,353 mmol) din etapa anterioară, în 9 mL de etanol. Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul s-a agitat timp de 7 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celită, apoi spălat cu etanol. Filtratul a fost concentrat in vid pentru a se obține un amestec de **46-5** (major) și **47-2** (minor; 216 mg în total) ca un solid alb murdar, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. Componentul major **46-5**: CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₄H₄₇F₂N₄O₇: 661,33; găsit: 661,52. Componentul minor **47-2**: CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₄H₄₈FN₄O₇: 643,34; găsit: 643,57.

Etapa 6. Obținerea amestecului de **46-6** și **47-3**: TMSOTf (0,35 mL, 1,90 mmol) s-a adăugat prin picurare la o soluție de un amestec de **46-5** și **47-2** (215 mg, 0,326 mmol) din etapa anterioară în 6,5 mL de diclorometan în argon la temperatura camerei. După 1 oră s-au adăugat 0,18 mL suplimentare de TMSOTf. După încă o oră s-au adăugat 0,30 mL de TMSOTf. După 2 ore s-au adăugat 0,18 mL de TMSOTf. După 1 oră s-au adăugat 0,18 mL suplimentare de TMSOTf. După 45 minute, amestecul de reacție a fost preluat în 25 mL de diclorometan și stins prin adăugarea a 30 mL de HCl 1 N apoasă sub agitare. Stratul apos s-a extras cu diclorometan (3 x 40 mL). Substanțele organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat in vid pentru a se obține un amestec inseparabil de **46-6**

(major) și **47-3** (minor; 187 mg în total), care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare. Componentul major **46-6**: CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₀H₃₉F₂N₄O₇: 605,27; găsit: 605,44. Componentul minor **47-3**: CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₀H₃₉FN₄O₇: 587,28; găsit: 587,38.

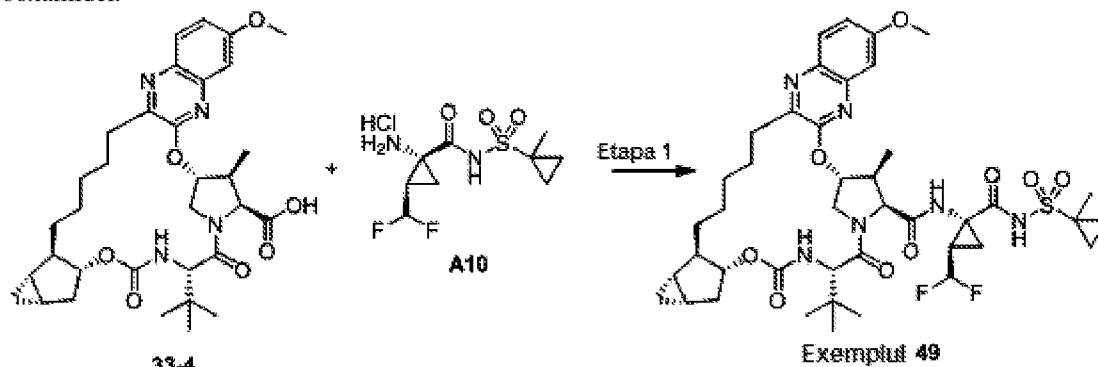
Etapa 7. Obținerea Exemplului **46** și Exemplului **47**: HATU (160 mg, 0,421 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,25 mL, 1,44 mmol) s-au adăugat la un amestec de **46-6** și **47-3** (150 mg, 0,248 mmol) din etapa precedentă și Intermediar A10 (150 mg, 0,496 mmol) în 6,5 mL de acetonitril în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție s-a preluat în 30 mL de acetat de etil și s-a turnat în 30 mL de HCl 1N apoasă. Stratul apos s-a extras de trei ori cu acetat de etil. Substanțele organice combinate s-au spălat cu apă și soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Reziduu rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-50% acetat de etil în hexan) și CLPÎ preparativă cu fază inversă (50-100% acetonitril în apă, cu soluție tampon de 0,1% de acid trifluoracetic) pentru a se obține sarea acidului trifluoracetic din Exemplul **46** (107 mg) sub forma unui solid galben deschis și sarea acidului trifluoracetic a 1:1 amestecului de diastereomeri din Exemplul **47** (12 mg) ca un solid galben deschis. Exemplul **46**: Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,60 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₁F₄N₆O₉S: 855,33; găsit: 855,63. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,78 (td, JH-F = 66 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,68-5,66 (m, 1H), 4,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22-4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,72-3,66 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,64-2,48 (m, 1H), 2,11-1,94 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 3H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,49-1,44 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,11-1,04 (m, 4H), 1,09 (s, 9H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,78-0,66 (m, 1H), 0,54-0,46 (m, 1H). Exemplul **47** (1:1 amestec de diastereomeri): Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,45 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₂F₃N₆O₉S: 837,34; găsit: 837,63. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,13 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,99-5,43 (m, 1H), 5,79 (td, JH-F = 55 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,53-5,50 (m, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22-4,13 (dd, J = 12,4, 4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83-3,79 (m, 1H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,88-1,69 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,14-1,04 (m, 4H), 1,10 (s, 9H), 1,02-0,86 (m, 4H), 0,74-0,64 (m, 1H), 0,58-0,48 (m, 1H).

Exemplul 48. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-((1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-etenilciclopropil)-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



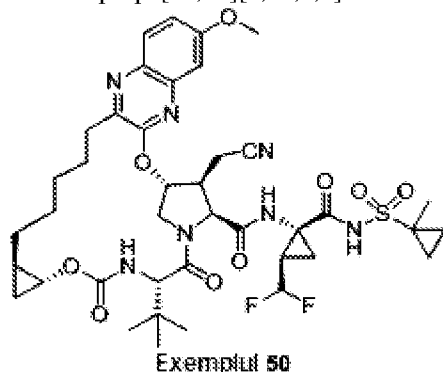
Etapa 1: Obținerea Exemplului **48**: La o suspensie de acid **18-7** (9,7 mg, 0,017 mmol) și Intermediar **A1** (13 mg, 0,049 mmol) în MeCN (0,4 mL) s-a adăugat DIPEA (40 μL, 0,23 mmol). La soluția rezultată s-a adăugat HATU (12,5 mg, 0,033 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 1 oră și s-a diluat cu EtOAc (2 mL), 0,2 M HCl apoasă (1 mL) și soluție de sare (1 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (3 x 2 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut care s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și adsorbit pe 1 g de silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 50% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu care a fost liofilizat din apă și MeCN obținându-se Exemplul **48** ca un solid amorf alb (8,4 mg). Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,52 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₃N₆O₉S: 781,4; găsit: 781,2. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,91 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,86-5,72 (m, 1H), 5,57 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,27-5,15 (m, 1H), 5,15-5,07 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 3H), 4,12 (dd, J = 11,8, 4,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,98-2,75 (m, 4H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,94 (dd, J = 8,2, 5,8 Hz, 1H), 1,87-1,24 (m, 9H), 1,17 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04-0,91 (m, 5H), 0,75-0,65 (m, 1H), 0,52 la 0,42 (m, J = 6,0 Hz, 1H).

Exemplul 49. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-15-metoxi-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropana[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.



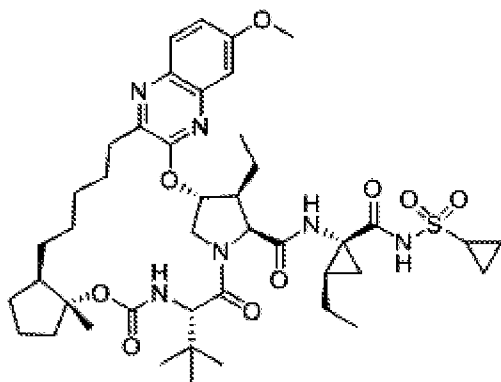
Etapa 1: Obținerea Exemplului 49: La o suspensie de acid 33-4 (30 mg, 0,049 mmol) și Intermediar A10 (31 mg, 0,10 mmol) în MeCN (700 μ L) s-a adăugat DIPEA (70 μ L, 0,40 mmol). HATU (32 mg, 0,084 mmol) s-a adăugat la soluția rezultată și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. O porție suplimentară de Intermediar A10 (6 mg, 0,02 mmol) s-a adăugat apoi. Amestecul de reacție s-a agitat încă 30 min și s-a diluat apoi cu EtOAc (30 mL), 0,2 M HCl apoasă (15 mL) și soluție de sare (15 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (30 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut. Acest reziduu s-a dizolvat în CH_2Cl_2 și adsorbit pe 2 g de silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 50% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu amorf, care a fost liofilizat din apă și MeCN obținându-se Exemplul 49 ca un solid amorf alb (30,5 mg). Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,15 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 859,4; găsit: 859,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,86 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 9,1\text{ Hz}$, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,1, 2,7\text{ Hz}$, 1H), 7,08 (d, $J = 2,7\text{ Hz}$, 1H), 6,14-5,71 (m, 1H), 5,61 (d, $J = 3,7\text{ Hz}$, 1H), 5,28 (d, $J = 9,8\text{ Hz}$, 1H), 5,00 (d, $J = 7,4\text{ Hz}$, 1H), 4,49 (d, $J = 7,0\text{ Hz}$, 1H), 4,42-4,31 (m, 2H), 4,12 (dd, $J = 11,6, 4,0\text{ Hz}$, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,00-2,63 (m, 4H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 4H), 1,81-0,95 (m, 26H), 0,92-0,75 (m, 3H), 0,57 la 0,45 (m, 1H), 0,44-0,36 (m, 1H).

Exemplul 50. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-9-(cianometil)-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



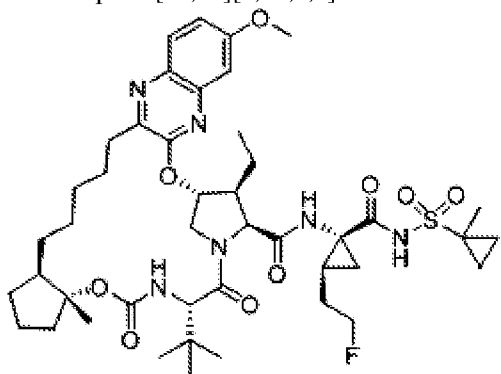
Exemplul 50 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 1, substituind Intermediarul B8 cu Intermediarul B4 în etapa 1. Exemplul 50 a fost purificat prin CLPÎ cu fază inversă (coloană Gemini, 58-98% ACN/ H_2O + 0,1% TFA) și liofilizat pentru a obține solidul (5 mg) sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,29 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_9\text{S}$: 844,94; găsit: 844,58. ¹H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,71 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,08-5,80 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,06-2,83 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,14-1,47 (m, 17H), 1,03 (s, 9H), 0,92 (m, 4H), 0,65 (m, 1H), 0,45-0,43 (m, 1H).

Exemplul 51. Obținerea (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-etilciclopropil]-11-etil-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.

**Exemplul 51**

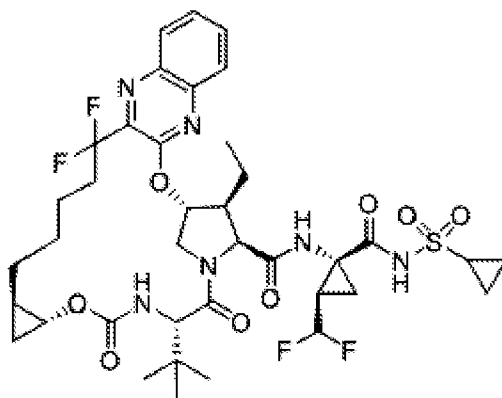
Exemplul 51 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 39, substituind Intermediarul **A3** cu Intermediarul **A10** în etapa 8. Exemplul **51** a fost izolat (12,3 mg) cu aproximativ 96,5% puritate. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,38 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₆₃N₆O₉S: 839,4; găsit: 839,5. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98-7,08 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,57-5,83 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,24 (dd, *J* = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93-3,10 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,30-2,58 (m, 2H), 0,60-2,10 (m, 32H), 0,84 (s, 9H).

Exemplul 52. Obținerea (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terț-butil-11-etil-N-[(1R,2S)-2-(2-fluoroetil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.

**Exemplul 52**

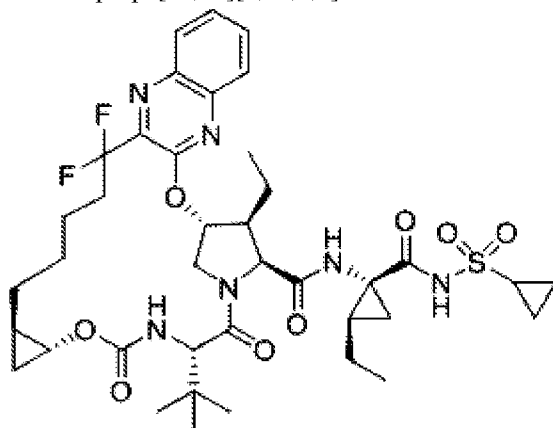
Exemplul 52 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 39, substituind Intermediarul **A6** cu Intermediarul **A10** în etapa 8. Exemplul **52** a fost izolat (12,3 mg) cu aproximativ 96,5% puritate. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,60 min. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,31 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₆₄FN₆O₉S: 871,4; găsit: 871,5. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,75-6,02 (m, 2H), 4,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,36-4,49 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,28-3,16 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,30-0,80 (m, 35H), 1,04 (s, 9H).

Exemplul 53. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

**Exemplul 53**

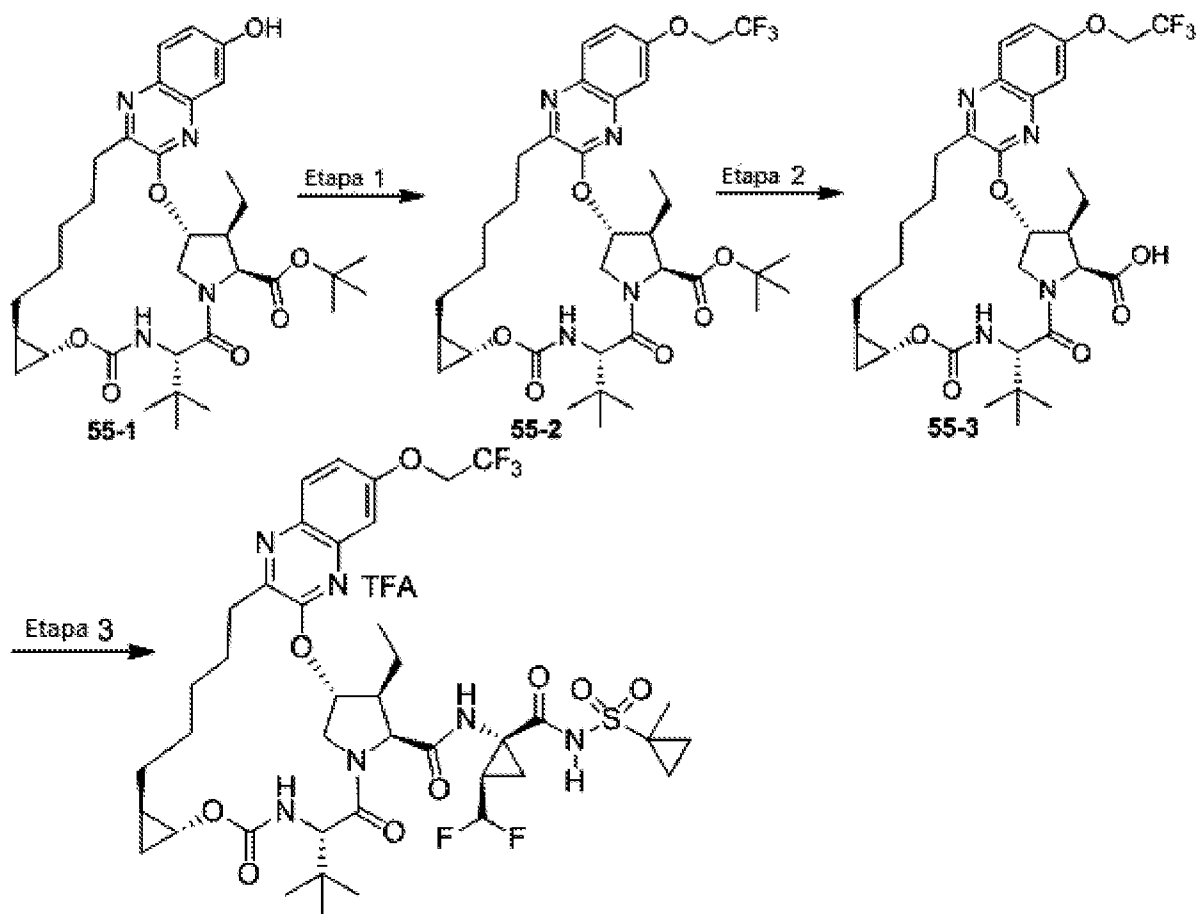
Exemplul 53 a fost obținut în mod similar cu Exemplul 17 substituind Intermediarul E4 cu Intermediarul E3 în Etapa 1 și Intermediarul A9 cu Intermediarul A10 în Etapa 7. Exemplul 53 a fost izolat (8,8 mg) ca un solid alb. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₈H₄₈F₄N₆O₈S: 825,32; găsit: 825,75. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91-7,74 (m, 2H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,47 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 12,1, 3,6 Hz, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,08-2,75 (m, 1H), 2,58-2,38 (m, 1H), 2,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 1,95-1,67 (m, 4H), 1,47 (tt, J = 13,9, 7,1 Hz, 4H), 1,35 (s, 2H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,15-0,64 (m, 19H), 0,51 (q, J = 6,4 Hz, 1H).

Exemplul 54. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopilsulfonil)carbamoi]-2-etilciclopil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

**Exemplul 54**

Exemplul 54 a fost obținut în mod similar cu Exemplul 53 înlocuind Intermediarul A9 cu Intermediarul A3. Exemplul 54 a fost izolat (10,0 mg) ca un solid alb. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₂F₂N₆O₈S: 803,35; găsit: 803,79. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88-7,69 (m, 2H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,95 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 13,8, 9,7 Hz, 2H), 4,09 (dd, J = 12,0, 3,6 Hz, 2H), 3,71-3,57 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 21,4, 14,6 Hz, 1H), 1,85-1,39 (m, 10H), 1,38-0,96 (m, 20H), 1,01 (dd, J = 17,2, 9,5 Hz, 3H), 1,04-0,78 (m, 6H), 0,70 (s, 1H), 0,49 (dd, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H).

Exemplul 55. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopil)sulfonil]carbamoi]ciclopil]-9-etil-3,6-dioxo-14-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Exemplul 55

Intermediarul **55-1** a fost obținut urmând Etapele 1-6 din Exemplul 1, substituind Intermediarul **E2** cu Intermediarul **E1** în Etapa 1. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,36; găsit: 625,25.

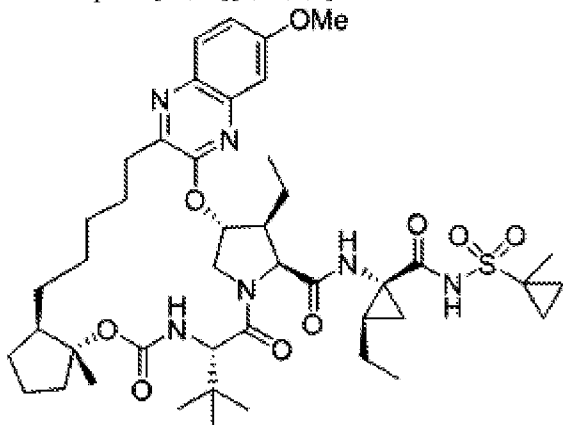
5 Etapa 1. Obținerea **55-2**. Chinoxalinolul **55-1** (24 mg, 0,038 mmol) s-a suspendat în DMF (2 mL) și s-a tratat cu CS₂CO₃ (63 mg, 0,19 mmol) și 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonat (0,055 mL, 0,38 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 5 ore, apoi diluat cu EtOAc. Stratul organic s-a spălat cu H₂O și soluție de sare, s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a obține **55-2**, care s-a utilizat fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₅₀F₃N₄O₇: 707,36; găsit: 707,38.

10 Etapa 2. Obținerea **55-3**. Eterul trifluoroetilic **55-2** (0,038 mmol teoretic) s-a tratat cu DCM (4 mL) și TMSOTf (0,14 mL, 0,77 mmol) la t.c. După 1 oră, reacția a fost stopată prin adăugarea NaOH 1M (2 mL). După agitare viguroasă timp de 5 min, amestecul s-a turnat într-o pâlnie de separare, după care s-a turnat 10% de HCl (20 mL). Stratul apos s-a extras de 3 ori cu DCM. Straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a se obține **55-3**, care s-a utilizat în continuare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₂H₄₂F₃N₄O₇: 651,30; găsit: 651,18.

20 Etapa 3. Obținerea Exemplului **55**. Acidul carboxilic **55-3** (0,038 mmol teoretic) s-a tratat cu Intermediar **A10** (23 mg, 0,077 mmol), TBTU (25 mg, 0,077 mmol), DMAP (9 mg, 0,077 mmol), DCM (1 mL) și DIPEA (0,134 mL, 0,768 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 20 de ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă și purificat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține Exemplul **55** sub formă de sare TFA (7 mg, 18% în 3 etape). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₄F₃N₆O₉S: 901,36; găsit: 902,08. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,02-5,63 (m, 2H), 4,76-4,62 (m, 2H), 4,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,15 (dt, J = 17,2, 8,6 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 1H), 3,05-2,89 (m, 1H), 2,82 (td, J = 13,2, 4,2 Hz, 1H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,02 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,78 (dt, J = 23,5, 10,7 Hz, 3H), 1,68-1,26 (m, 14H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,97 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 0,95-0,84 (m, 2H), 0,71 (s, 1H), 0,51 (t, J = 9,8 Hz, 1H).

30 Exemplul **56**. Obținerea (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terț-butil-11-etil-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoi]ciclopropil]-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-

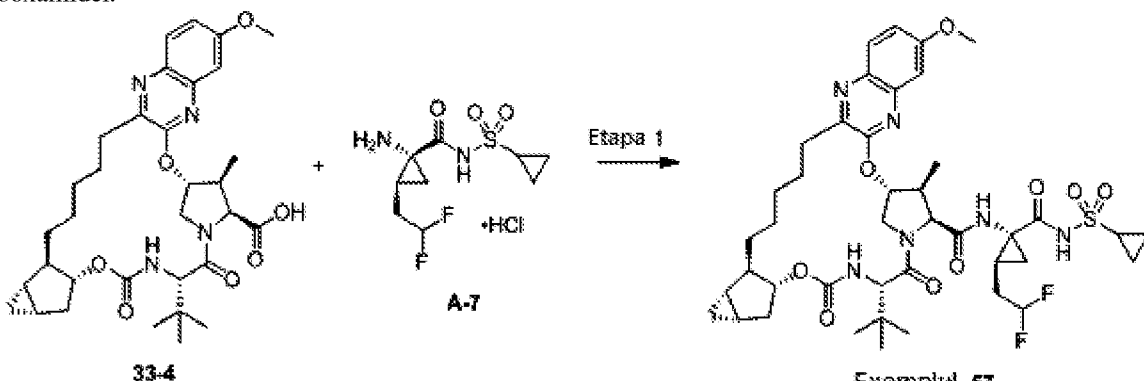
1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.



Exemplul 56

Exemplul 56 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 39, substituind Intermediarul A9 cu Intermediarul A3 in Etapa 8. Exemplul 56 a fost izolat (8,8 mg, 0,0103 mmol, 53,7%). Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,56 min. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₆₅N₆O₉S: 853,45; găsit: 853,5. 1H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,73 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,76-6,01 (m, 2H), 4,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,50-2,78 (m, 3H), 0,80-2,30 (m, 30H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

Exemplul 57. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-N-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoi]-2-(2,2-difluoroetil)ciclopropil]-15-metoxi-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.

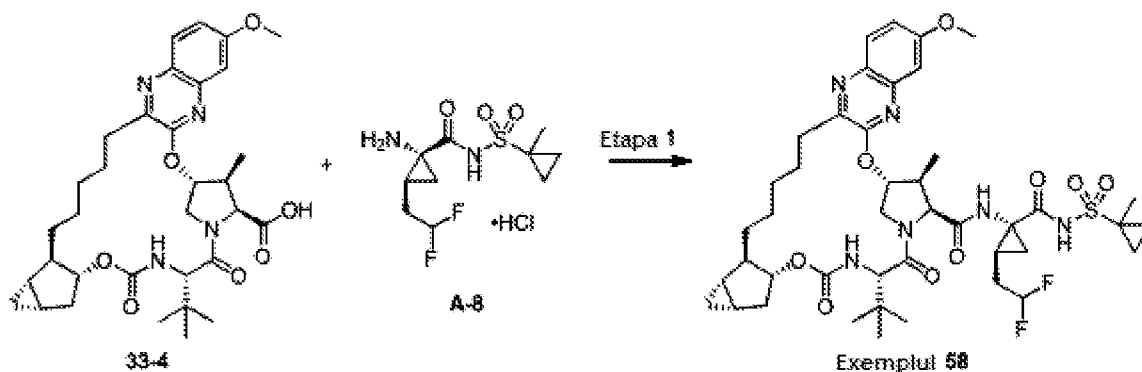


15

Etapa 1. Obținerea Exemplului 57. La o suspensie de acid 33-4 (14,9 mg, 0,0245 mmol) și hidroclorură de amină A-7 (16,3 mg, 0,0535 mmol) în MeCN (500 μL) s-a adăugat DIPEA (40 μL, 0,23 mmol). HATU (15,5 mg, 0,0408 mmol) s-a adăugat la soluția rezultată și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 17 ore. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu EtOAc (2 mL), HCl 0,2 M apoasă (1,5 mL) și soluție de sare (1,5 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (4 x 1,5 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține un reziduu brut. Acest reziduu s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și s-a concentrat pe 1,5 g sde ilicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 40% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu amorf, care a fost liofilizat din apă și MeCN pentru a obține Exemplul 57. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; găsit: 859,0. 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,07-5,57 (m, 2H), 5,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,50-4,29 (m, 3H), 4,12 (dd, J = 11,7, 3,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,00-2,62 (m, 4H), 2,34-0,96 (m, 33H), 0,95-0,78 (m, 1H), 0,51 (dd, J = 13,0, 7,9 Hz, 1H), 0,39 (d, J = 4,2 Hz, 1H).

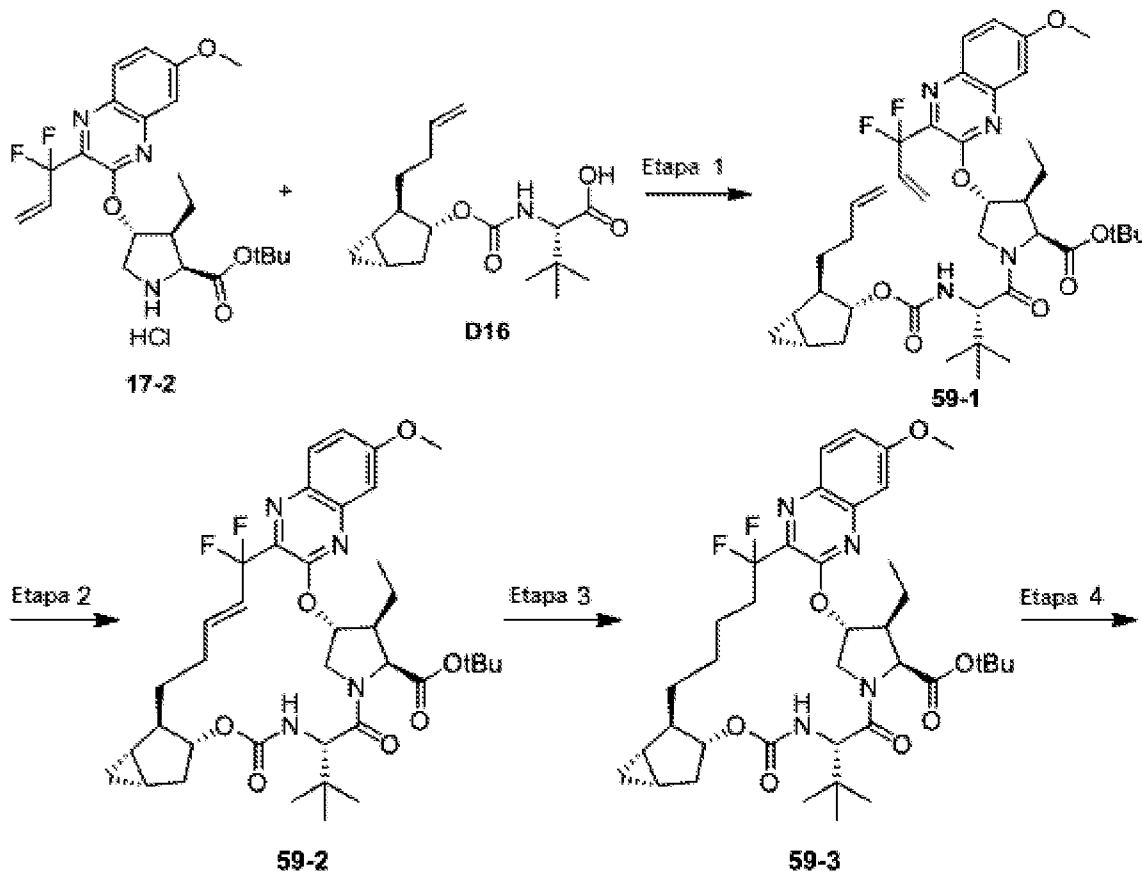
Exemplul 58. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoi]ciclopropil]-15-metoxi-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.

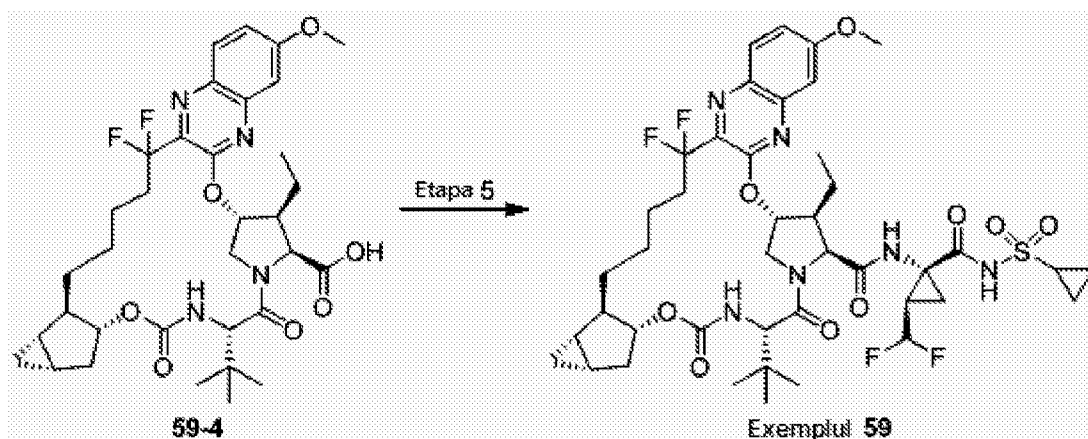
30



Etapa 1. Obținerea Exemplului 58. La o suspensie de acid **33-4** (14,5 mg, 0,0238 mmol) și hidrociorură de amină **A-8** (16,0 mg, 0,0502 mmol) în MeCN (500 μ L) s-a adăugat DIPEA (40 μ L, 0,23 mmol). HATU (15,5 mg, 0,0408 mmol) s-a adăugat la soluția rezultată și amestecul de reacție s-a agitat la t_c timp de 17 ore. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu EtOAc (2 mL), HCl 0,2 M apoasă (1,5 mL) și soluție de sare (1,5 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (4 x 1,5 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține un reziduu brut. Acest reziduu s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și s-a concentrat pe 1,5 g silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 40% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu amorf, care a fost liofilizat din apă și MeCN pentru a obține Exemplul 58. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₉F₂N₆O₉S: 873,4; găsit: 873,3. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,12-5,54 (m, 2H), 5,25 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,50-4,30 (m, 3H), 4,13 (dd, *J* = 11,7, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,03-2,65 (m, 4H), 2,34-0,97 (m, 33H), 0,94-0,76 (m, 3H), 0,60-0,45 (m, 1H), 0,45-0,34 (m, 1H).

Exemplul 59. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-10-etil-19,19-difluoro-15-metoxi-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropana[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.





Etapa 1. Obținerea **59-1**. O soluție de Intermediar **D16** (0,50 g, 1,6 mmol) în DMF (7 mL) s-a tratat ulterior cu COMU (0,80 g, 1,9 mmol), DIPEA (1,2 mL, 6,7 mmol) și Intermediar **17-2** (0,65 g, 1,3 mmol) și s-a agitat peste noapte la t.c. Reacția s-a stins cu soluție de acid citric 1M (5 mL) și s-a extras cu EA. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe MgSO_4 anhidru și s-au concentrat în vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (15-100% EA/hex) pentru a obține **59-1**. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 741,88; găsit: 741,51.

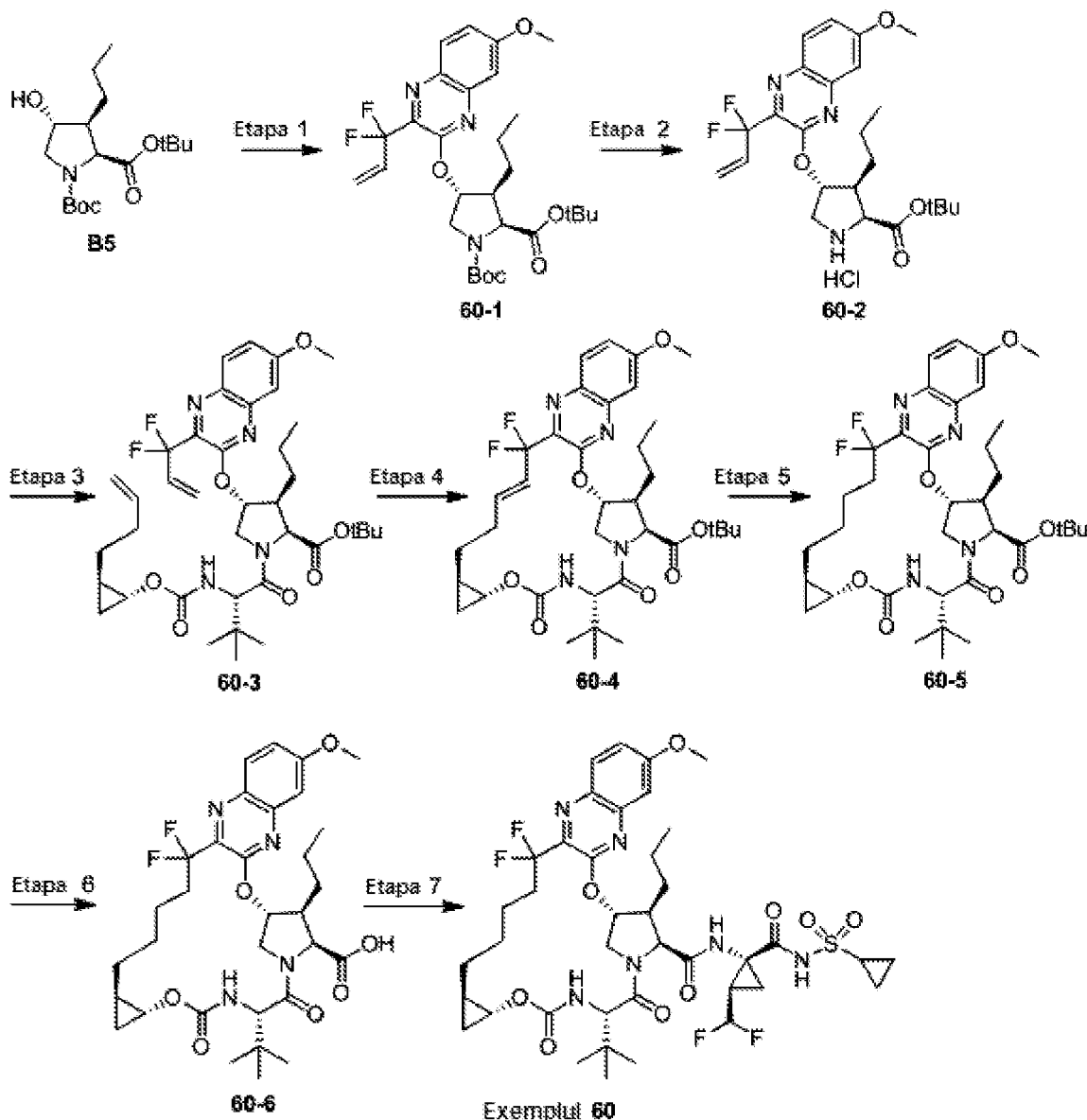
Etapa 2. Obținerea **59-2**. O soluție de **59-1** (0,51 g, 0,69 mmol) în DCE (140 mL) s-a barbotat cu argon timp de 30 min înainte de adăugarea catalizatorului Zhan 1B (0,051 g, 0,07 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 85°C timp de 45 min și s-au adăugat o altă porție de catalizator Zhan 1B. După încă 30 minute, amestecul de reacție a fost răcit la t.c., s-a concentrat în vid și s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (5-100% EA/hex) pentru a produce **59-2**. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 713,83; găsit: 713,54.

Etapa 3. Obținerea **59-3**. O soluție de **59-2** a fost preluată în EtOH (8 mL). S-a adăugat Pd/C (0,072 g, 10% m/m) și atmosfera s-a înlocuit cu H_2 . După 1 oră s-a adăugat catalizator suplimentar. După 4 ore s-a adăugat EA și catalizator suplimentar. După încă 3 ore, amestecul de reacție s-a filtrat, concentrat sub vid, și reziduul s-a preluat în EtOH (8 mL) și s-a tratat cu 0,5 g Pd/C (10% m/m) și atmosfera s-a înlocuit cu H_2 . Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte, apoi s-a prelucrat din nou după cum a fost descris anterior pentru a produce **59-3**, care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 715,85; găsit: 715,52.

Etapa 4. Obținerea **59-4**. O soluție de **59-3** (0,40 g, 0,56 mmol) în DCM (1,5 mL) s-a tratat cu 2,5 mL TFA la temperatura camerei. După 1,5 ore, amestecul de reacție a fost concentrat în vid. Reziduul a fost preluat în EA, spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 , soluție de sare și apoi uscat pe MgSO_4 anhidru. Concentrarea în vid a produs **59-4** care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 659,74; găsit: 659,56.

Etapa 5. Obținerea Exemplului **59**: O soluție de **59-4** (0,20 g, 0,30 mmol) în DMF (2 mL) s-a tratat ulterior cu HATU (0,21 g, 0,55 mmol), DIPEA (0,27 mL, 1,5 mmol), DMAP (0,056 g, 0,46 mmol) și Intermediar **A9** (0,13 g, 0,46 mmol) și s-a agitat timp de 5 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a purificat prin CLPI preparativă pentru a produce sarea TFA din Exemplul **59**. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,20 min. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 895,98; găsit: 895,60. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H); 7,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,32 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H); 7,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 5,98 (br s, 1H); 5,85 (td, $J_{\text{H-F}} = 55,2$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H); 4,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 4,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,33 (br s, 1H); 4,18 (dd, $J = 12, 3,6$ Hz, 1H); 3,97 (br s, 3H); 2,98 (m, 1H); 2,64-2,41 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,15-1,92 (m, 4H); 1,84-1,22 (m, 14H); 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,14-0,98 (m, 2H); 1,08 (s, 9H); 0,60-0,48 (m, 2H).

Exemplul 60. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-9-propil-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropan[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea **60-1**: La o soluție de Intermediar **B5** (160 mg, 0,590 mmol) și Intermediar **E3** (194 mg, 0,590 mmol) în MeCN (2,95 mL) s-a adăugat carbonat de cesiu (192 mg, 0,590 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 24 de ore, amestecul de reacție s-a filtrat apoi printr-un strat de Celită și filtratul s-a concentrat sub vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a obține chinoxalina substituită **60-1**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₉H₄₀F₂N₃O₆: 564,28; găsit: 564,44.

Etapa 2. Obținerea **60-2**: La o soluție **60-1** (193 mg, 0,343 mmol) în acetat de *tert*-butil (1,36 mL) s-a adăugat o soluție de acid metansulfonic (111 μL, 1,72 mmol) în diclormetan (0,34 mL) și amestecul de reacție s-a agitat la tc. După 2 ore, amestecul de reacție s-a diluat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (20 mL) și amestecul rezultat s-a extras cu acetat de etil (2 x 20 mL). Stratiurile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat în vid pentru a se obține hidrociorura de amină **60-2**, care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₃₂F₂N₃O₄: 464,23; găsit: 464,35.

Etapa 3. Obținerea **60-3**: La o soluție de **60-2** (133 mg, 0,289 mmol) și Intermediar **D11** (133 mg, 0,412 mmol) în MeCN (1,7 mL) s-a adăugat HATU (157 mg, 0,412 mmol) urmat de DIPEA (298 μL, 1,72 mmol) la tc și în atmosferă de argon. După 1 oră, amestecul de reacție a fost concentrat în vid, iar reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a se obține amida **60-3**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₈H₅₃F₂N₄O₇: 715,38; găsit: 715,55.

Etapa 4. Obținerea **60-4**: La o soluție de **60-3** (188 mg, 264 μmol) în DCE (52,8 mL) s-a adăugat catalizator Zhan 1B (19,4 mg, 26,4 μmol) și amestecul de reacție s-a degazat timp de 10 minute cu argon.

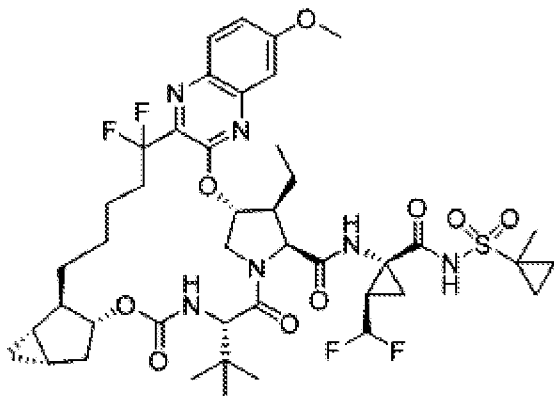
Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la 100°C. După 1 oră, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a concentrat sub vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-100% gradient acetat de etil/hexan) pentru a se obține macrociclul **60-4**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₄₉F₂N₄O₇: 687,35; găsit: 687,54.

- 5 Etapa 5. Obținerea **60-5**: La o soluție de macrociclul **60-4** (119 mg, 173 μmol) în etanol (1,0 mL) s-a adăugat Pd/C (10% de masă, 18,4 mg, 17,3 μmol) la tc într-o atmosferă de argon. Vasul de reacție a fost evacuat și reumplut cu 1 atm de hidrogen gazos (3 ori) și amestecul de reacție a fost agitat viguros la tc. După 1 oră, amestecul de reacție s-a filtrat printr-un strat de Celită cu spălări cu acetat de etil (3 x 2 mL). Filtratul s-a concentrat în vid pentru a obține macrociclul **60-5**, care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₆H₅₁F₂N₄O₇: 689,36; găsit: 689,56.

- 10 Etapa 6. Obținerea **60-6**: La o soluție de **60-5** (150 mg, 218 μmol) în DCM (1,1 mL) s-a adăugat TMSOTf (197 μL, 1,09 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 2 ore, amestecul de reacție a fost transferat într-o soluție de soluție NaOH 0,5N (5 mL) prerăcită la 0°C. Amestecul rezultat s-a acidificat cu soluție de HCl 1N la pH = 2 și s-a extras cu diclormetan (3 x 5 mL). Extractele organice combinate s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat în vid pentru a se obține acidul carboxilic **60-6**, care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₂H₄₃F₂N₄O₇: 633,30; găsit: 633,49.

- 20 Etapa 7. Obținerea Exemplului **60**: La o soluție de **60-6** (100 mg, 158 μmol) și Intermediar **A9** (69,0 mg, 237 μmol) în MeCN (790 μL) s-a adăugat HATU (91,5 mg, 237 μmol) urmat de DIPEA (137 μL, 790 μmol) la tc în atmosferă de argon. După 3 ore, amestecul de reacție a fost concentrat în vid, purificat prin CLPÎ preparativă (coloană Gemini 5u C18 110Å, 5-100% MeCN/H₂O, 0,1% modificator de acid trifluoracetic) și liofilizat, obținându-se Exemplul **60** sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,89 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,35; găsit: 859,66. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,29 (br s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,19 (br s, 1H), 5,87 (br s, 1H), 5,84 (td, JH-F = 55,8 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,17 (dd, J = 11,9, 3,4 Hz, 1H), 3,96 (br s, 4H), 3,68 (br s, 1H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,61-2,43 (m, 1H), 2,02 (br s, 4H), 1,88-1,59 (m, 4H), 1,59-1,35 (m, 4H), 1,33-1,20 (m, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04-0,95 (app t, J = 7,0 Hz, 5H), 0,79-0,65 (m, 1H), 0,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H).

- 30 **Exemplul 61.** Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-10-etil-19,19-difluoro-15-metoxi-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.

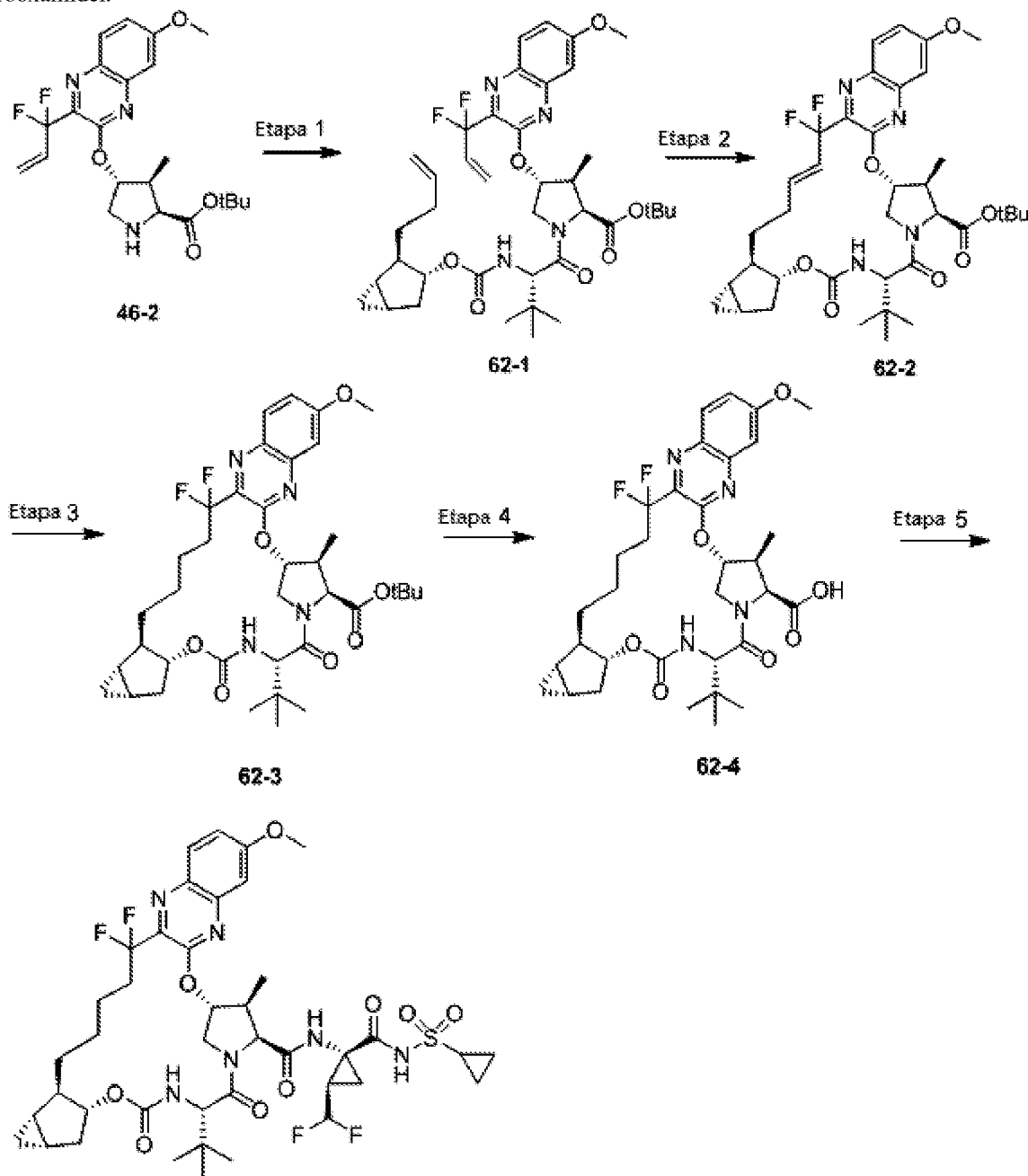


Exemplul 61

- 35 **Exemplul 61** a fost obținut în mod similar cu Exemplul **59** substituind Intermediarul **A10** cu Intermediarul **A9** în Etapa 5. Sarea TFA din Exemplul **61** s-a izolat. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,28 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₃H₅₇F₄N₆O₉S: 909,38; găsit: 909,59. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,28 (s, 1H); 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,33 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,0 (br s, 1H); 5,83 (br s, 1H); 5,83 (td, JH-F = 55 Hz, J = 6 Hz, 1H); 4,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,32 (br s, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 2,63-2,47 (m, 2H); 2,28-2,17 (m, 1H); 2,12-1,96 (m, 4H); 1,83-1,26 (m, 14H); 1,53 (s, 3H); 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,08 (s, 9H); 0,94-0,88 (m, 2H); 0,62-0,48 (m, 2H).

- 45 **Exemplul 62.** Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-19,19-difluoro-15-metoxi-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-

metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.



Exemplul 62

5

Etapa 1. Obținerea Exemplului **62-1**: HATU (214 mg, 0,563 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,30 mL, 1,72 mmol) s-au adăugat la un amestec de **46-2** (186 mg, 0,428 mmol) și Intermediar **D16** (157 mg, 0,508 mmol) în 10 mL de acetonitril, în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-30% acetat de etil în hexan) pentru a produce Intermediarul **62-1**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₉H₅₃F₂N₄O₇: 727,38; găsit: 727,51.

10

Etapa 2. Obținerea **62-2**: Un amestec de **62-1** (275 mg, 0,378 mmol) și catalizator Zhan 1B (34 mg, 0,046 mmol, Strem) în 75 mL de DCE s-a deoxigenat cu argon timp de 17 minute. Amestecul a fost apoi încălzit la reflux timp de 80 de minute. S-a adăugat o cantitate suplimentară de 8 mg de catalizator Zhan 1B și amestecul s-a agitat la reflux timp de douăzeci de minute. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost concentrat în vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-25% acetat de etil în hexan) pentru a se obține Intermediarul **62-2**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₇H₄₉F₂N₄O₇: 699,35; găsit: 669,50.

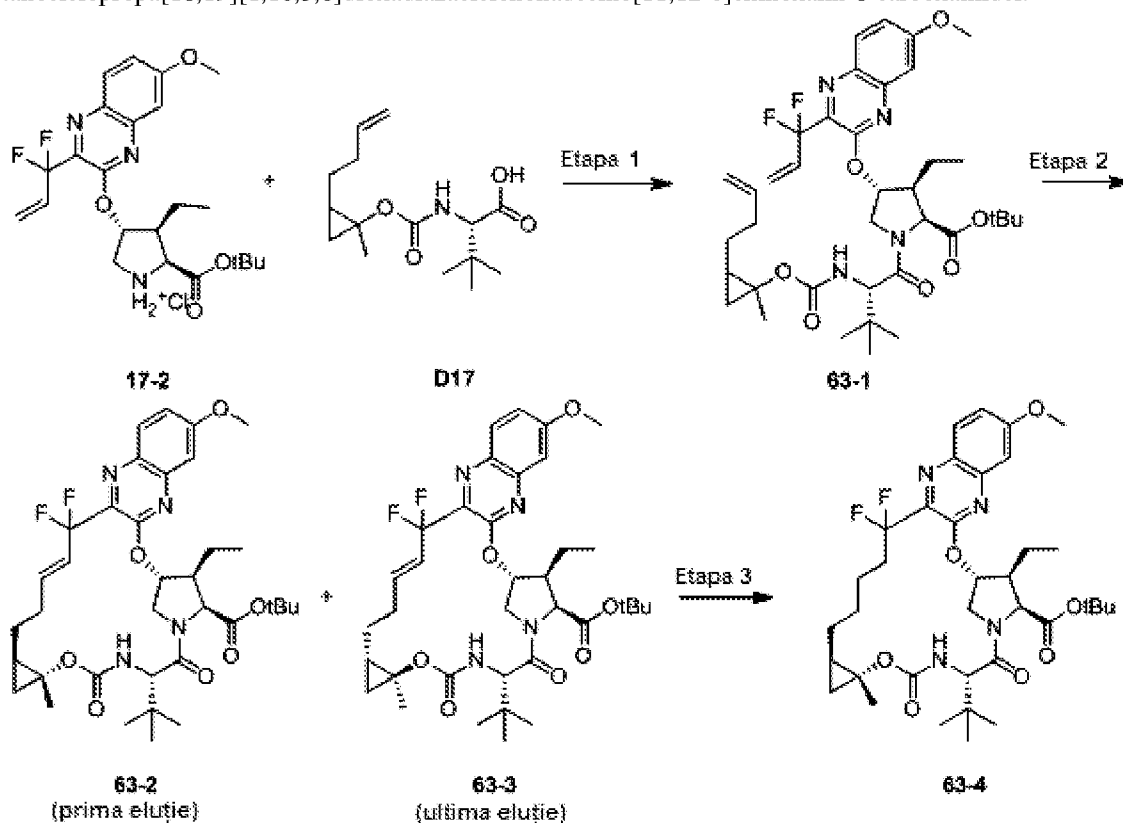
15

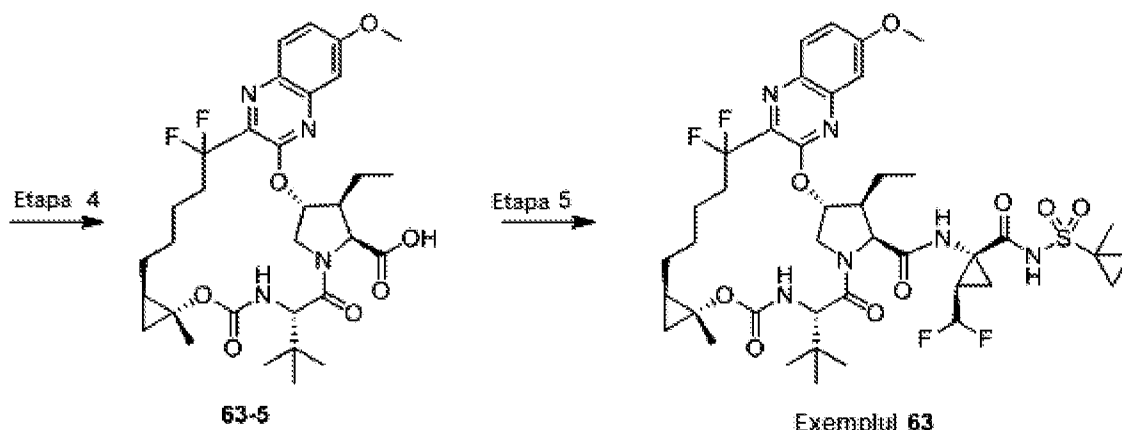
Etapa 3. Obținerea amestecului de **62-3**: Paladiu pe carbon (10% de masă Pd, 60 mg, 0,057 mmol) s-a adăugat la o soluție de **62-2** (207 mg, 0,297 mmol) în 7 mL de etanol. Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celită, apoi spălat cu etanol. Filtratul a fost concentrat in vid pentru a produce Intermediarul **62-3**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,36; găsit: 701,65.

Etapa 4. Obținerea **62-4**: TFA (1,6 mL, 20,9 mmol) s-a adăugat încet la o soluție de **62-3** (202 mg, 0,289 mmol) în 4,5 mL de diclorometan. După 3,5 ore, amestecul a fost concentrat sub presiune redusă până aproape de uscare. Reziduul rezultat a fost preluat în 30 mL de acetat de etil, s-a spălat cu 20 mL de apă, 20 mL de soluție saturată de NaHCO₃ (ap), și s-a separat. Straturile apoasă s-au extras cu acetat de etil (3 x 20 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu 30 mL de soluție de sare, s-au uscat pe MgSO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat in vid pentru a se obține Intermediarul **62-4**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₃H₄₃F₂N₄O₇: 645,30; găsit: 645,53.

Etapa 5. Obținerea Exemplului **62**: HATU (113 mg, 0,297 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,17 mL, 0,978 mmol) s-au adăugat la un amestec de **62-4** (120 mg, 0,186 mmol) și Intermediar **A9** (110 mg, 0,379 mmol) în 6 mL de acetonitril, în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție a fost preluat în 30 mL de acetat de etil și s-a spălat cu 20 mL de HCl 1N apoasă. Stratul apos s-a extras de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat cu 50% soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-50% acetat de etil în hexan) și CLPÎ preparativă cu fază inversă (50-100% acetonitril în apă, cu soluție tampon 0,1% acid trifluoracetic) pentru a se obține sarea acidului trifluoracetic din Exemplul **62**. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,03 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₁H₅₃F₄N₆O₉S: 881,35; găsit: 881,57. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,27 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,84 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22-4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,66-2,40 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 4H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,70-1,22 (m, 10H), 1,14-1,02 (m, 7H), 1,10 (s, 9H), 0,61-0,49 (m, 2H).

Exemplul 63. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-1a-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.





Etapa 1. Obținerea **63-1**: Hidroclorură de amină **17-2** (500 mg, 1,03 mmol) s-a combinat cu amestec de Intermediar **D17** (378,5 mg, 1,34 mmol), DIPEA (1,8 mL, 10,3 mmol) și DMF (3 mL). HATU (587,1 mg, 1,55 mmol) s-a adăugat apoi la amestecul de reacție, care s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu apă (20 mL) și HCl 1N (10,5 mL) și s-a preluat în clorură de metilen (20 mL). Straturile organice s-au separat și stratul apos s-a extras de trei ori cu clorură de metilen (10 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduu brut a fost apoi purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a obține **63-1** ca un amestec 1:1 diastereomeric. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 715,4; găsit: 715,4.

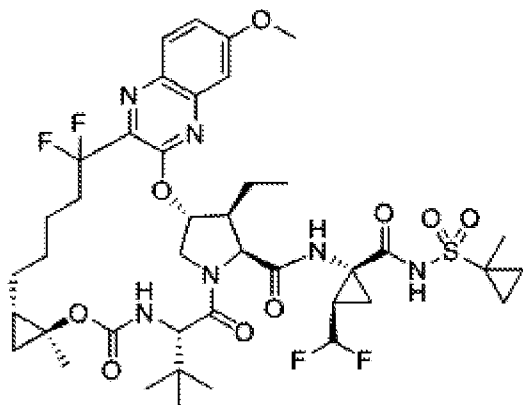
Etapa 2. Obținerea **63-2** și **63-3**: Amestec diastereomeric **63-1** (496 mg, 0,695 mmol) și catalizator Zhan 1B (53,8 mg, 0,0695 mmol, Strem) s-a dizolvat în 140 mL de DCE anhidră și s-a barbotat cu N_2 timp de 30 minute. Amestecul a fost apoi încălzit la 100°C timp de 90 minute și s-a adăugat o porție suplimentară de catalizator Zhan 1B (54 mg, 0,695 mmol, Strem). Amestecul de reacție a fost apoi răcit la temperatura camerei și concentrat în vid. Reziduu rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0% la 40% acetat de etil în hexan) pentru a produce diastereomerii izolați **63-2** (fracțiunea primei eluții) și **63-3** (fracțiunea ultimei eluții). Fracțiunea primei eluții: CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 687,4; găsit: 687,2. Fracțiunea ultimei eluții: CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 687,4; găsit: 687,3.

Etapa 3. Obținerea **63-4**: Paladiu pe carbon (10% m/m, 155 mg) s-a adăugat la o soluție de **63-2** (155 mg, 0,226 mmol) în etanol (3 mL). Amestecul s-a agitat într-o atmosferă de hidrogen timp de 1 oră și apoi s-a filtrat printr-un strat de Celită, apoi s-a spălat cu acetat de etil. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a produce **63-4**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 689,4; găsit: 689,3.

Etapa 4. Obținerea **63-5**: Intermediar **63-4** (153,5 mg, 0,222 mmol) s-a dizolvat într-un amestec de 1:1 TFA:DCM (6 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat apoi în vid pentru a obține **63-5**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7$: 633,3; găsit: 633,2.

Etapa 5. Obținerea Exemplului **63**: HATU (99,2 mg, 0,261 mmol) și DIPEA (271 μL , 2,1 mmol) s-au adăugat la un amestec de **63-5** (140,5 mg, 0,222 mmol) și **A10** (100 mg, 0,316 mmol) în 1 mL de DMF. După agitare peste noapte la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a turnat în apă, s-a acidificat până la pH 1 cu HCl 1N apoasă, și s-a extras de trei ori cu clorură de metilen (15 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă, soluție de sare, s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduu rezultat a fost purificat prin CLPÎ cu fază inversă preparativă (5-100% acetonitril în apă, cu 0,1% tampon de acid trifluoracetic) pentru a obține Exemplul **63**. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,951 min. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calct pentru $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 88,4; găsit: 883,2. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,80 (td, $J = 55,8, 6,7$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,26-4,14 (m, 2H), 4,01-3,91 (m, 3H), 2,65-2,47 (m, 2H), 2,11-1,85 (m, 5H), 1,84-1,61 (m, 3H), 1,61-1,46 (m, 10H), 1,46-1,32 (m, 3H), 1,33-1,17 (m, 4H), 1,09 (d, $J = 15,9$ Hz, 10H), 1,04-0,95 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 2H), 0,21-0,12 (m, 1H).

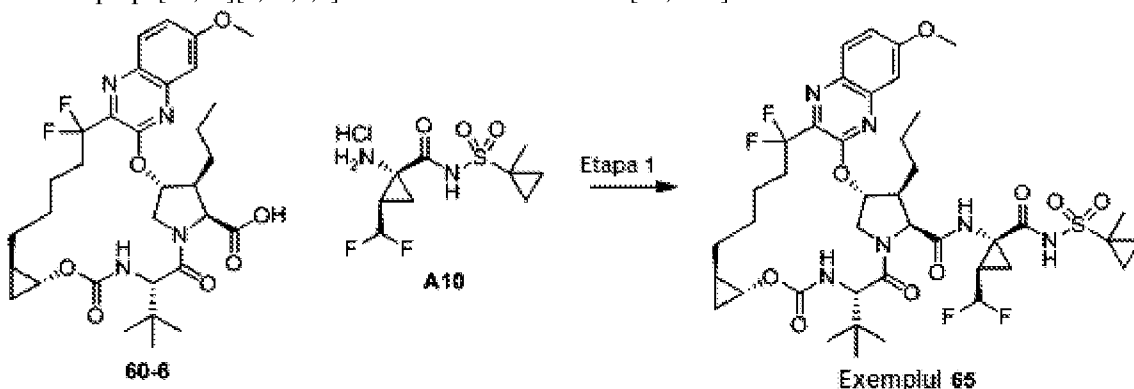
Exemplul 64. Obținerea (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-1a-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Exemplul 64

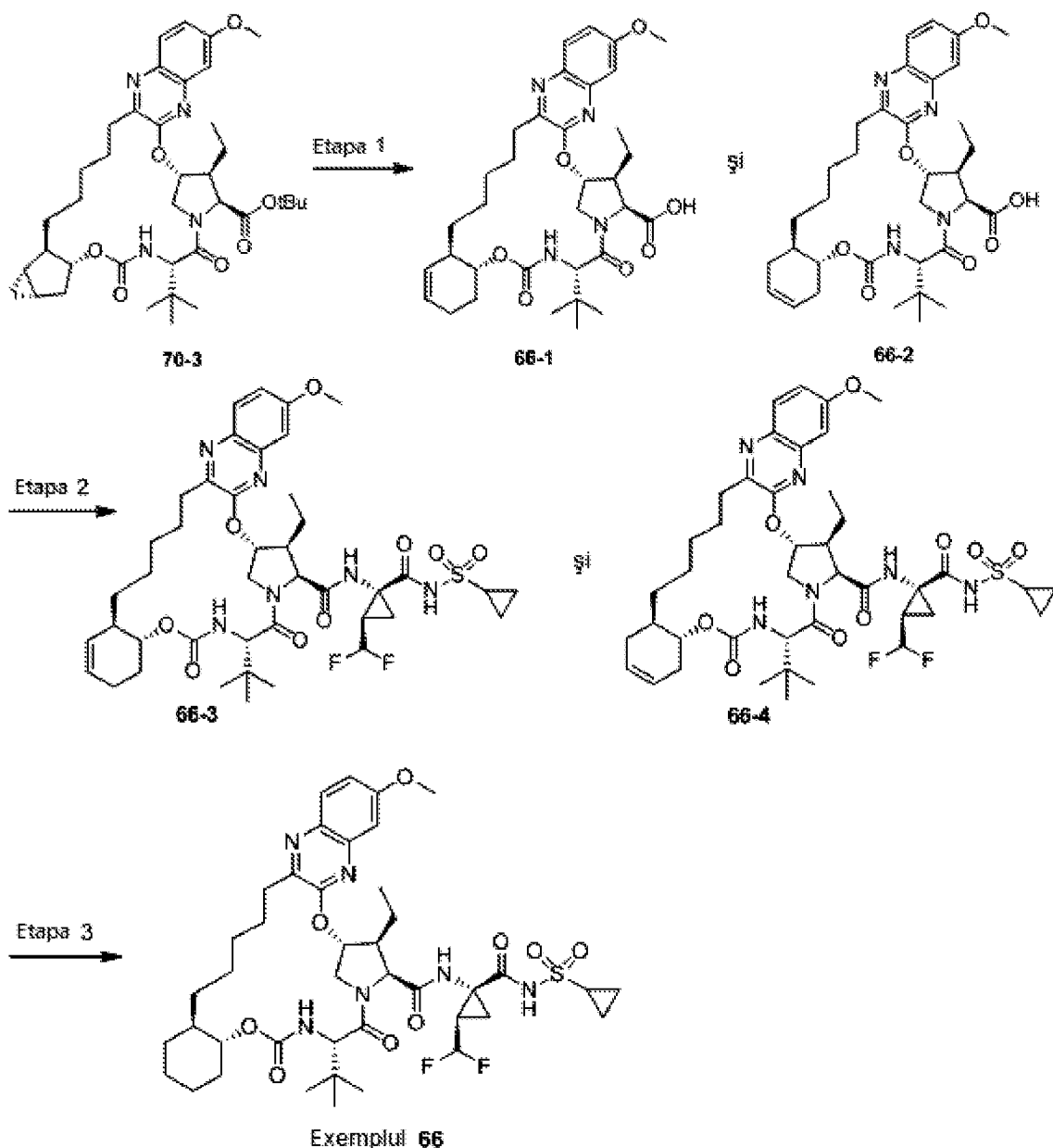
Exemplul 64 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 63, substituind ultima eluție 63-3 cu prima eluție 63-2 în Etapa 3. Exemplul 64 a fost apoi izolat. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,535 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 883,4; găsit: 883,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45-7,16 (m, 2H), 5,97-5,52 (m, 2H), 4,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,50-4,16 (m, 1H), 4,06-3,86 (m, 5H), 2,77-2,57 (m, 1H), 2,51-2,18 (m, 2H), 2,16-1,86 (m, 5H), 1,75-1,32 (m, 16H), 1,33-1,03 (m, 14H), 1,02-0,76 (m, 2H), 0,42-0,09 (m, 1H).

Exemplul 65. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-9-propil-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Step1. Obținerea Exemplului 65: La o soluție de 60-6 (52 mg, 82 μmol) și Intermediar A10 (37,5 mg, 123 μmol) în MeCN (411 μL) s-a adăugat HATU (47,5 mg, 123 μmol), urmat de DIPEA (73 μL, 411 μmol) la tc în atmosferă de argon. După 20 de ore, amestecul de reacție a fost concentrat în vid, purificat prin CLPÎ preparativă (coloană Gemini 5u C18 110A, 5-100% MeCN/H₂O, 0,1% modulator de acid trifluoracetic) și a fost liofilizat, obținându-se Exemplul 65 sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,99 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S: 883,36; găsit: 883,60. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 55,5 Hz, J = 6,5 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,17 (dd, J = 12,2, 3,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73-3,66 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,63-2,45 (m, 1H), 2,01 (br s, 3H), 1,85-1,62 (m, 4H), 1,62-1,53 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,48-1,22 (m, 5H), 1,08 (s, 9H), 1,01 (app t, J = 7,3 Hz, 4H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,80-0,69 (m, 1H), 0,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H).

Exemplul 66. Obținerea (4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-12-etil-17-metoxi-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-10,13-metanochinoxalino[2,3-c][1,10,3,6]benzodioxadiazacilononadecin-11-carboxamidei.



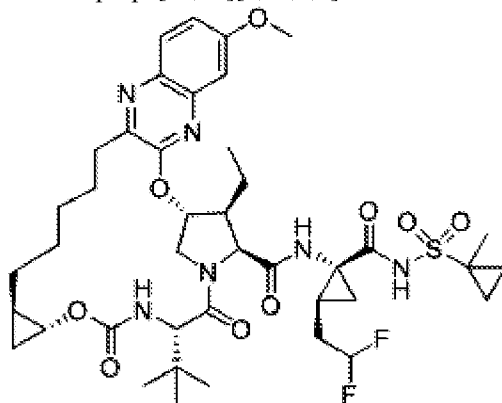
Etapa 1. Obținerea **66-1** și **66-2**. La o soluție de Intermediar **70-3** (283 mg, 0,42 mmol) în CH₂Cl₂ (5 mL) s-a adăugat TMSOTf (380 μL, 2,1 mmol). După agitare timp de 2 ore, amestecul de reacție a fost turnat în NaOH 1N sub agitare (12 mL). Amestecul s-a transferat într-o palnie de separare, s-a acidificat până la pH 3 cu HCl 1N, s-a extras cu CH₂Cl₂, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-10% MeOH/EtOAc) pentru a se obține un amestec de **66-1** și **66-2**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,34; găsit: 623,66.

Etapa 2. Obținerea **66-3** și **66-4**. La o soluție de **66-1** și **66-2** (58 mg, 0,09 mmol), Intermediar **A9** (32 mg, 0,11 mmol), TBTU (42 mg, 0,13 mmol) și DMAP (16 mg, 0,14 mmol) în DMF (3 mL) s-a adăugat DIPEA (47 μL, 0,27 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la t.c. timp de 23 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu apă, s-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃, soluție de sare, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat. Materialul brut a fost purificat prin CLPÎ cu fază inversă (Gemini, 30-85% ACN/H₂O + 0,1% TFA) și liofilizat pentru a se obține sarea TFA a amestecului de Intermediar **66-3** și **66-4**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,39; găsit: 859,65.

Etapa 3. Obținerea Exemplului **66**: Amestecul de **66-3** și **66-4** (5 mg, 0,005 mmol) a fost preluat în EtOH (2 mL) și tratat cu Pd/C (10%, 5 mg). Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul s-a agitat la t.c. timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celită, spălat cu acetat de etil și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-10% MeOH/EtOAc) și liofilizat pentru a se obține compusul parental. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,15 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 862,01; găsit: 862,37. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94-7,73 (m, 1H), 7,25 (m,

1H), 6,87 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 6,05 (m, 2H), 4,83-4,74 (m, 1H), 4,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,52-4,28 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,05-3,86 (m, 4H), 3,86-3,45 (m, 4H), 3,22-3,00 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,77-2,55 (m, 1H), 2,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,09-0,81 (m, 35H).

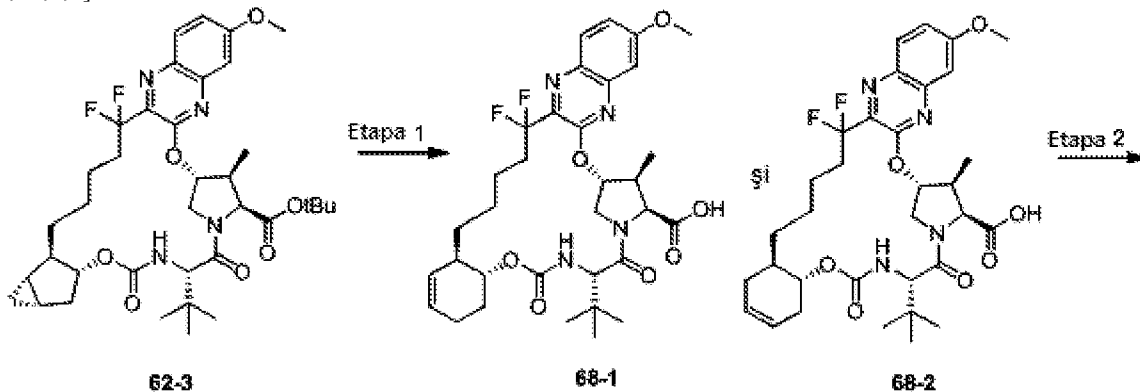
Exemplul 67. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

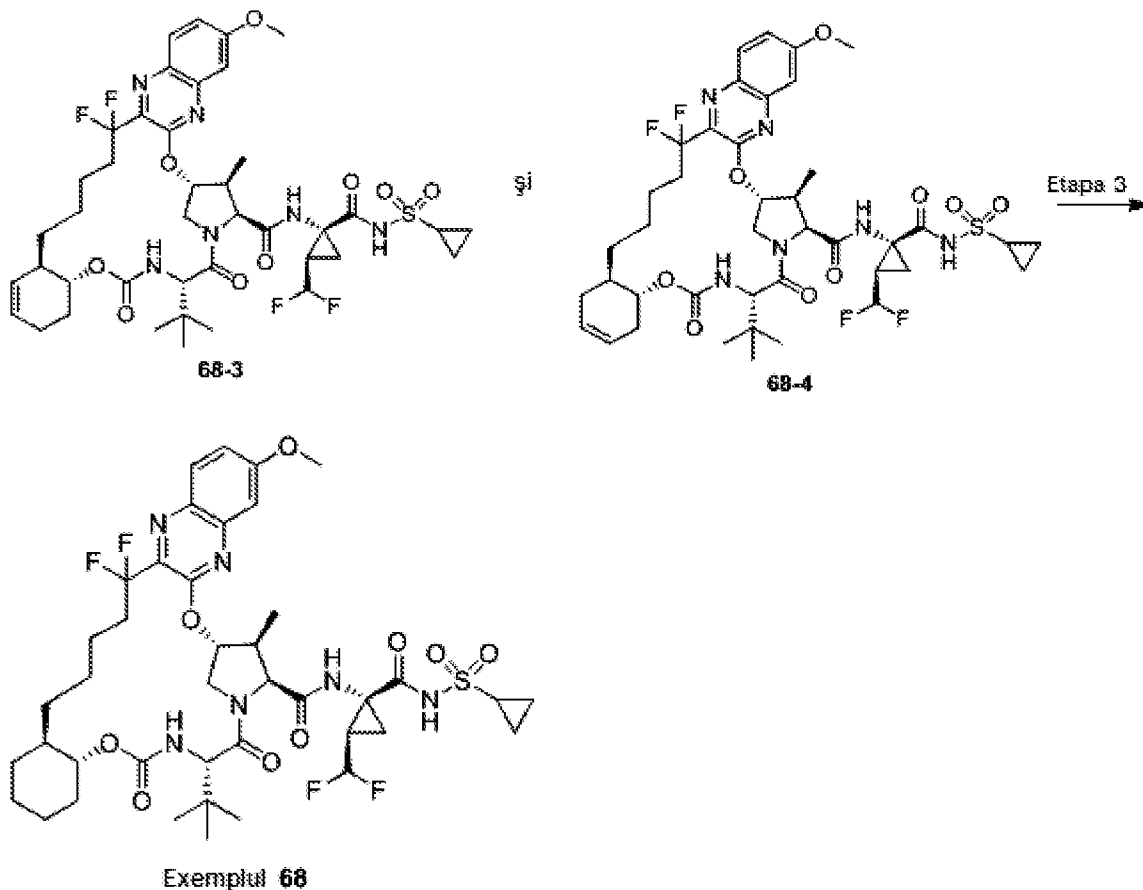


Exemplul 67

Exemplul 67 a fost obținut în mod similar cu Exemplul 1 substituind Intermediarul A8 cu Intermediarul A10 în Etapa 8. Sarea TFA din Exemplul 67 a fost izolată. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,85 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,99; găsit: 847,64. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1H); 7,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,23 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H); 7,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 5,89 (tt, $J_{H-F} = 54$ Hz, $J = 4,4$ Hz, 1H); 5,89 (br s, 1H); 4,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,39 (br s, 1H); 4,37 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,16 (dd, $J = 9,2$ Hz, 7,2 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,78-3,72 (m, 1H); 3,10-2,88 (m, 1H); 2,86-2,74 (td, $J = 12, 4,4$ Hz, 1H); 2,62-2,53 (m, 1H); 2,18-2,04 (m, 1H); 1,88-1,46 (m, 14H); 1,53 (s, 3H); 1,28-1,20 (m, 4H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,96-0,86 (m, 2H); 0,78 la 0,67 (m, 1H); 0,54-0,47 (m, 1H).

Exemplul 68. Obținerea (4aR,8S,11S,12S,13R,25aS)-8-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-21,21-difluoro-17-metoxi-12-metil-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-10,13-metanochinoxalino[2,3-c][1,10,3,6]benzodioxadiazaciclonoanadecino-11-carboxamidei.



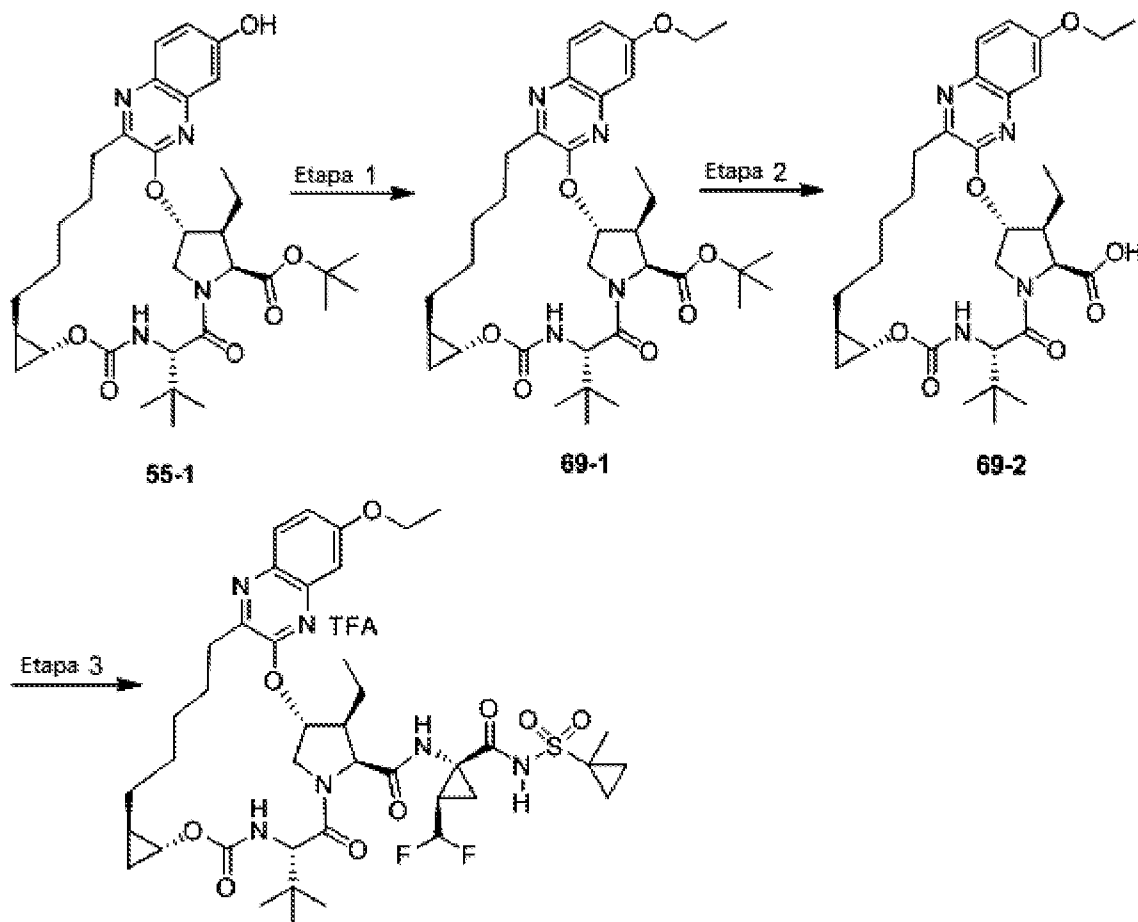


Etapa 1. Obținerea **68-1** și **68-2** (amestec): TMSOTf (0,6 mL, 3,3 mmol) s-a adăugat la o soluție de Intermediar **62-3** (424 mg, 0,606 mmol) în 7 mL de diclorometan la temperatura camerei. După 1 oră, 0,2 mL suplimentare de TMSOTf s-au adăugat. După un total de trei ore, amestecul de reacție a fost concentrat pentru a produce un amestec de izomeri **68-1** și **68-2**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₃H₄₃F₂N₄O₇: 645,30; găsit: 645,49.

Etapa 2. Obținerea **68-3** și **68-4** (amestec): HATU (209 mg, 0,550 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,25 mL, 1,43 mmol) s-au adăugat la amestecul de **68-1** și **68-2** din etapa precedentă (176 mg, 0,273 mmol) și Intermediar **A9** (161 mg, 0,555 mmol) în 4 mL de acetonitril și 2 mL de DMF în argon. După o oră, s-a mai adăugat 100 mg de Intermediar **A9**. După două ore, amestecul de reacție a fost preluat în 30 mL de acetat de etil și s-a spălat cu 20 mL de HCl 1N apoasă. Stratul apos s-a extras de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat cu 50% soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-50% acetat de etil în hexan) și CLPÎ preparativă cu fază inversă (50-100% acetonitril în apă, cu 0,1% soluție tampon de acid trifluoroacetic) pentru a obține săruri ale acidului trifluoroacetic dintr-un amestec de **68-3** și **68-4**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₃F₄N₆O₉S: 881,35; găsit: 881,50.

Etapa 3. Obținerea Exemplului **68**: Paladiu pe carbon (10% de masă Pd, 2 mg, 0,0019 mmol) s-a adăugat la o soluție de amestec de **68-3** și **68-4** din etapa anterioară (4,5 mg, 0,0045 mmol) în 1 mL de etanol. Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul a fost agitat timp de două ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celită, apoi spălat cu etanol. Filtratul a fost concentrat in vid pentru a se obține Exemplul **68**. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,81min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S: 883,36; găsit: 883,64. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,13 (td, J_{H-F} = 57 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,88-5,84 (m, 1H), 4,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38-4,30 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,34-2,16 (m, 2H), 1,92-1,54 (m, 6H), 1,46-1,36 (m, 3H), 1,34-1,12 (m, 8H), 1,20 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08-0,96 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 0,93-0,78 (m, 4H).

Exemplul 69. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-etoxi-9-etil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



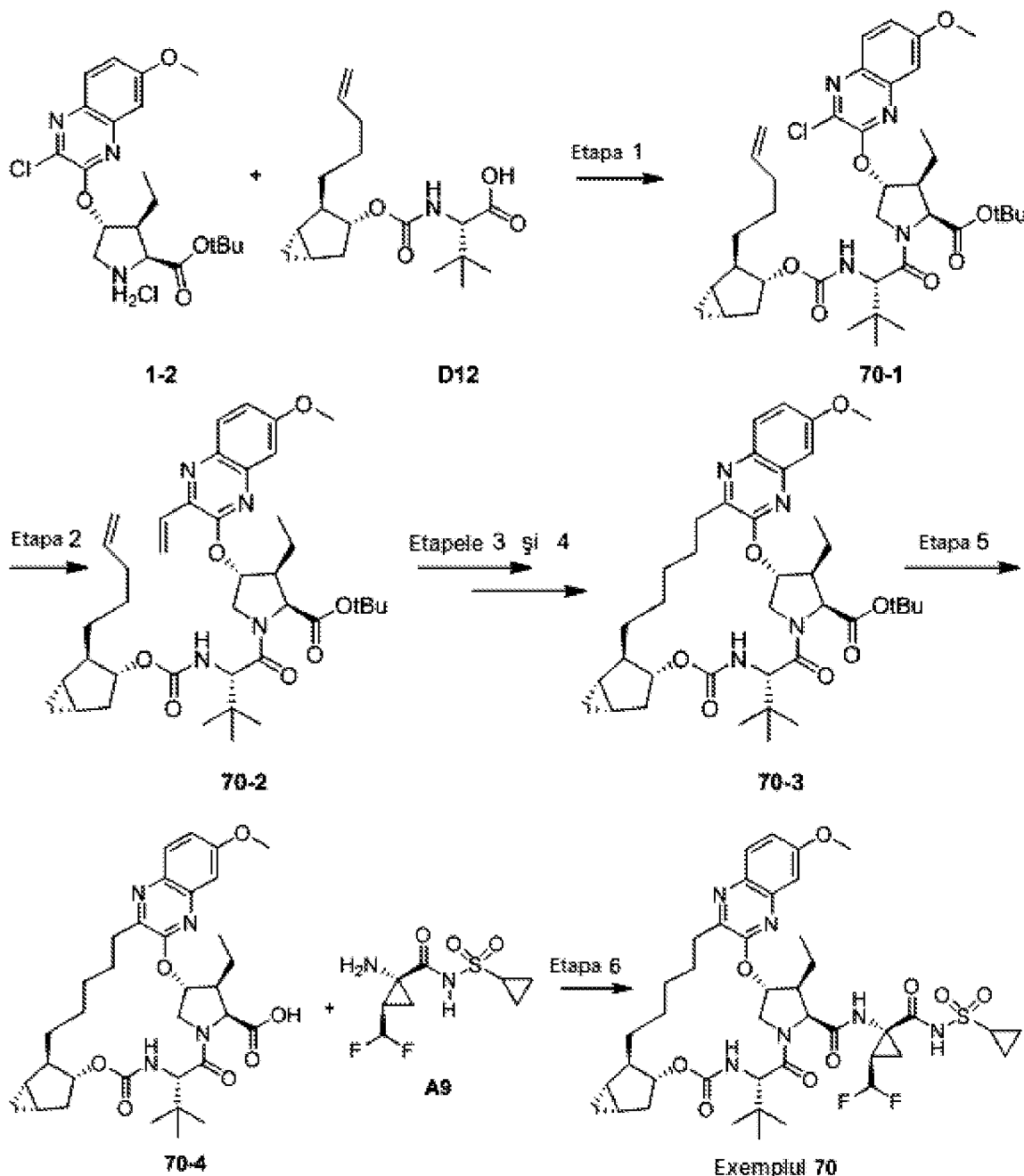
Exemplul 69

Etapa 1. Obținerea **69-2**. Chinoxalinol **55-1** (54 mg, 0,086 mmol) a fost suspendat în ACN (2 mL) și tratat cu CS_2CO_3 (84 mg, 0,259 mmol) și brometan (0,032 mL, 0,432 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la tc timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și materialul brut a fost purificat prin cromatografie în coloană flash pentru a se obține **69-2**. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_7$: 652,38; găsit: 653,41.

Etapa 2. Obținerea **69-3**. Intermediar **69-2** (0,086 mmol teoretic) s-a tratat cu DCM (10 mL) și TMSOTf (1,0 mL) la tc. După 1 oră, amestecul de reacție a fost complet determinat prin CLSM. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obține **69-3**, care s-a utilizat fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7$: 596,32; găsit: 597,38.

Etapa 3. Obținerea Exemplului **69**. Acid carboxilic **69-3** (0,086 mmol teoretic) s-a tratat cu Intermediar **A10** (40 mg, 0,130 mmol), TBTU (47 mg, 0,147 mmol), DMAP (18 mg, 0,147 mmol), DCM (3 mL) și DIPEA (0,075 mL, 0,432 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 20 de ore, apoi concentrat sub presiune redusă și purificat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține Exemplul **69** sub formă de sare TFA. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 846,38; găsit: 847,75.

Exemplul 70. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoi]-2-(difluorometil)ciclopropil]-10-etil-15-metoxi-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropana[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea **70-1**: La o soluție de **1-2** (575 mg, 1,41 mmol), **D12** (410 mg, 1,26 mmol) și HATU (696 mg, 1,80 mmol) în DMF (12 mL) s-a adăugat DIPEA (1,0 mL, 5,64 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la tc. După agitare timp de 2 ore, HATU suplimentar (350 mg, 0,92 mmol) și DIPEA (0,5 mL, 2,8 mmol) s-au adăugat la reacție, și amestecul s-a agitat timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție saturată de NaHCO₃ și s-a extras cu acetat de etil, s-a spălat ulterior cu soluție de sare, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (10-30% EtOAc/hexani) pentru a se obține Intermediarul **70-1**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₈H₅₄ClN₄O₇: 713,37; găsit: 713,95.

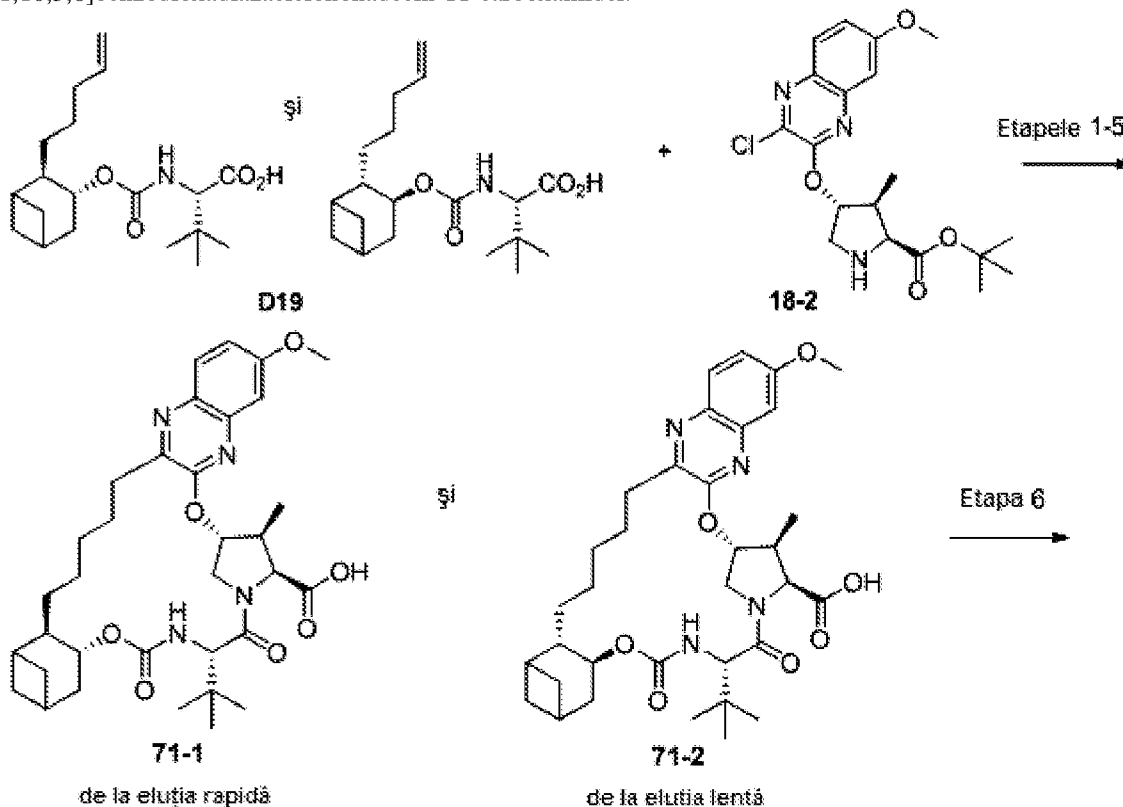
Etapa 2. Obținerea **70-2**: La o soluție de **70-1** (542 mg, 0,76 mmol), TEA (0,16 mL, 1,14 mmol) și viniltrifluorborat de potasiu (153 mg, 1,14 mmol) în EtOH (10 mL) s-a adăugat PdCl₂(dppf) (62 mg, 0,08 mmol). Amestecul de reacție s-a degazat cu N₂ timp de 10 minute și s-a încălzit la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție saturată de NaHCO₃ și s-a extras cu acetat de etil, s-a spălat ulterior cu soluție de sare, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat. Reziduuul a fost purificat utilizand cromatografia pe silicagel (0-20% EtOAc/hexan) pentru a se obține Intermediarul **70-2**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₅₇N₄O₇: 705,42; găsit: 705,05.

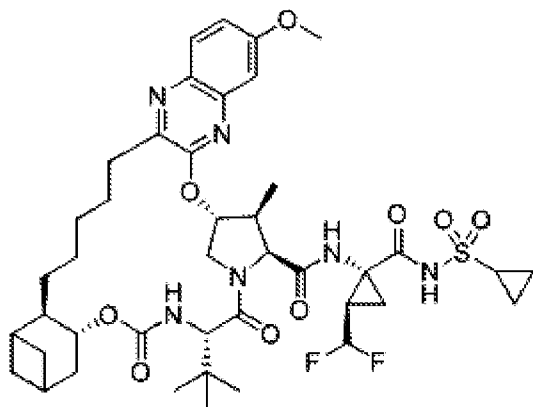
Etapa 3 și 4. Obținerea **70-3**: La o soluție de **70-2** (470 mg, 0,66 mmol) în DCE (100 mL) s-a adăugat catalizator Zhan 1B (49 mg, 0,07 mmol) și amestecul de reacție s-a degazat timp de 30 minute cu N₂. Amestecul de reacție s-a încălzit la 100°C timp de 1 oră, s-a lăsat să se răcească la tc și s-a concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține produsul (358 mg; CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₈H₅₃N₄O₇: 677,39; găsit: 677,52), care a fost preluat în EtOH (6 mL) și EtOAc (2 mL) și tratat cu Pd/C (10%, 350 mg). Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și agitată la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celită, spălat cu EtOAc și concentrat (358 mg de intermediar **70-3**) care a fost utilizat ulterior fără altă purificare. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₈H₅₃N₄O₇: 679,41; găsit: 679,44.

Etapa 5. Obținerea **70-4**: La o soluție de **70-3** (100 mg, 0,15 mmol) în DCM (1 mL) s-a adăugat TFA (1 mL) și s-a agitat la tc timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu H₂O, s-a alcalinizat până la pH 7 cu soluție saturată de NaHCO₃, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat pentru a se obține un reziduu de Intermediar **70-4**, care a fost utilizat ulterior fără suplimentare de purificare CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,34; găsit: 623,44.

Etapa 6. Obținerea Exemplului **70**: La o soluție de **70-4** (94 mg, 0,15 mmol), Intermediar **A9** (65 mg, 0,22 mmol), TBTU (87 mg, 0,27 mmol) și DMAP (27 mg, 0,22 mmol) în DCM (3 mL) s-a adăugat DIPEA (0,13 mL, 0,75 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu apă, s-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃, soluție de sare, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat. Materialul brut a fost purificat prin CLPÎ cu fază inversă (Gemini, 30-85% ACN/H₂O + 0,1% TFA) și liofilizat pentru a se obține Exemplul **70** (23 mg) sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,32 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,39; găsit: 859,54. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,09-5,68 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,07-4,97 (m, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 4,42-4,29 (m, 2H), 4,22 (dd, *J* = 12,0, 4,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,75 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,93-2,67 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,13-1,04 (m, 30H), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 0,90 (m, 3H), 0,65-0,46 (m, 2H).

Exemplul 71. Obținerea (4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-17-metoxi-12-metil-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-1,3:10,13-dimetanochinoxalino[2,3-c][1,10,3,6]benzodioxadiazaciclonoanadecin-11-carboxamidei.





Exemplu 71

Etapa 1: La o soluție de amină **18-2** (315 mg, 0,80 mmol), DIPEA (350 μ L, 2,0 mmol) și un amestec 1:1 de acizi **D19** (270 mg, 0,80 mmol) în MeCN (8 mL) s-a adăugat HATU (400 mg, 1,05 mmol). Soluția rezultată s-a agitat timp de 2,5 ore la temperatura camerei, moment în care s-a diluat cu EtOAc (50 mL) și HCl 0,2 N apoasă (30 mL). Fazele s-au separat și faza organică s-a uscat pe MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10% până la 30% EtOAc în hexan) a permis obținerea 474 mg dintr-un ulei incolor care s-a utilizat direct în etapa următoare.

Etapa 2: O suspensie de produs din Etapa 1 (474 mg, cca 0,65 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40 mg, 0,049 mmol) și viniltrifluoroborat de potasiu (189 mg, 1,41 mmol) în EtOH (8 mL) s-a barbotat cu Ar timp de mai multe minute și Et_3N (200 μ L, 1,4 mmol) s-a adăugat. Amestecul rezultat s-a încălzit în Ar la 75°C prin intermediul băii de ulei. După agitare timp de 2,25 ore, amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu acetat de etil (35 mL) și soluție de sare semisaturată (20 mL). Fazele s-au separat și faza organică s-a uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie pe silicagel a permis obținerea unui ulei galben care s-a utilizat direct în etapa următoare.

Etapa 3: O soluție de produs din Etapa 3 (395 mg, 0,56 mmol) în 1,2-DCE (180 mL) s-a barbotat cu Ar timp de 10 min. Catalizator de metateză Zhan 1B (61 mg, 0,083 mmol) s-a adăugat apoi ca o soluție în DCE (4 mL) și soluția rezultată s-a încălzit la 85°C. După agitare timp de 1,75 ore, amestecul de reacție s-a răcit la temperatura ambiantă, s-a concentrat pe silicagel (5 g) și s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (10 până la 15 până la 25% EtOAc în hexan) pentru a produce 116 mg dintr-un produs cu elutie rapidă și 84 mg dintr-un produs cu elutie lentă.

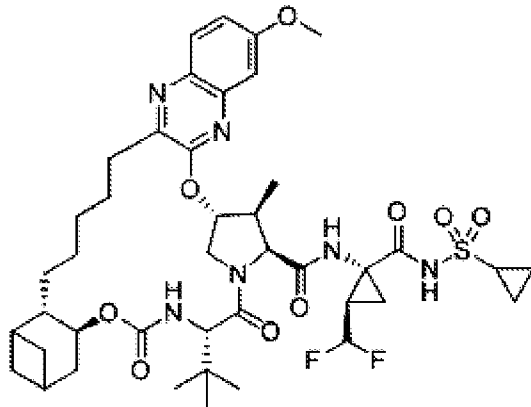
Etapa 4-5 (diastereomer cu elutie rapidă): Produsul cu elutie rapidă din Etapa 3 s-a dizolvat în 1:1 EtOAc:EtOH (4 mL). Pd/C (10% de masă Pd, 45 mg) s-a adăugat și vasul de reacție s-a purjat de două ori cu 1 atm H_2 . Amestecul de reacție s-a agitat timp de 2,5 ore în 1 atm H_2 și s-a filtrat apoi prin celită cu EtOAc pentru a se obține un reziduu brut. Acest reziduu s-a dizolvat în CH_2Cl_2 (1 mL) și s-a tratat cu TFA (2 mL). După agitare timp de 2 ore, amestecul de reacție s-a concentrat în vid și s-a împărțit între EtOAc (15 mL) și 15% de soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (10 mL). Fazele s-au separat și faza organică s-a spălat cu soluție salină (10 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 și s-a filtrat pentru a se obține **71-1**. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 623,3; găsit: 623,2.

Etapa 4-5 (diastereomer cu elutie lentă): Produsul cu elutie lentă din Etapa 3 s-a dizolvat în EtOAc (1 mL) și EtOH (7 mL). Pd/C (10% de masă Pd, 85 mg) s-a adăugat și vasul de reacție s-a purjat de două ori cu 1 atm de H_2 . Amestecul de reacție s-a agitat timp de 3 ore în 1 atm H_2 și s-a filtrat apoi prin celită cu EtOAc pentru a se obține un reziduu brut. Acest reziduu s-a dizolvat în CH_2Cl_2 (1 mL) și s-a tratat cu TFA (2 mL). După agitare timp de 2 ore, amestecul de reacție s-a fost în vid și s-a împărțit între EtOAc (15 mL) și 15% soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (10 mL). Fazele s-au separat și faza organică s-a spălat cu soluție salină (10 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 și s-a filtrat pentru a se obține **71-2**. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 623,3; găsit: 623,2.

Etapa 6: Obținerea Exemplului **71**: La o suspensie de acid **71-1** (49 mg, 0,079 mmol) și hidrociorură de amină **A9** (41 mg, 0,14 mmol) în MeCN (1 mL) s-a adăugat DIPEA (100 μ L, 0,57 mmol). HATU (45 mg, 0,12 mmol) s-a adăugat la soluția rezultată și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 14,5 ore. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu EtOAc (20 mL), HCl 0,2 M apoasă (10 mL) și soluție de sare (10 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (20 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține un reziduu brut. Acest reziduu s-a dizolvat în CH_2Cl_2 și s-a concentrat pe 2 g de silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (4% până la 45% acetonă în hexan) a permis obținerea unui reziduu amorf, care a fost liofilizat din apă și MeCN pentru a se

obține Exemplul 71. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; găsit: 859,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,97 (td, J = 55,5, 6,9 Hz, 1H), 5,59-5,45 (m, 2H), 4,96 (dd, J = 14,4, 6,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,13 (dt, J = 12,0, 7,7 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,99-2,63 (m, 4H), 2,40-2,23 (m, 2H), 2,15-0,83 (m, 34H).

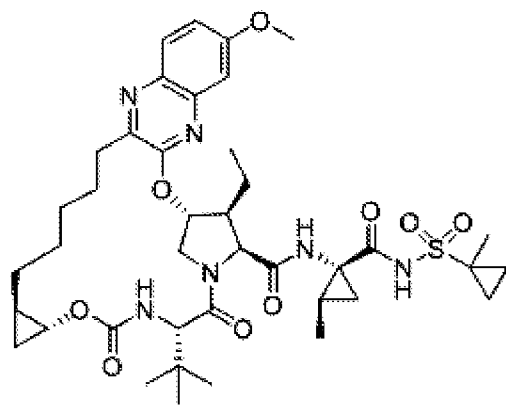
Exemplul 72. Obținerea (4aS,8S,11S,12S,13R,25aS)-8-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoi]-2-(difluorometil)ciclopropil]-17-metoxi-12-metil-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-1,3:10,13-dimetanochinoxalino[2,3-c][1,10,3,6]benzodioxadiazaciclonoanadecin-11-carboxamidei.



Exemplul 72

Etapa 1: Obținerea Exemplului 72: La o suspensie de acid 71-2 (49 mg, 0,079 mmol) și hidrociorură de amină A9 (38 mg, 0,13 mmol) în MeCN (1 mL) s-a adăugat DIPEA (100 μL, 0,57 mmol). HATU (41 mg, 0,11 mmol) s-a adăugat la soluția rezultată și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 14,5 ore. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu EtOAc (20 mL), HCl 0,2 M apoasă (10 mL) și soluție de sare (10 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (20 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da un reziduu brut. Acest reziduu s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și s-a concentrat pe 2 g de silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (4% până la 45% acetona în hexan) a permis obținerea unui reziduu amorf, care a fost liofilizat din apă și MeCN pentru a se obține Exemplul 72. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; găsit: 859,0. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 5,98-5,88 (m, 1H), 5,69 (td, J = 55,4, 6,9 Hz, 1H), 4,81-4,69 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 2H), 4,33 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,35 (dd, J = 9,7, 7,0 Hz, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,87-2,72 (m, 2H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,17-0,71 (m, 34H).

Exemplul 73. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-9-etil-14-metoxi-N-[(1R,2R)-2-metil-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoi]ciclopropil]-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

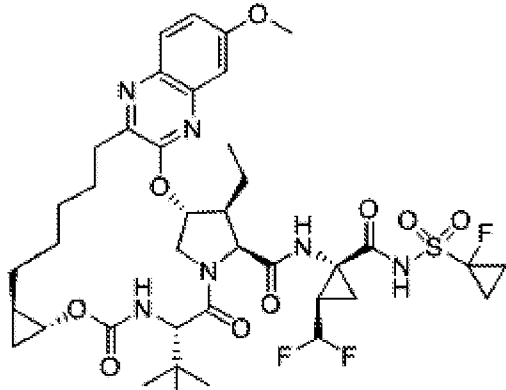


Exemplul 73

Exemplul 73 a fost obținut în mod similar cu Exemplul 1 substituind Intermediarul A11 cu Intermediarul A10 în Etapa 8. Sarea TFA din Exemplul 73 a fost izolată. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,72 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₅₇N₆O₉S: 797,98; găsit: 797,54. ¹H RMN

(400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H); 7,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,22 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H); 7,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 5,87 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 4,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,39 (br s, 1H); 4,37 (br d, $J = 10$ Hz, 1H); 4,15 (dd, $J = 12, 4$ Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 3,10-2,88 (m, 1H); 2,80 (td, $J = 12,4, 4$ Hz, 1H); 2,58 (m, 1H); 1,89-1,66 (m, 3H); 1,66-1,38 (m, 11H); 1,52 (s, 3H); 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,16 (d, $J = 6$ Hz, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,84 (m, 4H); 0,78-0,66 (m, 1H); 0,55-0,20 (m, 1H).

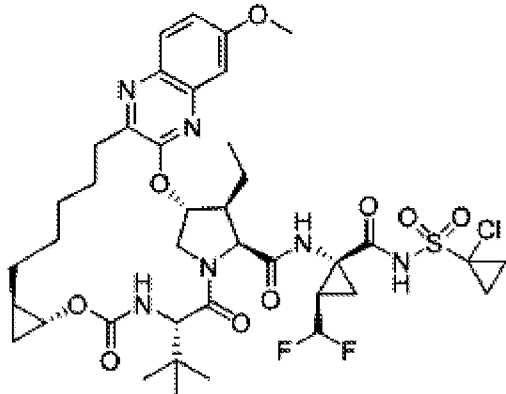
Exemplul 74. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-fluorociclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Exemplul 74

Exemplul 74 a fost obținut în mod similar cu Exemplul 1 substituind Intermediarul A12 cu Intermediarul A10 în Etapa 8. Sarea TFA din Exemplul 74 a fost izolată. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,81 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₂F₃N₆O₉S: 837,35; găsit: 837,54. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H); 7,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,22 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H); 7,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 5,89 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 5,82 (td, $J_{H-F} = 56$ Hz, $J = 6,4$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,39 (s, 1H); 4,38 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 4,16 (dd, $J = 12, 7,2$ Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,78-3,72 (m, 1H); 3,10-2,89 (m, 1H); 2,80 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1H); 2,63-2,54 (m, 1H); 2,02 (m, 2H); 1,95-1,66 (m, 3H); 1,66-1,36 (m, 9H); 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,14-1,04 (m, 2H); 1,09 (s, 9H); 1,04-0,92 (m, 2H); 0,78-0,68 (m, 1H); 0,57-0,46 (m, 1H).

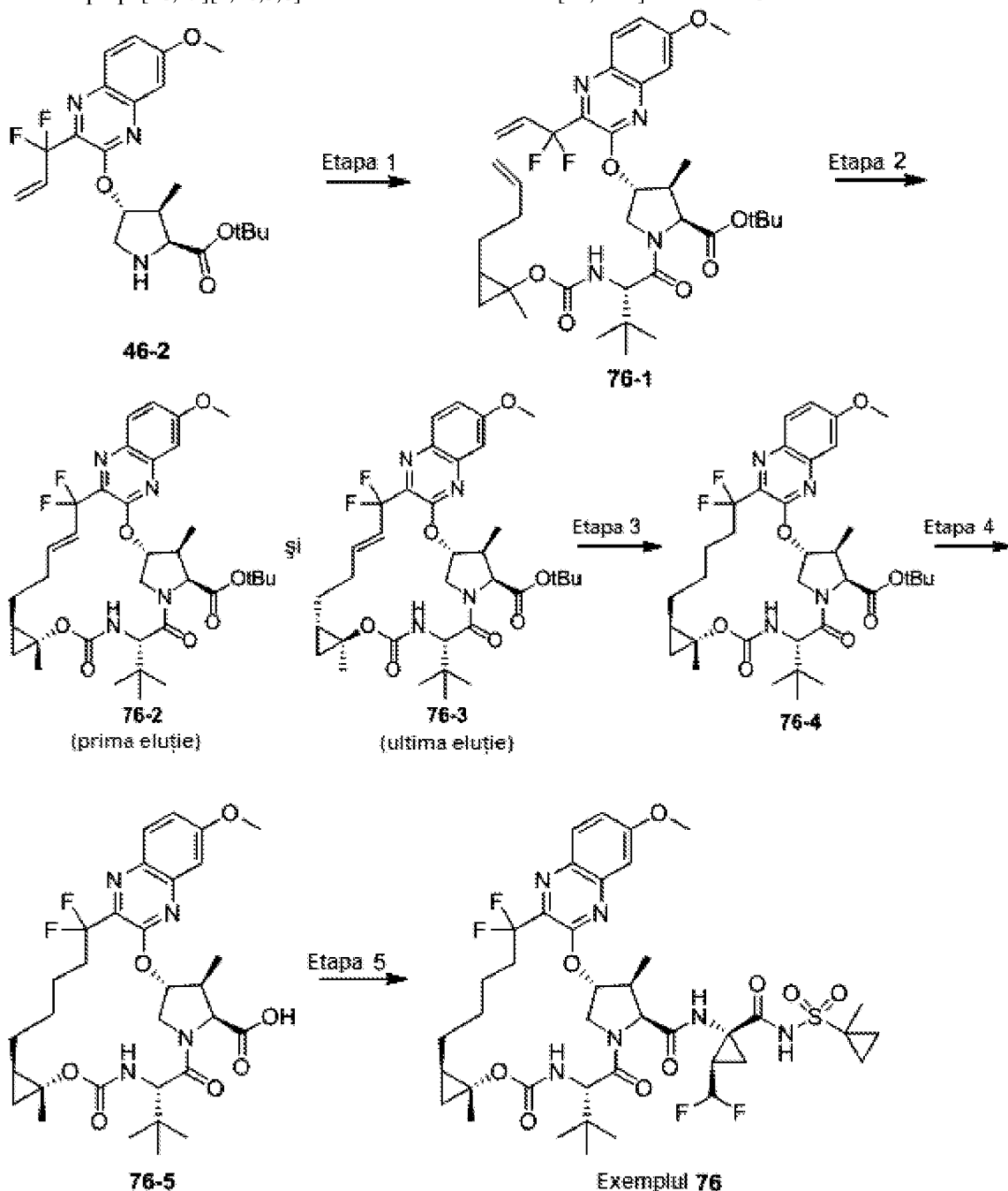
Exemplul 75. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-1-[(1-chlorociclopropil)sulfonil]carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Exemplul 75

Exemplul 75 a fost obținut în mod similar cu Exemplul 1 substituind Intermediarul A13 cu Intermediarul A10 în Etapa 8. Sarea TFA din Exemplul 75 a fost izolată. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,89 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₂ClF₂N₆O₉S: 853,32; găsit: 853,94. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H); 7,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,22 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H); 7,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 5,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 5,84 (td, $J_{H-F} = 55,6$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 1H); 4,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,39 (br s, 1H); 4,38 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 4,16 (dd, $J = 12, 7,2$ Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,77-3,73 (m, 1H); 3,00-2,88 (m, 1H); 2,86-2,75 (m, 1H); 2,64-2,54 (m, 1H); 2,10-1,90 (m, 4H); 1,90-1,37 (m, 12H); 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,78-0,64 (m, 1H); 0,56-0,45 (M, 1H).

Exemplul 76. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-1a,9-dimetil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea **76-1**: HATU (502 mg, 1,32 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,70 mL, 4,02 mmol) s-au adăugat la un amestec de **46-2** (434 mg, 0,998 mmol) și Intermediar **D17** (350 mg, 1,24 mmol) în 16 mL de acetonitril, în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și rezidul rezultat s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-25% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **76-1**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,36; găsit: 701,57.

Etapa 2. Obținerea **76-2** și **76-3**: Un amestec diastereomeric **76-1** (550 mg, 0,786 mmol) și catalizator Zhan 1B (69 mg, 0,094 mmol, Strem) în 157 mL de DCE s-a deoxigenat în argon timp de 25 de minute. Amestecul s-a încălzit apoi la reflux timp de 90 de minute. Încă 35 mg de catalizator Zhan 1B s-a adăugat și amestecul de reacție s-a încălzit la reflux timp de 45 de minute. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a concentrat in vid. Rezidul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-35% acetat de etil în hexan) pentru a produce diastereomeri izolați **76-2** (componentul primei eluții) ca o

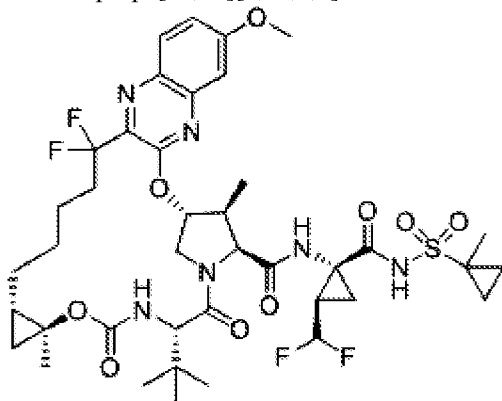
pelicula solida de culoare albă și **76-3** (componentul ultimei eluții) ca o peliculă solidă brună. Prima eluție **76-2**: CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₅H₄₇F₂N₄O₇: 673,33; găsit: 673,45. Ultima eluție **76-3**: CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₅H₄₇F₂N₄O₇: 673,33; găsit: 673,47.

Etapa 3. Obținerea **76-4**: Paladiu pe carbon (10% de masă Pd, 51 mg, 0,048 mmol) s-a adăugat la o soluție de **76-2** (175 mg, 0,260 mmol) în 9 mL de etanol. Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat pe Celită și s-a spălat cu etanol. Filtratul s-a concentrat in vid pentru a se obține **76-4**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₅H₄₉F₂N₄O₇: 675,35; găsit: 675,53.

Etapa 4. Obținerea **76-5**: TFA (1,2 mL, 15,6 mmol) s-a adăugat încet la o soluție de **76-4** (155 mg, 0,230 mmol) în 3,4 mL de diclormetan. După 4 ore, amestecul s-a concentrat sub presiune redusă până aproape de uscare. Reziduul rezultat a fost preluat în 25 mL de acetat de etil, s-a spălat cu 15 mL de apă, 15 mL de soluție saturată de NaHCO₃ (ap.) și s-a separat. Straturile apoase s-au extras cu acetat de etil (3 x 20 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu 30 mL de soluție de sare, s-au uscat pe MgSO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat in vid pentru a se obține **76-5**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₁H₄₁F₂N₄O₇: 619,29; găsit: 619,44.

Etapa 5. Obținerea Exemplului 76: HATU (160 mg, 0,421 mmol) și DIPEA (0,20 mL, 1,15 mmol) s-au adăugat la un amestec de **76-5** (140 mg, 0,226 mmol) și Intermediar **A10** (139 mg, 0,457 mmol) în 7,5 mL de MeCN în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție a fost preluat în 30 mL de acetat de etil și s-a spălat cu 20 mL de HCl 1 N apoasă. Straturile s-au separat și straturile apoase s-au extras de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe MgSO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-45% acetat de etil în hexan) și CLPÎ preparativă cu fază inversă (50-100% acetonitril în apă, cu soluție tampon de 0,1% de acid trifluoracetic) pentru a se obține sarea acidului trifluoracetic din Exemplul 76 (Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,80 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,35; găsit: 869,59. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 9,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,78 (td, JH-F = 56 Hz, J = 7,2 Hz, 1H), 5,76-5,74 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,62-2,43 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 3H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,41-1,36 (m, 1H), 1,27-1,18 (m, 1H), 1,11 (s, 9H), 1,09-1,04 (m, 5H), 1,03-0,94 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 3H), 0,17-0,12 (m, 1H).

Exemplul 77. Obținerea (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-1a,9-dimetil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

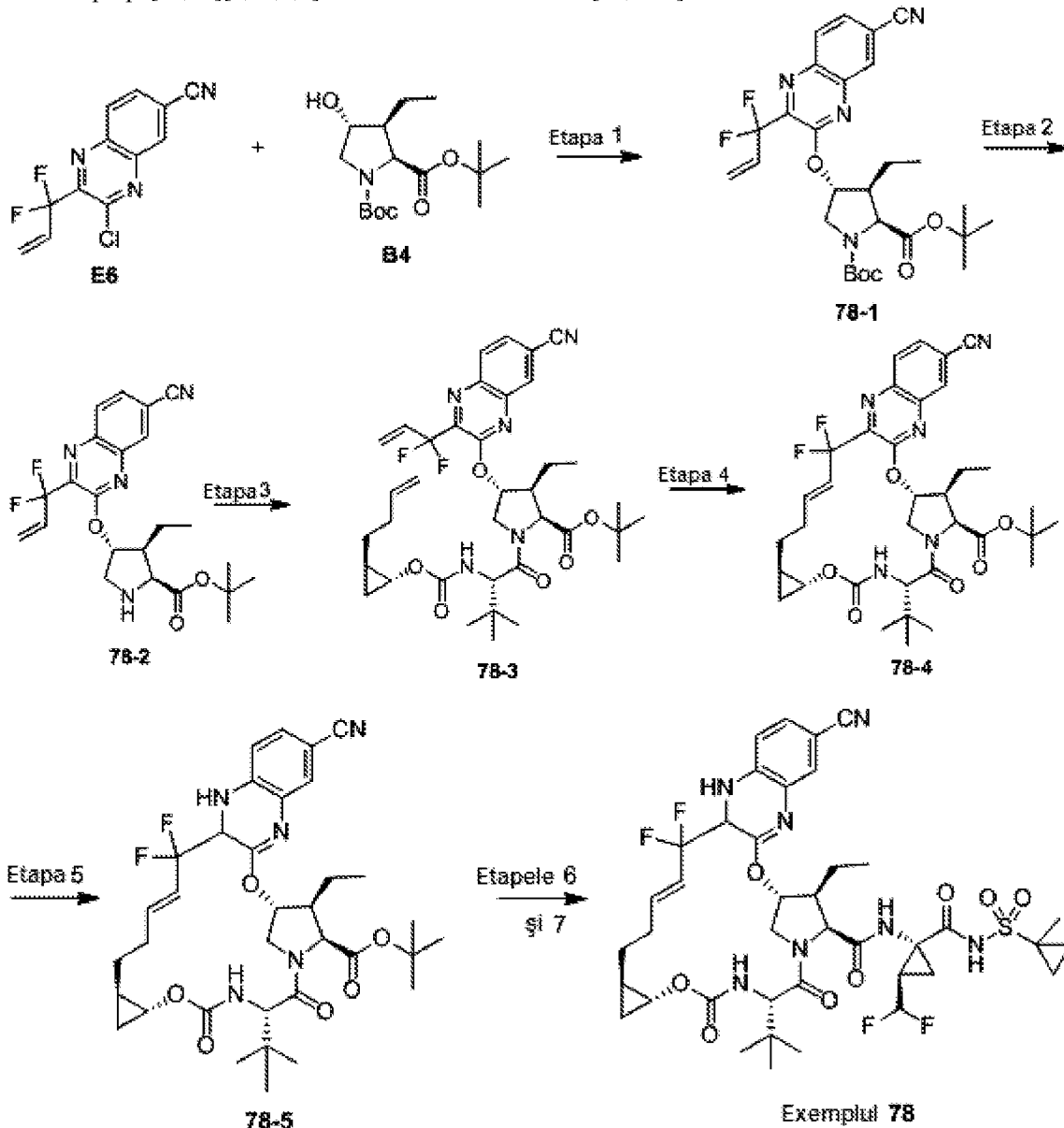


Exemplul 77

Exemplul 77 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 76, substituind **76-3** din ultima eluție cu **76-2** din prima eluție în Etapa 3. Exemplul 76 a fost apoi izolat. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,46 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,35; găsit: 869,53. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,58-6,54 (m, 1H), 5,75 (td, JH-F = 55 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 4,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,92-2,71 (m, 1H), 2,50-1,94 (m, 6H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,17-1,01 (m, 3H), 1,09 (s, 9H), 0,94 la 0,82 (m, 4H), 0,17-0,12 (m, 1H).

Exemplul 78. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-terț-butil-14-ciano-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-

1,1a,3,4,5,6,9,10,17,17a,18,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



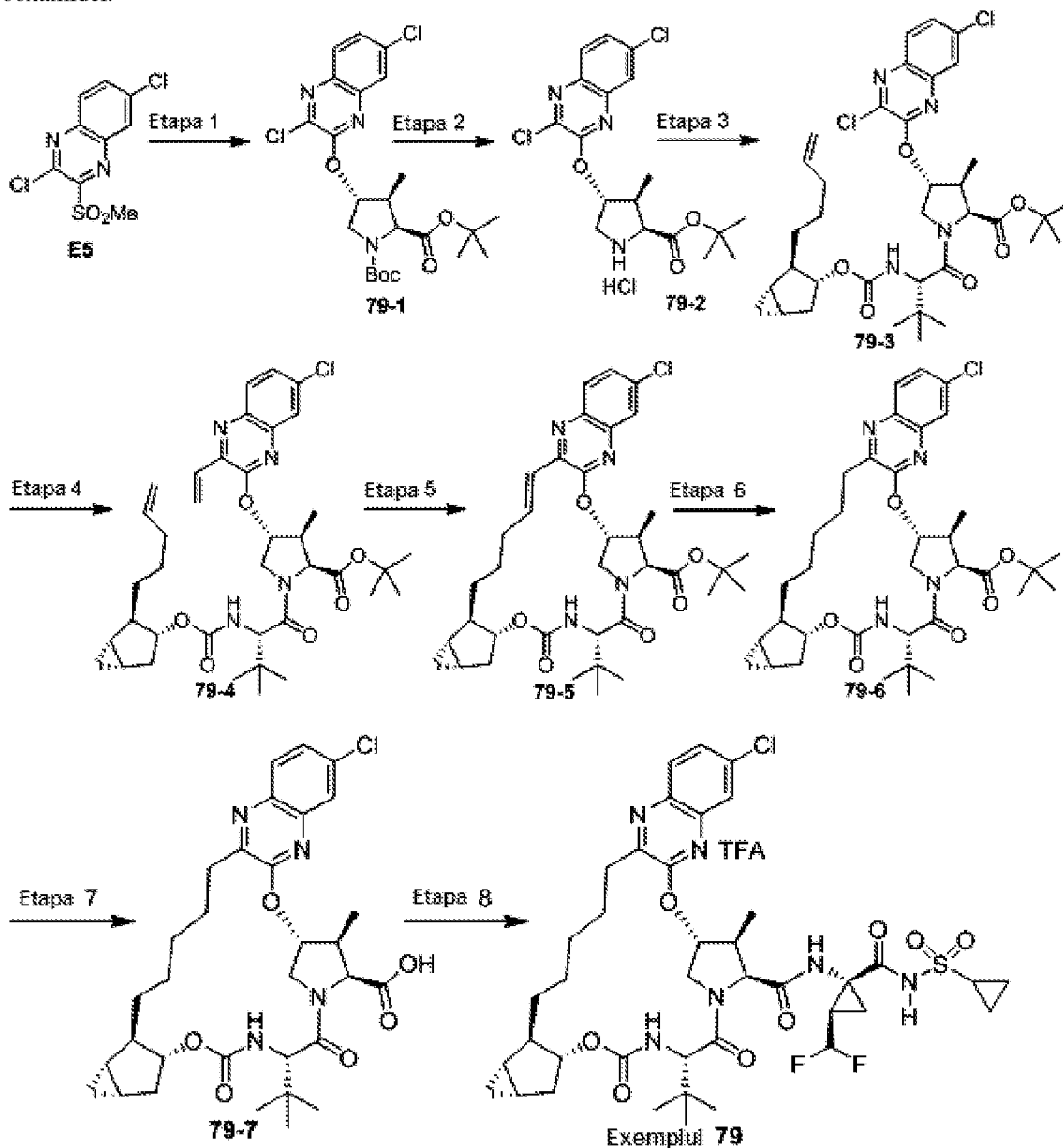
5

Etapele 1-4. Intermediarul **78-4** a fost obținut în mod similar cu Intermediarul **17-4**, utilizând **E6** în loc de **E3**.

Etapa 5: La o soluție de **78-4** (90 mg, 0,135 mmol) în EtOH (0,7 mL) s-a adăugat NaBH₄ (21 mg, 0,54 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la TC timp de 1 oră. După aceasta amestecul de reacție s-a filtrat printr-un strat de celită și s-a concentrat pentru a se obține Intermediarul **78-5**, care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₅F₂N₅O₆: 669,76; găsit: 669,73.

Etapele 6 și 7: Obținerea Exemplului **78**: La o soluție de **78-5** (35 mg, 0,31 mmol) în DCM (0,4 mL) s-a adăugat TFA (0,2 mL) și amestecul s-a agitat la 20°C timp de 3 ore. Solvenții s-au îndepărtat în vid pentru a produce un reziduu care s-a utilizat ulterior fără purificare suplimentară. La o suspensie de acest reziduu (33 mg, 0,05 mmol) și Intermediar **A10** (27 mg, 0,1 mmol) în DCM (0,3 mL) s-a adăugat TBTU (26 mg, 0,08 mmol) și DIPEA (35 μL, 0,2 mmol) la tc. După 1 oră, soluția s-a purificat direct prin CLPI cu fază inversă (coloană Gemini 5u C18 110Å, 50-100% ACN/H₂O + 0,1% TFA) și liofilizat pentru a obține sarea TFA din Exemplul **78**. Timpul de retenție al CLPI analitice: 7,994 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₄₉F₄N₇O₈S: 863,92; găsit: 864,20. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,35 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,01-5,82 (m, 2H), 5,41 (m, 2H), 4,57-4,07 (m, 5H), 3,52 (m, 1H), 2,55-2,28 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,69-1,37 (m, 9H), 1,33 (m, 2H), 1,06-0,87 (m, 16H), 0,70 (m, 2H), 0,49 (m, 1H).

Exemplul 79. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-15-chloro-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropana[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.



Etapa 1. Obținerea **79-1**. Sulfonil chinoxalină **E5** (920 mg, 3,32 mmol) s-a suspendat în MeCN (17 mL), apoi s-a tratat cu intermediar **B1** (1,00 g, 3,32 mmol) și CS_2CO_3 . După 17 ore, amestecul de reacție s-a filtrat prin celită și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice (10% la 30% EtOAc/Hex) pentru a obține eterul **79-1**. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 398,10; găsit: 398,12.

Etapa 2. Obținerea **79-2**. Carbatat de terț-butil **79-1** (513 mg, 1,03 mmol) s-a dizolvat în DCM (10 mL) și s-a tratat cu HCl (4,0 mL în dioxan, 5 mL, 20 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă pentru a obține hidroclorura de amină **79-2**, care s-a utilizat ulterior fără purificare. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 398,10; găsit: 398,16.

Etapa 3. Obținerea **79-3**. Hidroclorura de amină **79-2** (1,03 mmol teoretic) și intermediar **D12** (336 mg, 1,04 mmol) s-au combinat și tratat cu BEP (285 mg, 1,04 mmol), EtOAc (9 mL), NMP (1 mL) și DIPEA (0,90 mL, 5,2 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 3 ore, apoi s-a răcit la TC. După încă 15 ore, amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc. Soluția organică s-a spălat cu soluție apoasă saturată de

NaHCO₃ și soluție de sare, apoi s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice (10% la 25% EtOAc/Hex) pentru a obține amida **79-3**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₄₉Cl₂N₄O₆: 703,30; găsit: 703,91.

5 Etapa 4. Obținerea **79-4**. Clorochinoxalina **79-3** (541 mg, 0,769 mmol) s-a tratat cu viniltrifluorborat de potasiu (154 mg, 1,15 mmol), Pd(dppf)Cl₂ diclorometan (63 mg, 0,077 mmol), EtOH (8 mL) și trietilamină (0,16 mL, 1,15 mmol). Amestecul agitat s-a încălzit la reflux timp de 1 oră, apoi s-a răcit la TC și s-a diluat cu EtOAc. Stratul organic s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție de sare, apoi s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie în coloană pe silice (10% la 30% EtOAc/Hex) pentru a se obține vinilchinoxalina **79-4**.
10 CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₈H₅₂ClN₄O₆: 695,36; găsit: 695,10.

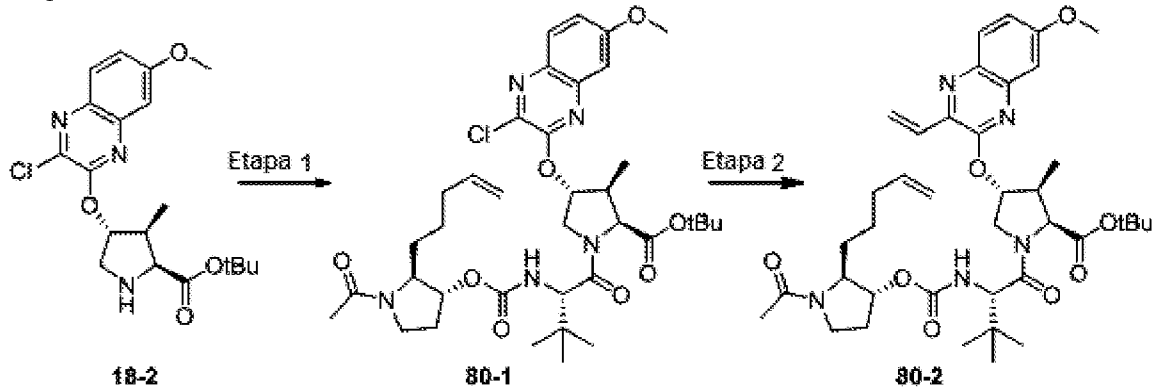
Etapa 5. Obținerea **79-5**. Vinilchinoxalina **79-4** (390 mg, 0,561 mmol) s-a tratat cu DCE (112 mL) și catalizator Zhan-B (38 mg, 0,0561 mmol). Amestecul agitat s-a degazat cu barbotarea N₂ timp de 25 min, apoi s-a încălzit la reflux într-o atmosferă de Ar. După 1,5 ore, amestecul a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice (10% la 30% EtOAc/Hex) pentru a se obține macrociclul **79-5**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₄₈ClN₄O₆: 667,33; găsit: 667,86.
15

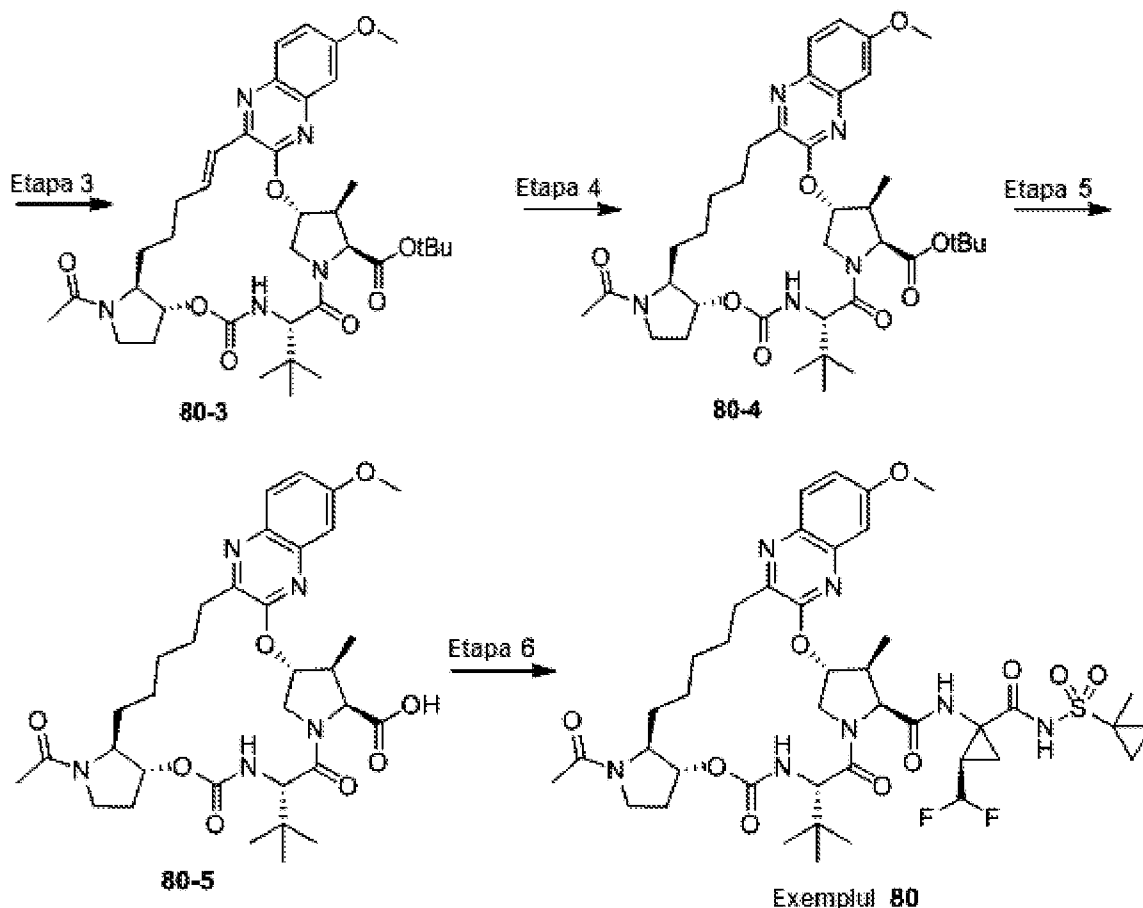
Etapa 6. Obținerea **79-6**. Macrociclul **79-5** (198 mg, 0,297 mmol) s-a tratat cu EtOAc (100 mL) și 5% Rh/alumină (100 mg). H₂ gazos s-a barbotat prin soluție timp de 1 min și amestecul de reacție s-a agitat la TC într-o atmosferă de H₂. După 45 min, mai multă Rh/alumină de 5% (200 mg) s-a adăugat. Din nou, H₂ gazos s-a barbotat prin soluție timp de 1 min și amestecul de reacție s-a agitat la TC într-o atmosferă de H₂. După încă 1 oră, amestecul de reacție s-a filtrat pe celită și s-a concentrat sub presiune redusă. Materialul (**79-6**) a fost utilizat ulterior fără purificare. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₅₀ClN₄O₆: 669,34; găsit: 669,63.
20

Etapa 7. Obținerea **79-7**. Macrociclul **79-6** (0,297 mmol teoretic) s-a tratat cu DCM (10 mL) și TFA (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut s-a dizolvat în EtOAc și soluția organică s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și 1 M acid citric. Soluție de sare s-a adăugat după spălarea cu acid citric pentru a rupe emulsia care s-a format. Stratul organic s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice (100% EtOAc) pentru a produce **79-7** impur care a fost utilizat mai departe fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₂H₄₂ClN₄O₆: 613,28; găsit: 613,22.
25

Etapa 8. Obținerea Exemplului **79**. Acidul carboxilic **79-7** (0,264 mmol teoretic) s-a tratat cu intermediar **A9** (156 mg, 0,537 mmol), TBTU (170 mg, 0,528 mmol), DMAP (65 mg, 0,528 mmol), DCM (2 mL) și DIPEA (0,23 mL, 1,3 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 19 ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține Exemplul **79** sub formă de sare TFA. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₅₂ClF₂N₆O₈S: 849,32; găsit: 849,16. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,17 (s, 1H), 7,86 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,84 (td, J = 55,7, 6,7 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42-4,26 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 12,0, 3,9 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,99 (tt, J = 8,2, 4,8 Hz, 2H), 2,78 (ddt, J = 21,6, 14,2, 5,7 Hz, 2H), 2,28-2,12 (m, 1H), 2,08-1,16 (m, 19H), 1,16-0,96 (m, 17H), 0,58 (dd, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 0,55-0,44 (m, 1H).
30

40 Exemplul **80**. Obținerea (3aR,7S,10S,11S,12R)-1-acetil-7-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoi]ciclopropil]-16-metoxi-11-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanopirrol[2',3':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]chinoxalin-10-carboxamidei.
45





Etapa 1. Obținerea **80-1**: Amină **18-2** (195 mg, 0,495 mmol) și Intermediar **D18** (192,8 mg, 0,544 mmol) s-au dizolvat în DMF (10 mL). DIPEA (430 μ L, 2,48 mmol) urmată de HATU (207 mg, 0,544 mmol) la temperatura camerei. După 1,5 ore, amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul brut s-a purificat direct prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a obține **80-1** (raportul diastereomeric 2:1 a favorizat produsul dorit). CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{37}H_{53}ClN_5O_8$: 730,3; găsit: 730,48.

Etapa 2. Obținerea **80-2**: Un amestec eterogen agitat de **80-1** (314 mg, 0,431 mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (35,2 mg, 0,043 mmol) și viniltrifluoroborat de potasiu (86,6 mg, 0,646 mmol) în EtOH (2,2 mL) a fost barbotat cu argon timp de 15 min. Trietilamină (320 μ L, 2,3 mmol) s-a adăugat și amestecul s-a încălzit la 80°C. După 40 min, amestecul de reacție s-a răcit la temperatura ambiantă și s-a diluat cu toluen (5 mL). Amestecul rezultat s-a concentrat și reziduul brut s-a purificat direct prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a obține **80-2** (raportul diastereomeric 2:1 a favorizat produsul dorit). CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{39}H_{56}N_5O_8$: 722,4; găsit: 722,54.

Etapa 3. Obținerea **80-3**: **80-2** (228 mg, 0,320 mmol) s-a dizolvat în DCE (64 mL) și soluția s-a barbotat cu Ar timp de 15 min. Catalizator Zhan 1B (23 mg, 0,032 mmol) s-a adăugat și soluția rezultată s-a agitat la 100°C, în Ar. După 45 min, amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a concentrat în vid și s-a purificat direct prin cromatografie pe silicagel (gradient de 0-100% acetat de etil/hexan) pentru a obține **80-3** (raportul diastereomeric 5:2 a favorizat produsul dorit). CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{37}H_{52}N_5O_8$: 694,37; găsit: 694,53.

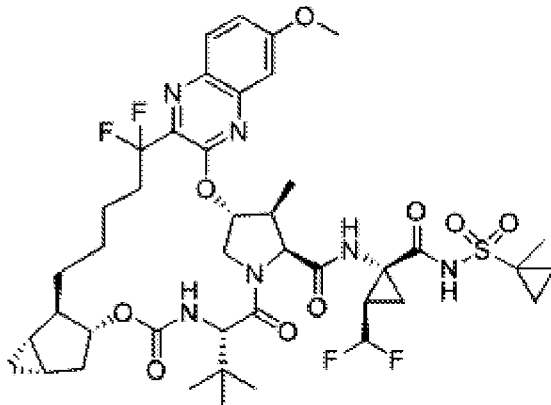
Etapa 4. Obținerea **80-4**: Olefina **80-3** (164 mg, 0,237 mmol) s-a dizolvat în etanol (1,19 mL) și vasul de reacție a fost purjat cu Ar. Pd/C (10% de masă Pd, 25 mg) s-a adăugat într-o singură porție și vasul de reacție a fost purjat de trei ori cu H_2 . Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei în 1 atm H_2 timp de 2 ore și s-a diluat cu acetat de etil (10 mL). Amestecul rezultat s-a filtrat printr-un strat de Celită și concentrat pentru a produce un reziduu brut de **80-4** (raportul diastereomeric 5:2 a favorizat produsul dorit), care s-a utilizat fără purificare suplimentară (CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{37}H_{54}N_5O_8$: 696,39; găsit: 696,56).

Etapa 5. Obținerea **80-5**: La o soluție de **80-4** (164 mg, 240 μ mol) în DCM (1,2 mL) s-a adăugat TFA (0,45 mL) la tc. După 7 ore, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (50 mL) și amestecul rezultat s-

a extras cu soluție de hidroxid de sodiu apos 1N (40 mL). Stratul apos s-a acidificat lent apoi până la pH=3 cu acid clorhidric concentrat și s-a extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Extractele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat in vid. Reziduul a fost uscat azeotropic cu toluen (3 x 5 mL) pentru a se obține **80-5** (raportul diastereomeric 5:2 a favorizat produsul dorit), care s-a utilizat fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₃H₄₆N₅O₈: 640,33; găsit: 640,48.

Etapa 6. Obținerea Exemplului **80**: La o soluție de **80-5** (140 mg, 219 μmol) și Intermediar **A10** (133 mg, 438 μmol) în MeCN (1,1 mL) s-a adăugat HATU (169 mg, 438 μmol) urmat de DIPEA (190 μL, 1,09 mmol) la tc în atmosferă de argon. După 15 ore, amestecul de reacție s-a concentrat in vid, s-a purificat prin CLPÎ preparativă (coloană Gemini 5u C18 110Å, 5-100% MeCN/H₂O, 0,1% modificator de acid trifluoracetic) și a fost liofilizat, obținându-se Exemplul **80** (raportul diastereomeric 5:2 a favorizat produsul dorit) ca un solid galben deschis TFA. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 7,91 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₂H₅₈F₂N₇O₁₀S: 890,39; găsit: 890,64. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, Diastereomerul minor notat cu *) δ 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H*), 7,78 (br d, J = 9,0 Hz, 1H, 1H*), 7,21 (br d, J = 9,0 Hz, 1H, 1H*), 7,18 (br s, 1H, 1H*), 5,80 (br td, JH-F = 55,8 Hz, J = 6,8 Hz, 1H, 1H*), 5,64 (br s, 1H, 1H*), 5,23 (d, J = 4,7 Hz, 1H*), 5,15 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H, 1H*), 4,46 (d, J = 12,1 Hz, 1H*), 4,41 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H, 1H*), 4,22-4,07 (m, 1H, 1H*), 4,02-3,79 (m, 1H, 1H*) 3,92 (br s, 3H, 3H*), 3,73-3,52 (m, 2H, 2H*), 3,05-2,68 (m, 3H, 3H*), 2,40-2,21 (m, 1H, 1H*), 2,13-1,94 (m, 4H, 4H*), 1,83 (s, 2H, 2H*), 1,75-1,20 (m, 12H, 12H*), 1,12 (s, 9H*), 1,10 (s, 9H), 1,06 (br d, J = 7,3 Hz, 3H, 3H*), 0,92 la 0,85 (m, 4H, 4H*).

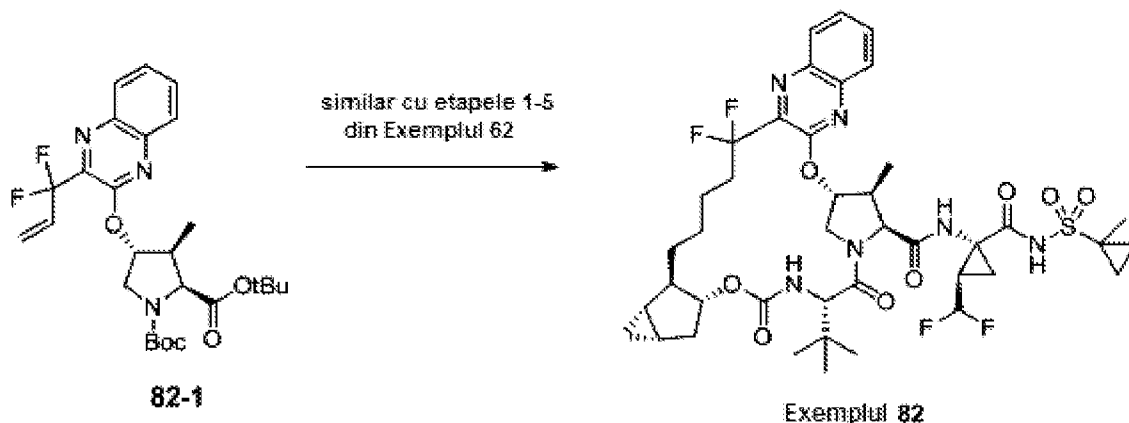
Exemplul 81. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-19,19-difluoro-15-metoxi-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.



Exemplul 81

Exemplul 81 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul **62**, substituind Intermediarul **A10** cu Intermediarul **A9** in Etapa 5. Exemplul **81** a fost izolat. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,36 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₂H₅₅F₄N₆O₉S: 895,36; găsit: 895,59. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,80 (td, JH-F = 56 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22-4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,82-1,64 (m, 3H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,44-1,26 (m, 5H), 1,08 (s, 9H), 1,07-0,98 (m, 4H), 0,94-0,84 (m, 3H), 0,60-0,48 (m, 2H).

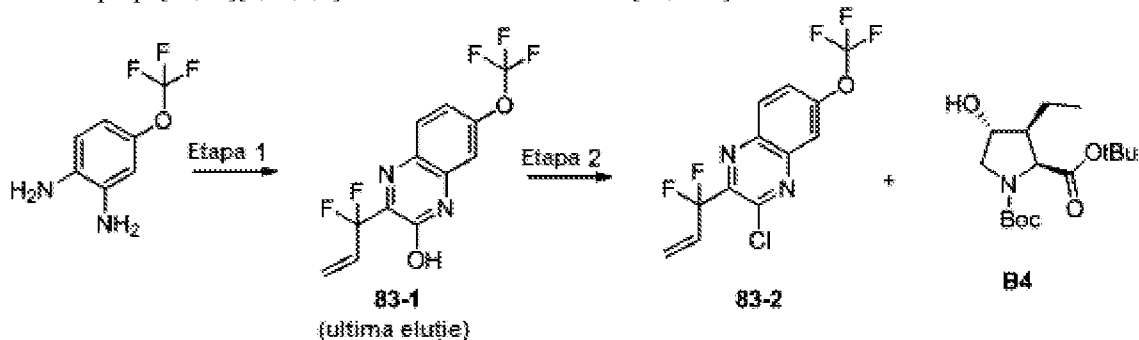
Exemplul 82. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-19,19-difluoro-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.



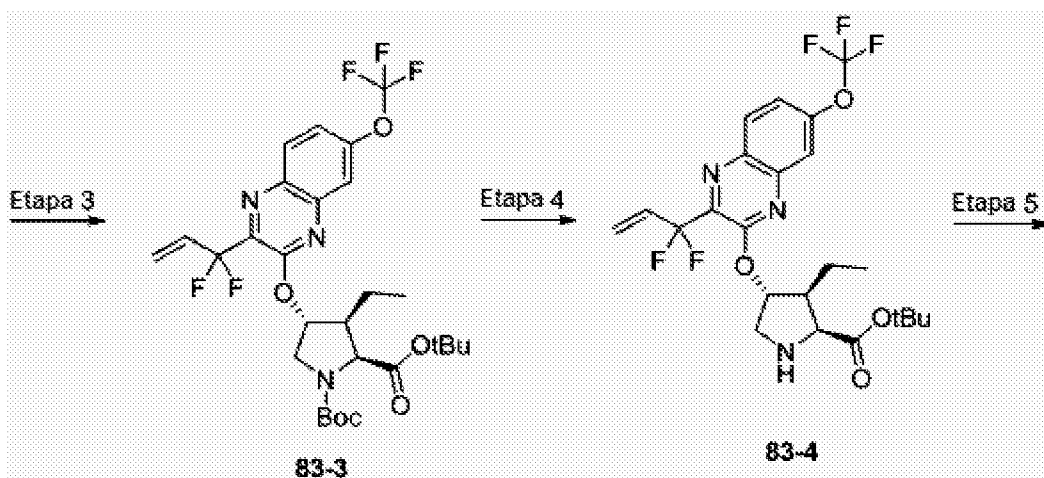
Intermediarul **82-1** a fost obținut într-un mod similar cu Intermediarul **46-2**, substituind Intermediarul **E3** cu **E4** în Etapa 1. CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{26}H_{34}F_2N_3O_5$: 506,25; găsit: 506,59.

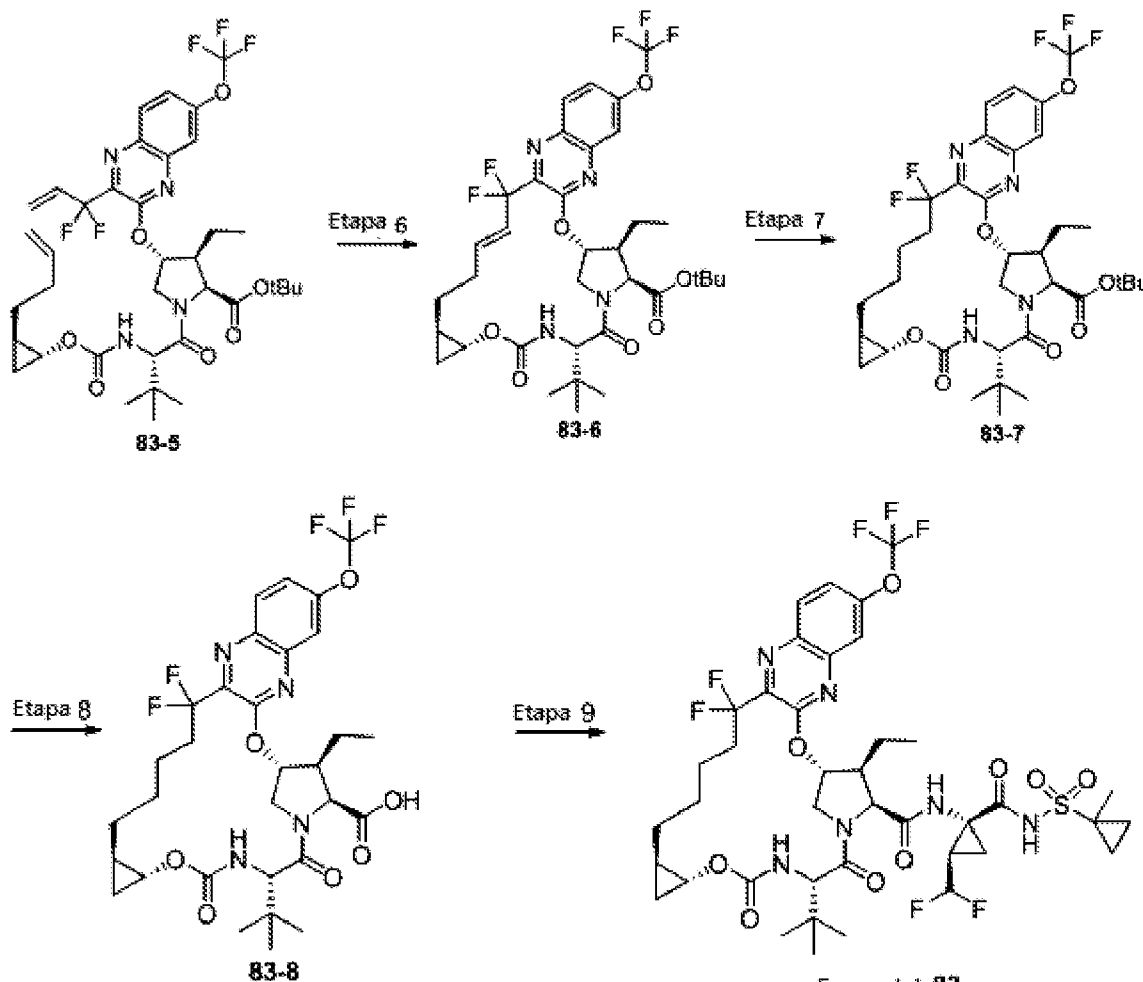
Exemplul 82 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul **62**, substituind Intermediarul **82-1** cu Intermediarul **46-2** în Etapa 1. Exemplul **82** a fost izolat. CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{41}H_{52}F_4N_6O_8S$: 864,35; găsit: 865,43. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,82 (s, 1H), 7,89-7,72 (m, 2H), 7,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,12-5,65 (m, 2H), 5,34 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,45 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 11,9, 3,9$ Hz, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,27-2,12 (m, 1H), 2,13-1,86 (m, 4H), 1,82-1,19 (m, 15H), 1,18-0,98 (m, 13H), 0,89-0,77 (m, 2H), 0,53 (dd, $J = 13,3, 8,1$ Hz, 1H), 0,43 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H).

Exemplul 83. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-14-(trifluorometoxi)-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropan[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



15





Etapa 1. Obținerea **83-1**: HATU (3,06 g, 8,05 mmol) s-a adăugat lent la o soluție de acid 3,3-difluoro-2-oxopent-4-enoic (1,03 g, 6,86 mmol) în 10 mL de DMF. Un amestec de
 5 4-(trifluorometoxi)benzen-1,2-diamină (1,29 g, 6,71 mmol) și DIPEA (1,4 mL, 8,05 mmol) în 12 mL de DMF s-a adăugat apoi. După agitare peste noapte, amestecul de reacție s-a turnat în 175 mL de apă și s-a extras cu acetat de etil (4 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu 50% soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Solidul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (0-25% acetat de etil în hexan) pentru a se obține Intermediarul **83-1**, produsul din ultima eluție. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₂H₈F₅N₂O₂: 307,04; găsit: 307,29.

Etapa 2. Obținerea **83-2**: O soluție de **83-1** (924 mg, 3,01 mmol) în 2 mL de DMF s-a tratat cu POCl₃ (0,56 mL, 6,04 mmol) și s-a încălzit la 80°C timp de 2,5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a diluat cu 25 mL de EtOAc și s-a adăugat lent la 20 mL de apă cu agitare puternică. Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat ulterior cu bicarbonat de sodiu apos și soluție de sare, s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a obține Intermediarul **83-2**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₂H₇ClF₅N₂O: 324,01; găsit: 324,13.

Etapa 3. Obținerea **83-3**: CS₂CO₃ (606 mg, 1,86 mmol) s-a adăugat la un amestec de Intermediar **83-2** (460 mg, 1,54 mmol) și Intermediar **B4** (564 mg, 1,79 mmol) în 12 mL de DMF la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a încălzit la 85°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei, amestecul s-a turnat în 50 mL de apă și s-a extras cu acetat de etil (4 x 40 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu 90 mL de 50% soluție salină, s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat sub presiune redusă. Solidul rezultat a fost purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-30% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **83-3**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₈H₃₅F₅N₃O₆: 604,24; găsit: 604,20.

Etapa 4. Obținerea **83-4**: Eter chinoxalinic **83-3** (290 mg, 0,647 mmol) s-a dizolvat în 4,1 mL de acetat de *tert*-butil și 1,1 mL de diclorometan la temperatura camerei. MeSO₃H (0,25 mL, 3,88 mmol) s-a adăugat prin picurare și amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost transferat într-un amestec agitat de EtOAc (20 mL) și soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (30 mL). Fazele s-au separat și

faza apoasă s-a extras cu EtOAc (2 x 20 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat în vid, obținându-se amina **83-4**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₂₃H₂₇F₅N₃O₄: 504,18; găsit: 504,31.

5 Etapa 5. Obținerea **83-5**: HATU (260 mg, 0,684 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,40 mL, 2,30 mmol) s-au adăugat la un amestec de **83-4** (258 mg, 0,512 mmol) și Intermediar **D11** (177 mg, 0,657 mmol) în 7 mL de acetonitril, în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul rezultat s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-20% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **83-5**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₇H₄₈F₅N₄O₇: 755,34; găsit: 755,49.

10 Etapa 6. Obținerea **83-6**: Un amestec de **83-5** (215 mg, 0,285 mmol) și catalizator Zhan 1B (29 mg, 0,040 mmol, Strem) în 60 mL de DCE s-a deoxigenat cu argon timp de 15 minute. Amestecul s-a încălzit apoi la reflux timp de 90 de minute. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost concentrat în vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-40% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **83-6**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₅H₄₄F₅N₄O₇: 727,31; găsit: 727,43.

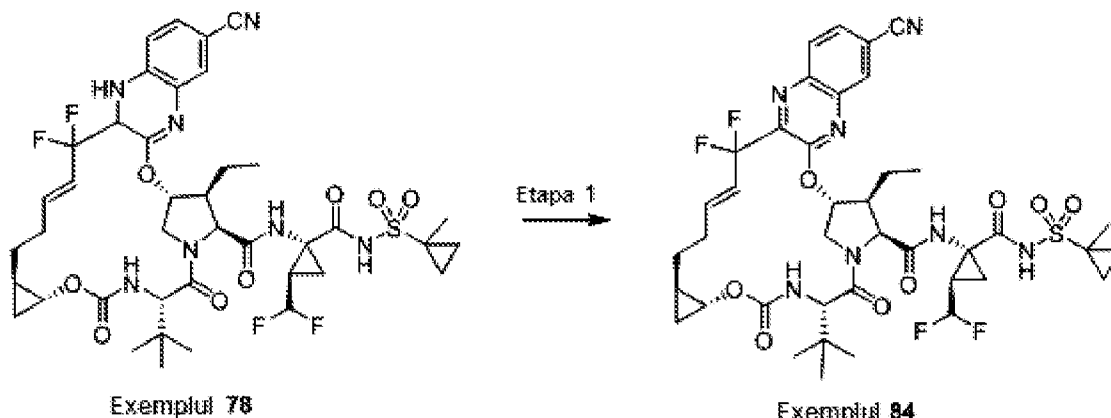
15 Etapa 7. Obținerea **83-7**: Paladiu pe carbon (10% de masă Pd, 40 mg, 0,038 mmol) s-a adăugat la o soluție de **83-6** (129 mg, 0,178 mmol) în 9 mL de etanol. Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat pe Celită și spălat cu etanol. Filtratul a fost concentrat în vid pentru a se obține un reziduu, care s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-30% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **83-7**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₅H₄₆F₅N₄O₇: 729,32; găsit: 729,45.

20 Etapa 8. Obținerea **83-8**: TFA (0,62 mL, 8,09 mmol) s-a adăugat lent la o soluție de **83-7** (79 mg, 0,109 mmol) în 1,8 mL de diclormetan. După 4 ore, amestecul a fost concentrat la presiune redusă până aproape de uscare. Reziduul rezultat a fost preluat în 10 mL de acetat de etil, s-a spălat cu 8 mL de apă, 8 mL de NaHCO₃ sat. (ap) și s-a separat. Straturile apoase s-au extras cu acetat de etil (3 x 10 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu 10 mL de soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a se obține

25 **83-8**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₁H₃₈F₅N₄O₇: 673,26; găsit: 673,10.

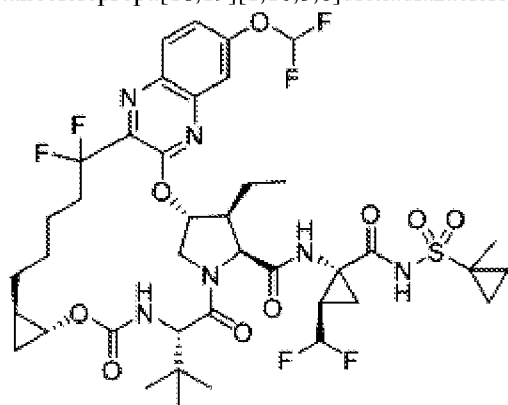
30 Etapa 9. Obținerea Exemplului **83**: HATU (84 mg, 0,221 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,095 mL, 0,547 mmol) s-au adăugat la un amestec de **83-8** (72 mg, 0,107 mmol) și Intermediar **A10** (66 mg, 0,217 mmol) în 4 mL de acetonitril, în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție a fost preluat în 20 mL de acetat de etil și spălat cu 10 mL de HCl 1 N apoasă. Stratul apos s-a extras de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat cu 50% soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-50% acetat de etil în hexan) și CLPÎ cu fază inversă preparativă (50-100% acetonitril în apă, cu soluție tampon de 0,1% acid trifluoracetic) pentru a se obține sarea acidului trifluoracetic din Exemplul **83**. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,12 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₀F₇N₆O₃S: 923,32; găsit: 923,10. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,26 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,78-7,63 (m, 1H), 5,95 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,83 (td, JH-F = 61Hz, J = 6,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 2,71-2,49 (m, 2H), 2,18-1,94 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,24 (m, 4H), 1,22-1,18 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 1,07-0,84 (m, 5H), 0,81-0,64 (m, 1H), 0,54-0,44 (m, 1H).

40 **Exemplul 84**. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-terț-butil-14-ciano-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,21,22,22a-dodecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidi.



Etapa 1: Obținerea Exemplului **84**. Exemplul **78** brut (8,7 mg, 0,01 mmol) a fost redizolvat în ACN (0,3 mL) și tratat cu DDQ (3,4 mg, 0,015 mmol). După 10 minute, soluția a fost purificată direct prin CLPÎ cu fază inversă (coloană Gemini 5u C18 110Å, 50-100% ACN/H₂O + 0,1% TFA) și liofilizat pentru a obține sarea TFA din Exemplul **84**. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,385 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₄₇F₄N₇O₈S: 861,90; găsit: 862,89. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 6,32 (m, 2H), 5,97-5,61 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,58-4,13 (m, 4H), 3,71-3,49 (m, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,56-1,20 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 1,07 (m, 8H), 0,98-0,82 (m, 3H), 0,55 (m, 1H).

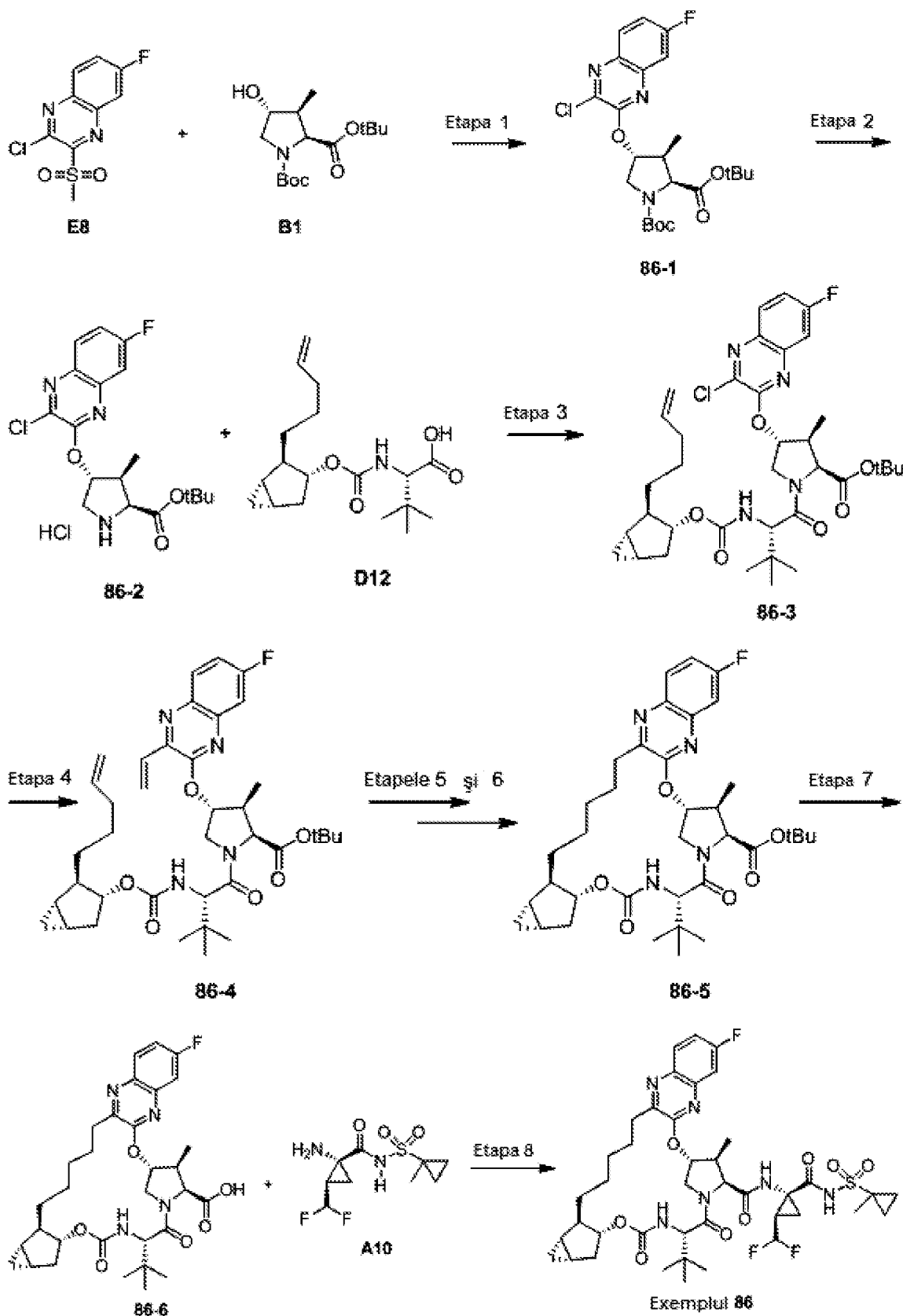
Exemplul 85. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-14-(difluorometoxi)-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Exemplul 85

Exemplul 85 a fost obținut în mod similar cu Exemplul **83**, utilizând Intermediarul **E7** în loc de **83-2** în Etapa 3. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,725 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₅₀F₆N₆O₉S: 904,92; găsit: 905,16. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 5,94-5,65 (m, 3H), 4,57-4,14 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 3H), 1,82-1,77 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,57-1,33 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 1,06-0,87 (m, 12H), 0,87 (m, 2H), 0,48 (m, 1H).

Exemplul 86. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-15-fluoro-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.



- 5 **Etapa 1. Obținerea 86-1:** La o soluție de **E8** (1,5 g, 5,75 mmol) și **B1** (1,9 g, 6,34 mmol) în MeCN (50 mL) s-a adăugat CS_2CO_3 (3,09 g, 9,49 mmol). După agitare la t.c timp de 60 ore, amestecul de reacție a fost filtrat pe celită și concentrat. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (5-35% EtOAc/hexani) pentru a se obține produsul **86-1**. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClFN}_3\text{O}_5\text{-Boc}$: 482,13; găsit: 382,04.

Etapă 2. Obținerea **86-2**: La o soluție de **86-1** (747 mg, 1,55 mmol) în CH_2Cl_2 (5 mL) s-a adăugat HCl (5 mL, 4 M în dioxan) și s-a lăsat sub agitare timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru a se obține un reziduu care a fost utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3\text{-HCl}$: 382,13; găsit: 382,08.

5 Etapă 3. Obținerea **86-3**: La o soluție de **86-2** (397 mg, 0,95 mmol), **D12** (308 mg, 0,95 mmol) și BEP (312 mg, 1,14 mmol) în EtOAc (9 mL) și NMP (1 mL) s-a adăugat DIPEA (0,7 mL, 3,8 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 50°C peste noapte. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție saturată de NaHCO_3 și s-a extras cu EtOAc, s-a spălat ulterior cu soluție de sare, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat. Produsul brut a fost purificat prin silicagel pentru a se obține **86-3**. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{ClFN}_4\text{O}_6$: 687,33; găsit: 687,44.

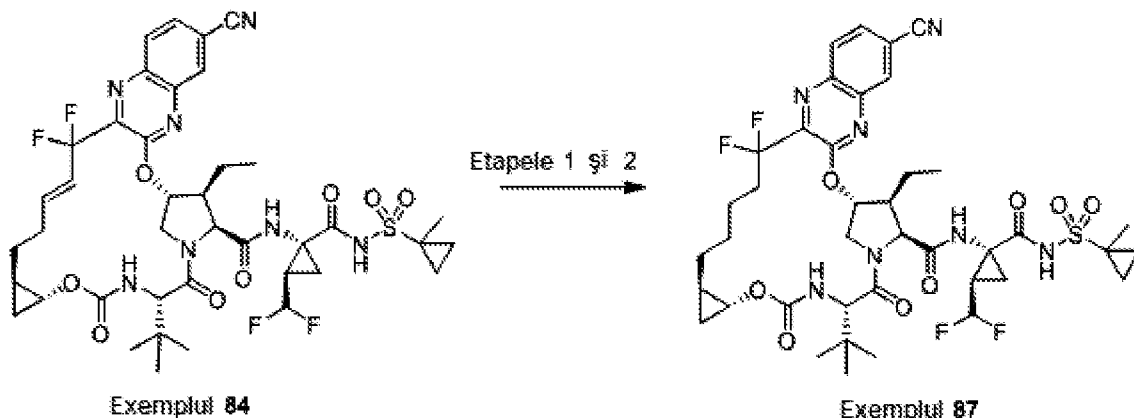
10 Etapă 4. Obținerea **86-4**: La o soluție de **86-3** (266 mg, 0,39 mmol), TEA (0,08 mL, 0,58 mmol) și viniltrifluorborat de potasiu (78 mg, 0,58 mmol) în EtOH (8 mL) s-a adăugat $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (32 mg, 0,04 mmol). Amestecul de reacție s-a degazat cu N_2 timp de 10 minute și s-a încălzit la 75°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție saturată de NaHCO_3 și s-a extras cu EtOAc, s-a spălat ulterior cu soluție de sare, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat. Reziduu a fost purificat utilizând cromatografia pe silicagel (0-25% EtOAc/hexan) pentru a obține **86-4**. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{FN}_4\text{O}_6$: 679,39; găsit: 679,52.

15 Etapă 5 și 6. Obținerea **86-5**: La o soluție de **86-4** (262 mg, 0,38 mmol) în DCE (50 mL) s-a adăugat catalizator Zhan 1B (28 mg, 0,04 mmol) și amestecul de reacție s-a degazat timp de 25 minute cu N_2 . Amestecul de reacție s-a încălzit la 100°C timp de 1 oră, s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-30% EtOAc/hexan) pentru a se obține produsul olefinic (182 mg; CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{FN}_4\text{O}_6$: 651,36; găsit: 651,38), care a fost preluat în EtOH (5 mL) și EtOAc (1 mL) și tratat cu Pd/C (10%, 55 mg). Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și agitată la temperatura camerei timp de 1,25 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celită, spălat cu EtOAc și concentrat pentru a obține **86-5**, care a fost utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{FN}_4\text{O}_6$: 653,37; găsit: 653,46.

20 Etapă 7. Obținerea **86-6**: La o soluție de **86-5** (182 mg, 0,28 mmol) în DCM (3 mL) s-a adăugat TFA (3 mL) și s-a agitat la tc timp de 18 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc, spălat cu H_2O , alcalinizat până la pH 7 cu soluție saturată de NaHCO_3 , s-a spălat cu soluție de acid citric 1M, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a concentrat pentru a da un reziduu de **86-6** care a fost utilizat ulterior fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_6$: 597,31; găsit: 597,15.

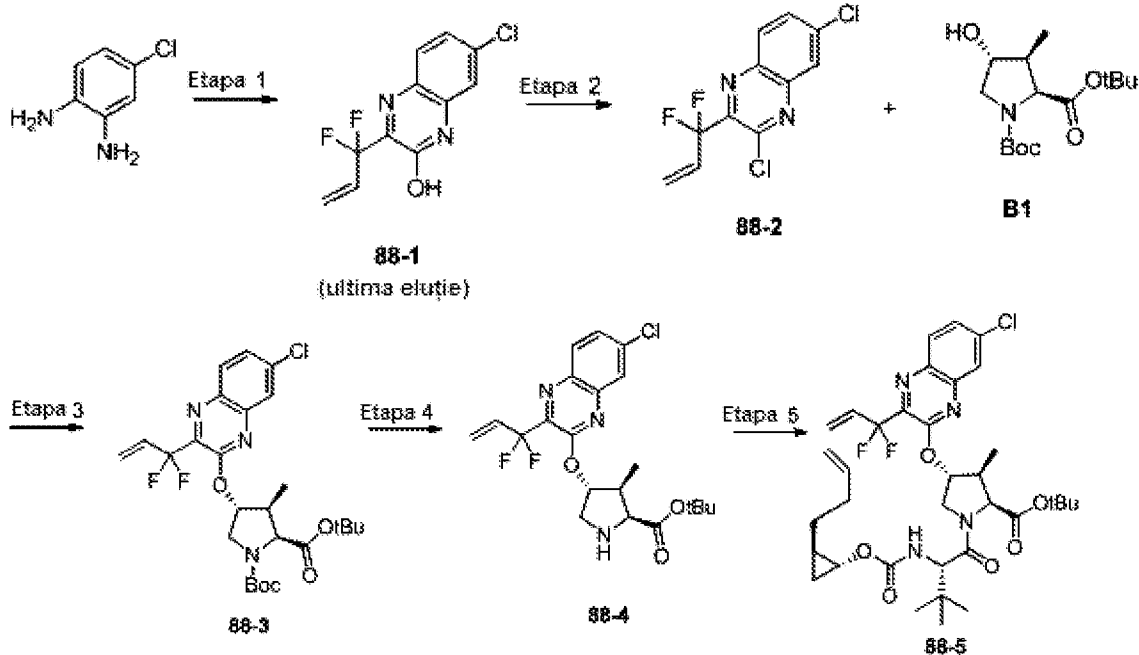
30 Etapă 8. Obținerea Exemplului **86**: La o soluție de **86-6** (24 mg, 0,04 mmol), Intermediar **A10** (18 mg, 0,06 mmol), TBTU (23 mg, 0,07 mmol) și DMAP (7 mg, 0,06 mmol) în DMF (3 mL) s-a adăugat DIPEA (35 μL , 0,20 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 3 ore. Intermediar **A10** suplimentar (18 mg, 0,06 mmol), TBTU (23 mg, 0,07 mmol), DMAP (7 mg, 0,06 mmol) și DIPEA (35 μL , 0,20 mmol) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Materialul brut a fost purificat prin CLPÎ cu fază inversă (Gemini, 30-85% ACN/ H_2O + 0,1% TFA) și liofilizat, obținându-se Exemplul **86** sub formă de sare TFA. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,25 min. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$: 847,37; găsit: 847,18. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,13-7,84 (m, 2H), 7,59-7,21 (m, 2H), 6,07-5,58 (m, 2H), 5,00 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,45-4,27 (m, 2H), 4,20 (dd, $J = 12,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,11-2,94 (m, 3H), 2,92-2,70 (m, 4H), 2,32-2,14 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,77 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 1,74-1,21 (m, 15H), 1,21-1,01 (m, 10H), 1,00-0,84 (m, 2H), 0,60 (m, 1H), 0,53 (m, 1H).

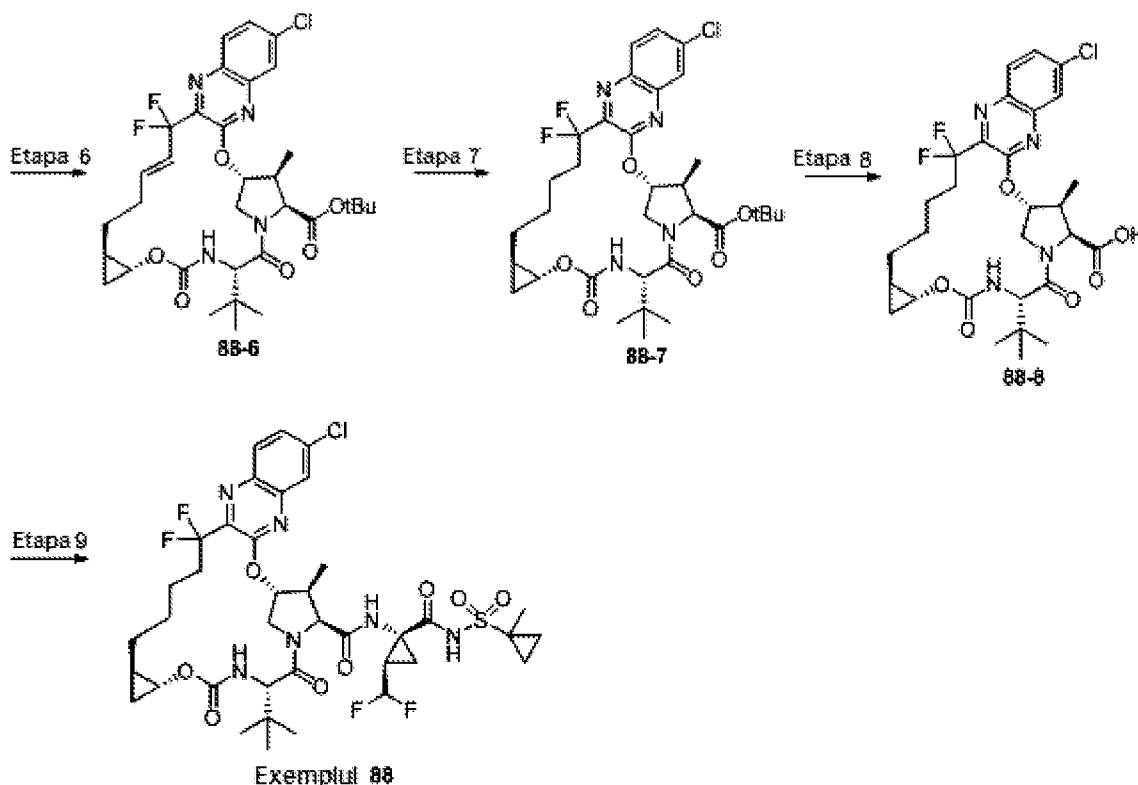
40 Exemplul **87**. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-14-ciano-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



5 Etapele 1 și 2. Obținerea Exemplului 87. La o soluție de Exemplul 84 (100 mg, 0,11 mmol) în acetat de etil (3 mL) s-a adăugat Pd/C (10% de masă Pd, 30 mg). Vasul de reacție s-a purjat de două ori cu H₂ și s-a agitat la temperatura camerei în 1 atm de H₂ timp de 6 ore. După aceasta amestecul de reacție s-a filtrat printr-un strat de celită și s-a concentrat. Amestecul de reacție a redus inelul chinoxalinic. Materialul brut a fost redizolvat în ACN (5 mL) și tratat cu DDQ (34 mg, 0,15 mmol). După 1 oră, soluția s-a purificat direct prin CLPÎ cu fază inversă (coloană Gemini 5u C18 110Å, 50-100% ACN/H₂O + 0,1% TFA) și liofilizat pentru a obține sarea TFA din Exemplul 87. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,463 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₄₉F₄N₇O₈S: 863,92; găsit: 864,18. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 5,93-5,82 (m, 3H), 4,88 (m, 1H), 4,58-4,13 (m, 5H), 3,71-3,49 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 3H), 1,82-1,77 (m, 3H), 1,65-1,35 (m, 11H), 1,20 (m, 3H), 1,06-0,87 (m, 8H), 0,71 (m, 2H), 0,48 (m, 1H).

10 **Exemplul 88.** Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-14-chloro-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoi]ciclopropil]-18,18-difluoro-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropano[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.





Etapa 1. Obținerea **88-1**: HATU (4,56 g, 12 mmol) s-a adăugată lent la o soluție de acid 3,3-difluoro-2-oxopent-4-enoic (1,52 g, 10,1 mmol) în 14 mL de DMF. Un amestec de 4-clorobenzen-1,2-diamină (1,43 g, 10 mmol) și DIPEA (2,1 mL, 12 mmol) în 20 mL de DMF s-a adăugat apoi. După agitare peste noapte, amestecul de reacție a fost turnat în 30 mL de HCl 1N apoasă și extras cu acetat de etil (5 x 40 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Solidul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (0-45% acetat de etil în hexan) pentru a se obține Intermediarul **88-1** ca produs din ultima eluție. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 12,1 δ (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,61-6,48 (m, 1H), 5,96-5,90 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H).

Etapa 2. Obținerea **88-2**: O soluție de Intermediar 88-1 (648 mg, 2,53 mmol) în 2 mL DMF s-a tratat cu POCl₃ (0,49 mL, 5,26 mmol) și s-a încălzit la 80°C timp de 3 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a diluat cu 20 mL de EtOAc și s-a adăugat lent 15 mL de apă cu agitare puternică. Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat ulterior cu bicarbonat de sodiu apos și soluție de sare, s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a obține Intermediarul **88-2**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,184 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 9,4, 2 Hz, 1H), 6,56-6,43 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,70 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H).

Etapa 3. Obținerea **88-3**: CS₂CO₃ (660 mg, 2,03 mmol) s-a adăugat la un amestec de Intermediar **88-2** (425 mg, 1,54 mmol) și Intermediar **B1** (570 mg, 1,89 mmol) în 9 mL de DMF la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a încălzit la 85°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei, amestecul s-a turnat în 40 mL de apă și s-a extras cu acetat de etil (4 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu 75 mL de 50% soluție salină, s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat sub presiune redusă. Solidul rezultat a fost purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-20% acetat de etil în hexan) pentru a obține **88-3**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₆H₃₃ClF₂N₃O₅: 540,20; găsit: 540,12.

Etapa 4. Obținerea **88-4**: Eter chinoxalinic **88-3** (458 mg, 0,848 mmol) s-a dizolvat în 4,2 mL de acetat de *terț*-butil și 1,2 mL de diclorometan la temperatura camerei. MeSO₃H (0,30 mL, 4,67 mmol) s-a adăugat prin picurare și amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a transferat într-un amestec agitat de EtOAc (20 mL) și soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (30 mL). Fazele s-au separat și faza apoasă s-a extras cu EtOAc (2 x 20 mL). Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat în vid pentru a se obține amina **88-4** ca o peliculă solidă galbenă. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₅ClF₂N₃O₃: 440,15; găsit: 440,29.

Etapa 5. Obținerea **88-5**: HATU (360 mg, 0,947 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,51 mL, 2,91 mmol) s-au adăugat la un amestec de **88-4** (320 mg, 0,727 mmol) și Intermediar **D11** (237 mg, 0,880 mmol) în 10 mL

de acetonitril, în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul rezultat s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0-20% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **88-5**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₅H₄₆ClF₂N₄O₆: 691,30; găsit: 691,50.

5 Etapa 6. Obținerea **88-6**: Un amestec de **88-5** (390 mg, 0,564 mmol) și catalizator Zhan 1B (55 mg, 0,075 mmol, Strem) în 100 mL de DCE s-a deoxigenat cu argon timp de 15 minute. Amestecul s-a încălzit apoi la reflux timp de 110 minute. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost concentrat in vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-25% acetat de etil în hexan) pentru a se obține **88-6**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₃H₄₂ClF₂N₄O₆: 663,27; găsit: 663,33.

10 Etapa 7. Obținerea amestecului de **88-7**: Rodiu pe alumină (5% de masă Rh, 31 mg, 0,015 mmol) s-a adăugat la o soluție de **88-6** (90 mg, 0,136 mmol) în 9 mL de etanol. Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celită, apoi spălat cu etanol. Analiza CL/SM a indicat 60% materie primă inițială rămasă. O soluție de reziduu în 8 mL de etanol a fost resupusă la condiții de hidrogenare folosind 25 mg de rodium pe alumină (5% de masă Rh) peste noapte.

15 Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celită, apoi spălat cu etanol. Filtratul a fost concentrat in vid pentru a se obține ca reziduu, care a fost purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-30% acetat de etil în hexan) pentru a obține **88-7**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₃H₄₄ClF₂N₄O₆: 665,28; găsit: 665,48.

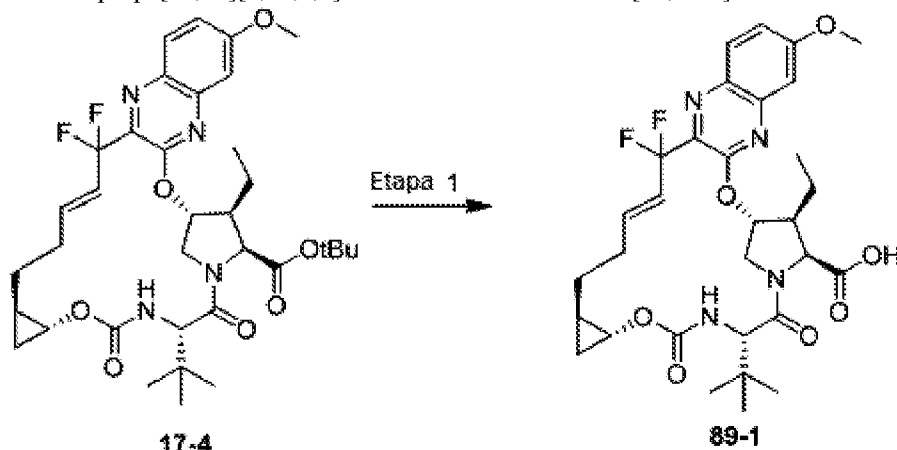
20 Etapa 8. Obținerea **88-8**: TFA (0,45 mL, 5,86 mmol) s-a adăugat lent la o soluție de **88-7** (52 mg, 0,078 mmol) în 2 mL de diclorometan. După 3 ore, amestecul a fost concentrat sub presiune redusă până aproape de uscare. Reziduul rezultat a fost preluat în 10 mL de acetat de etil și spălat cu 8 mL de apă, 8 mL de NaHCO₃ sat. (ap) și s-a separat. Straturile apoase s-au extras cu acetat de etil (3 x 10 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu 10 mL de soluție de sare, s-au uscat pe MgSO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat in vid pentru a se obține **88-8**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₂₉H₃₆ClF₂N₄O₆: 609,22; găsit: 609,42.

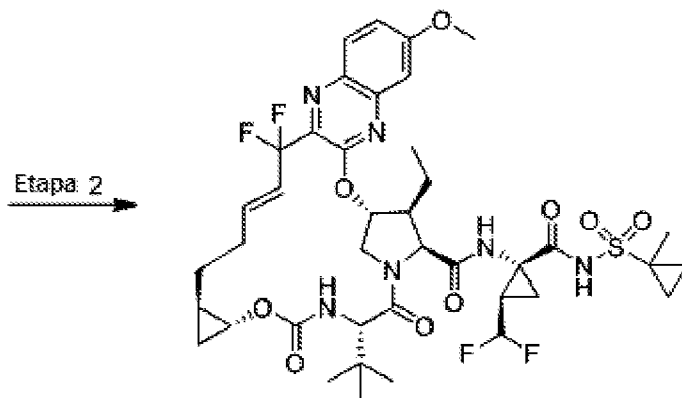
25 Etapa 9. Obținerea Exemplului **88**: HATU (58 mg, 0,153 mmol, Oakwood) și DIPEA (0,065 mL, 0,374 mmol) s-au adăugat la un amestec de **88-8** (45 mg, 0,074 mmol) și Intermediar **A10** (49 mg, 0,161 mmol) în 2,5 mL de acetonitril, în argon. După agitare peste noapte, amestecul de reacție a fost preluat în 15 mL de acetat de etil și spălat cu 10 mL de HCl 1N apoasă. Stratul apos s-a extras de trei ori cu acetat de etil.

30 Straturile organice combinate s-au spălat cu 50% soluție de sare, s-au uscat pe Na₂SO₄ anhidru, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-50% acetat de etil în hexan) și CLPÎ preparativă cu fază inversă (50-100% acetonitril în apă, cu soluție-tampon de acid trifluoracetic de 0,1%) pentru a se obține sarea acidului trifluoracetic din Exemplul **88**. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,92 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₈H₄₈ClF₄N₆O₈S: 859,28; găsit: 859,42. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6,0 Hz, 1H), 5,69-5,66 (m, 1H), 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,22-4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,61-2,48 (m, 1H), 2,11-1,94 (m, 4H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,08-1,01 (m, 3H), 1,01-0,94 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,80-0,68 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 1H).

40

Exemplul 89. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoi]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,21,22,22a-dodecahidro-8H-7,10-metanociclopropan[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



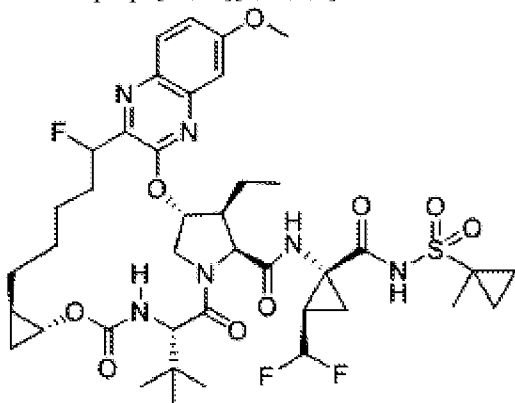


Exemplul 89

Etapa 1. Obținerea **89-1**: **17-4** (95 mg, 0,14 mmol) în 0,4 mL de DCM s-a tratat cu 0,4 mL TFA și s-a agitat la tc timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu 5 mL DCM și apoi s-a tratat cu apă și soluție de bicarbonat de sodiu la pH 6,5. Straturile s-au separat și faza organică s-a spălat încă o dată cu apă, apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține **89-1**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₃₁H₃₉F₂N₄O₇: 617,3; găsit: 616,7.

Etapa 2. Obținerea Exemplului **89**: Un amestec de **89-1** din Etapa 1 (41 mg, 0,066 mmol), Intermediar **A10** (24 mg, 0,079 mmol), HATU (30 mg, 0,079 mmol), și DIPEA (0,057 mL, 0,33 mmol) în DMF (0,4 mL) s-a agitat la tc peste noapte. Amestecul s-a diluat cu HCl 2N (1 mL) și s-a extras cu diclormetan. Faza organică s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat. Amestecul de produs brut a fost purificat prin CLPÎ preparativă cu fază inversă (10-99% acetonitril în apă, cu soluție-tampon de acid trifluoracetic de 0,1%) pentru a obține Exemplul **89**. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,65 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₁F₄N₆O₉S: 867,3; găsit: 866,9. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,890 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,30-5,93 (m, 2H), 5,92 (td, J_{H-F} = 52 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,56-1,36 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,03-0,93 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,53 (m, 1H).

Exemplul 90. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-9-etil-18-fluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Exemplul 90

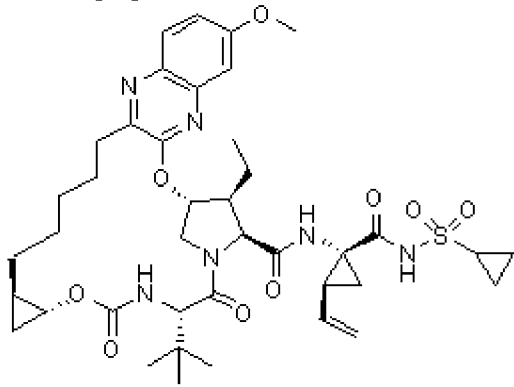
Purificarea suplimentară a unei sinteze a compusului **17** prin CLPÎ prep cu fază inversă (60-88% acetonitril în apă, cu soluție-tampon de acid trifluoracetic de 0,1%) a permis izolarea Exemplului **93** ca produs secundar minor. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,64 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calct pentru C₄₀H₅₄F₃N₆O₉S: 851,4; găsit: 851,4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,91 (td, J_{H-F} = 136 Hz, J = 8 Hz, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 52 Hz, J = 8 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,35 (m,

1H), 2,06 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,71-1,52 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 1,08 (s, 9H), 1,05-0,90 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,66 (m, 1H), 0,48 (m, 1H).

Exemplul 91. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-etenilciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-

1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-

metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



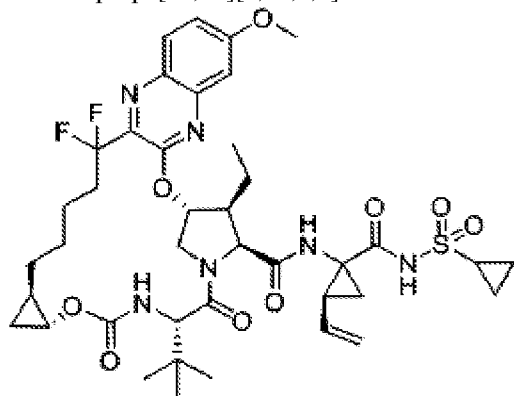
Exemplul 91

Exemplul 91 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 1 substituind Intermediarul A1 cu Intermediarul A10 în Etapa 8. Sarea TFA din Exemplul 91 a fost izolată. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,72 min. CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calct pentru $C_{40}H_{55}N_6O_9S$: 795,96; gasit: 795,94. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H); 7,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,24 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H); 7,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 5,90 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 5,68 (m, 1H); 5,25 (d, $J = 17,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H); 5,10 (d, $J = 11,2, 1,6$ Hz, 1H); 4,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 4,39 (br s, 1H); 4,37 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,16 (dd, $J = 12,8, 4,4$ Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,77-3,72 (m, 1H); 3,02-2,88 (m, 1H); 2,86-2,75 (m, 1H); 2,64-2,54 (m, 1H); 2,18 (q, $J = 8,8$ Hz, 1H); 1,90-1,66 (m, 4H); 1,66-1,40 (m, 6H); 1,38-1,32 (m, 1H); 1,30-1,20 (m, 5H); 1,10 (s, 9H); 1,14-1,02 (m, 2H); 0,77-0,68 (m, 1H); 0,54-0,45 (m, 1H).

Exemplul 92. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-etenilciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-

1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-

metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.

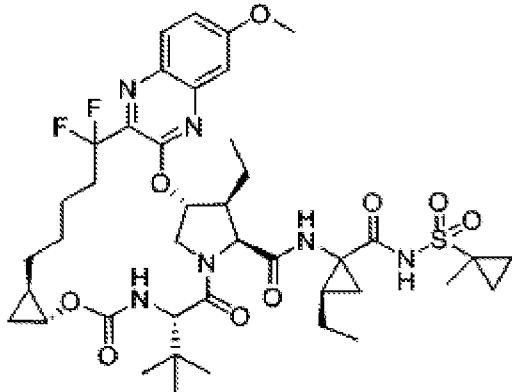


Exemplul 92

Exemplul 92 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 17, substituind Intermediarul A1 cu Intermediarul A10 în Etapa 7. Sarea TFA din Exemplul 92 a fost izolată. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 8,75 min. CLSM-IEP+ (m/z): $[M+H]^+$ calct pentru $C_{40}H_{53}F_2N_6O_9S$: 831,36; gasit: 831,25. 1H RMN (400 MHz, $Cloroform-d$) δ 9,98 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,40-7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,91 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,86-5,64 (m, 1H), 5,34 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,53-4,26 (m, 2H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,73-3,57 (m, 1H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,64-2,37 (m, 2H), 2,21-2,06 (m, 1H), 2,06-1,88 (m, 2H), 1,88-1,55 (m, 4H), 1,55-1,12 (m, 10H), 1,07 (s, 9H), 1,02-0,78 (m, 5H), 0,78-0,61 (m, 1H), 0,47 (q, $J = 7,3, 6,2$ Hz, 1H).

Exemplul 93. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-9-etil-N-[(2R)-2-etil-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-

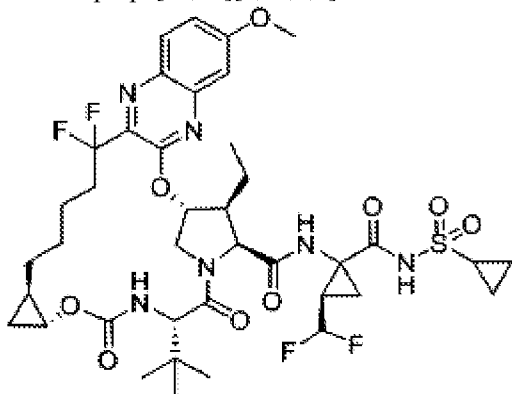
1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Exemplul 93

Exemplul 93 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 17, substituind Intermediarul A4 cu Intermediarul A10 în Etapa 7. Exemplul 93 a fost izolat. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,03 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,39; găsit: 846,99. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,47 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 35,7, 10,7 Hz, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,64 (m, 4H), 1,48 (m, 6H), 1,19 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 1,05-0,88 (m, 4H), 0,88-0,75 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,47 (m, 1H).

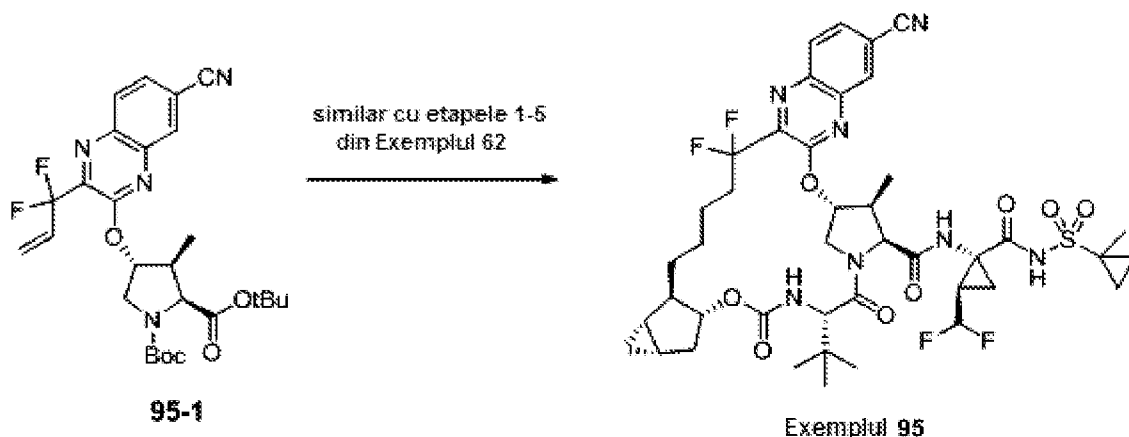
Exemplul 94. Obținerea (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terț-butil-N-[(2R)-1-[(ciclopilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]chinoxalin-8-carboxamidei.



Exemplul 94

Exemplul 94 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul 17, substituind Intermediarul A9 cu Intermediarul A10 în Etapa 7. Exemplul 94 a fost izolat. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,71 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₁F₄N₆O₉S: 855,34; găsit: 855,26. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,95 (td, J_{H-F} = 52 Hz, J = 8 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 26,4, 10,7 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,50 (m, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (s, 9H), 1,00-0,95 (m, 4H), 0,95-0,85 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,51 (m, 1H).

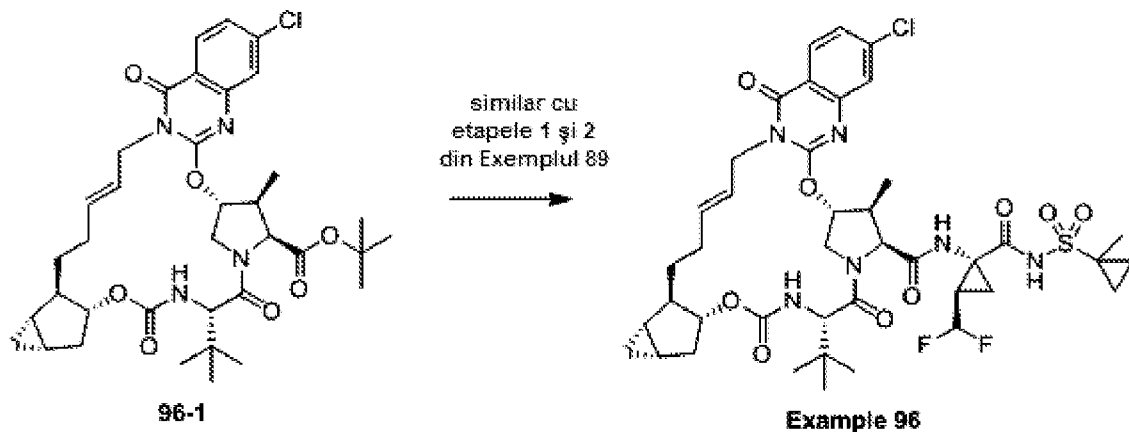
Exemplul 95. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-15-ciano-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-19,19-difluoro-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.



Intermediarul **95-1** a fost obținut într-un mod similar cu Intermediarul **46-2**, substituind **E6** cu Intermediarul **E3** în Etapa 1. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₇H₃₃F₂N₄O₅: 531,24; gasit: 531,2.

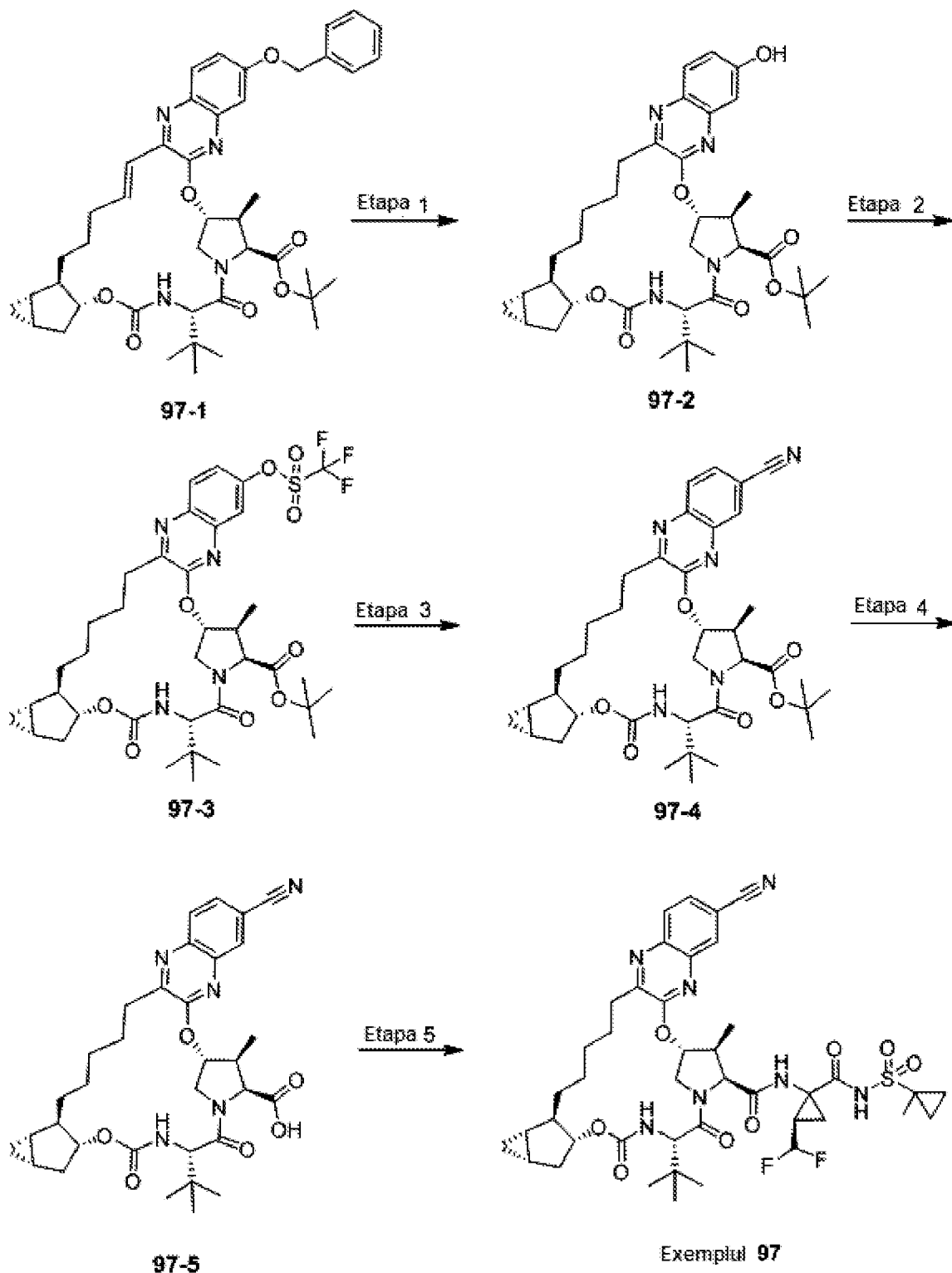
Exemplul 95 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul **62**, substituind Intermediarul **95-1** cu Intermediarul **46-2** în Etapa 1 și substituind Intermediarul **A10** cu Intermediarul **A9** în Etapa 5. Exemplul **95** a fost izolat. Timpul de retenție al CLPI analitice: 8,86 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₂F₄N₇O₈S: 890,35; gasit: 889,94. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,29 (m, 3H), 5,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,87-1,72 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 4H), 1,38 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 1,30-1,08 (m, 4H), 0,99 (s, 5H), 0,89 (m, 3H), 0,69 (s, 10H), 0,64 (m, 1H), 0,43 (s, 1H), 0,11 (m, 1H), 0,01 (m, 1H).

Exemplul 96. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,21E,24aR,24bS)-6-terț-butil-15-chloro-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-10-metil-4,7,18-trioxa-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,20,23,24,24a,24b-tetradecahidro-1H,9H,18H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6,12]dioxatriazaciclonoanadecino[11,12-b]chinazolin-9-carboxamidei.



Exemplul 96 a fost obținut într-un mod similar cu Exemplul **89**, substituind Intermediarul **96-1** cu Intermediarul **17-4** în Etapa 1. Intermediarul **96-1** a fost obținut într-un mod similar cu Intermediarul **17-4** din Exemplul **17**, substituind **E9** cu **E3** și **B1** cu **B4** în Etapa 1 și substituind Intermediarul **D16** cu Intermediarul **D11** în Etapa 3. Exemplul **96** a fost izolat. Timpul de retenție al CLPI analitice: 9,18 min. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₂ClF₂N₆O₉S: 877,32; gasit: 877,61. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,76 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,87-5,73 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,64-5,51 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,52-4,32 (m, 3H), 4,15-3,94 (m, 2H), 2,86-2,71 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,42-1,17 (m, 6H), 1,17-0,92 (m, 10H), 0,92-0,78 (m, 2H), 0,51-0,37 (m, 1H).

Exemplul 97. Obținerea (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terț-butil-15-ciano-N-[(2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-10-metil-4,7-dioxa-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]chinoxalin-9-carboxamidei.



5 Intermediarul **97-1** a fost obținut într-un mod similar cu Intermediarul 79-5, substituind **E2** cu **E5** în Etapa 1. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₅N₄O₇: 739,41; găsit: 739,31.

10 Etapa 1. Obținerea **97-2**. Olefina macrocyclică **97-1** (0,84 g, 1,14 mmol) s-a dizolvat în 114 mL de etanol și 114 mL de acetat de etil. După degazare cu argon, s-a adăugat 0,84 g de 5% Pd/C tip Degussa și amestecul s-a hidrogenat timp de 4 ore la 1 atm. Filtrarea prin celită, concentrarea și cromatografia pe silica gel (40%-60% gradient acetat de etil în hexan) a permis obținerea Intermediarului **97-2**. CLSM-IEP+ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38 ; găsit: 651,32.

Etapa 2. Obținerea **97-3**. O soluție rece ca gheața de fenol macrocyclic **97-2** (0,47 g, 0,73 mmol) și trietilamină (0,81 mL, 5,81 mmol) în 3 mL de DCM s-a tratat cu soluție de anhidridă

trifluormetansulfonică, 1M clorura de metilen (0,18 ml, 1,09 mmol) s-a adăugat prin picurare. După agitare timp de 2 ore, amestecul de reacție s-a stins cu apă și s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu apă și soluție de sare, s-a uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat. Cromatografia pe silicagel utilizând un gradient 5% -50% acetat de etil în hexan a permis obținerea **97-3** ca picul primei eluții (55 mg).

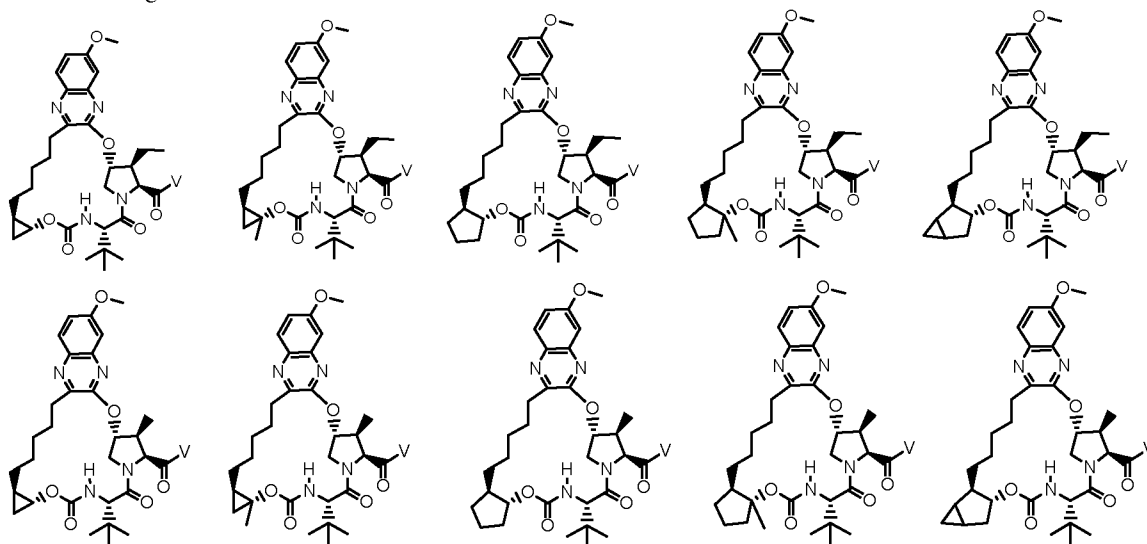
5 CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 783,33; găsit: 782,96.

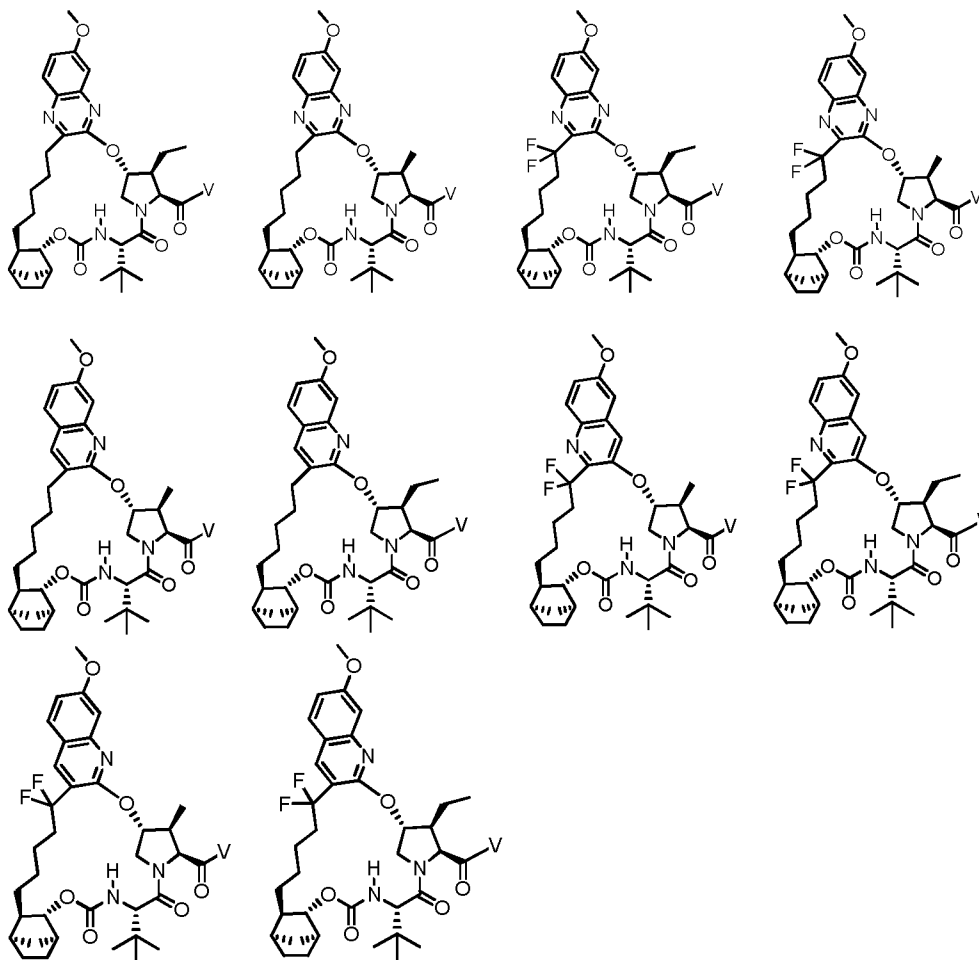
Etapa 3. Obținerea **97-4**. Un amestec de triflat macrociclic **97-3** (408 mg, 0,52 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (30,11 mg, 0,03 mmol), cianură de zinc, 98% (61,21 mg, 0,52 mmol) s-a degazat în 2,6 mL de DMF timp de 10 minute. Amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C timp de 1 oră. 60 mg suplimentare de tetrakis(trifenilfosfin)paladiu și 120 mg de cianură de zinc s-au adăugat și încălzirea a
10 fost continuată timp de 30 minute. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție de clorura de amoniu saturată și s-a extras cu acetat de etil. Faza organică s-a separat, s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând un gradient de 5% -70% acetat de etil în hexan pentru a obține Intermediarul **97-4**. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_6$: 660,38; găsit: 660,10.

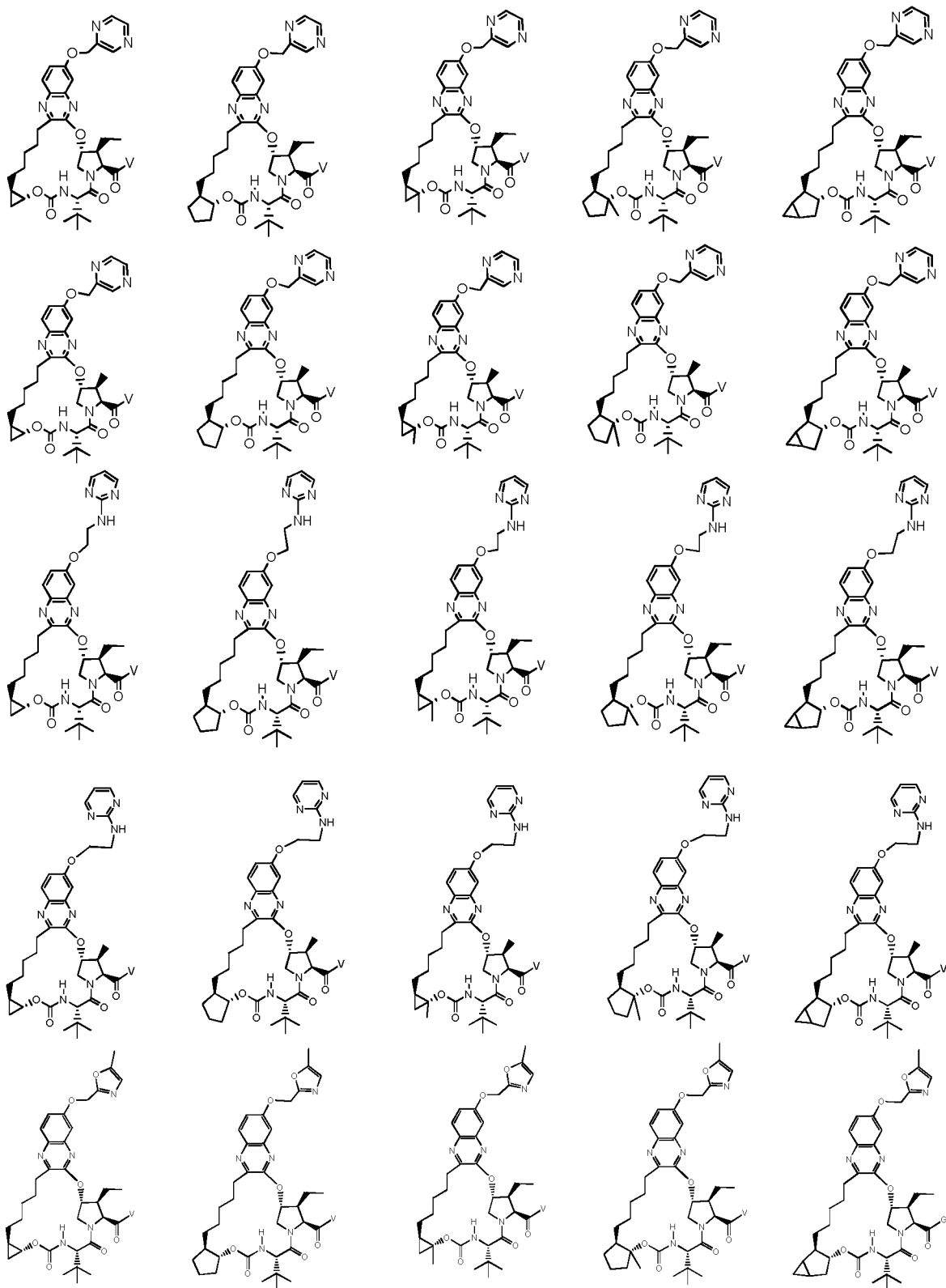
15 Etapa 4. Obținerea **97-5**. O soluție de **97-4** (290 mg, 0,44 mmol) în 1 mL de DCM s-a tratat cu 0,5 mL de TFA și s-a agitat peste noapte. Apă s-a adăugat și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Faza organică s-a separat, s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând un gradient de 10% -70% acetat de etil în hexan pentru a se obține Intermediarul **97-5** (216 mg) ca un solid alb. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_6$: 604,31; găsit: 604,00.
20

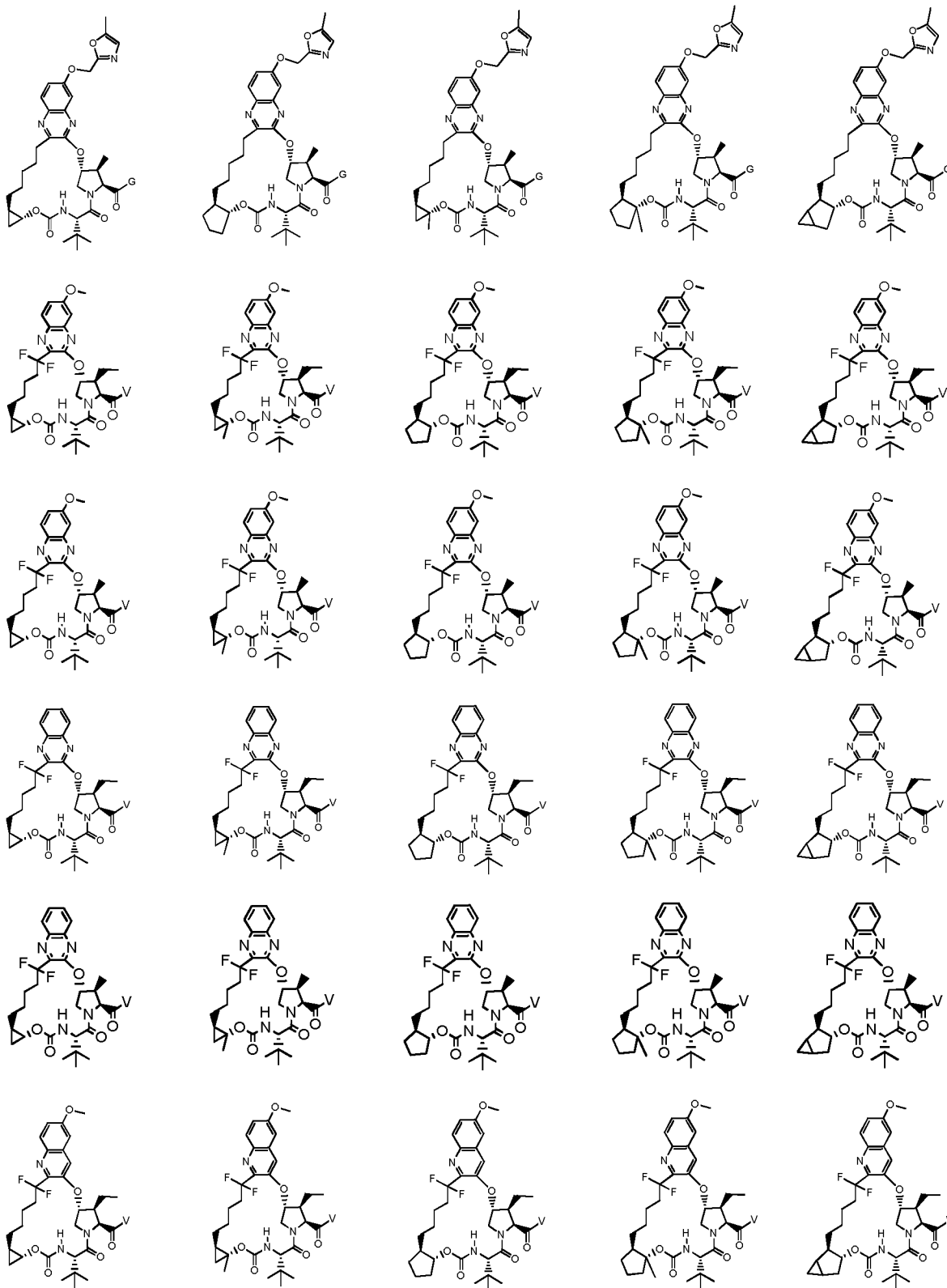
Etapa 5. Obținerea Exemplului **97**. Un amestec de **97-5** (50 mg, 0,08 mmol), HATU (37,79 mg, 0,1 mmol) în 0,3 mL de DMF s-a agitat 5 minute, apoi s-au adăugat **A10** (50 mg, 0,08 mmol) și DIPEA (0,06 mL, 0,33 mmol). După 45 min la tc, reacția a fost incompletă (LCMS). 20 mg suplimentare de **A10** s-au adăugat și s-au agitat timp de 2 ore. 2 mL de HCl s-au adăugat și amestecul s-a extras cu DCM. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând un gradient de de 30% -65% acetat de etil în hexan. Frațiunile combinate ale produsului au conținut puțin DMF rezidual. S-a adăugat apă, care a generat un precipitat (14 mg). Filtratul s-a extras cu acetat de etil și extractele s-au combinat cu precipitatul. Soluția rezultată s-a uscată pe sulfat de sodiu anhidru, s-a filtrat, s-a concentrat și s-a uscat sub presiune redusă pentru a obține Exemplul **97**. Timpul de retenție al CLPÎ analitice: 9,06 min. CLSM-IEP+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_8\text{S}$: 854,98; găsit: 853,88. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,77 (br s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6-5,65 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,70 (m, 5H), 2,28-2,08 (m, 1H), 2,04-1,30 (m, 12H), 1,29-1,09 (m, 9H), 1,08-0,96 (m, 4H), 0,85-0,67 (m, 3H), 0,43 (m, 1H), 0,34 (m, 1H), 0,19-0,03 (m, 1H).
25
30

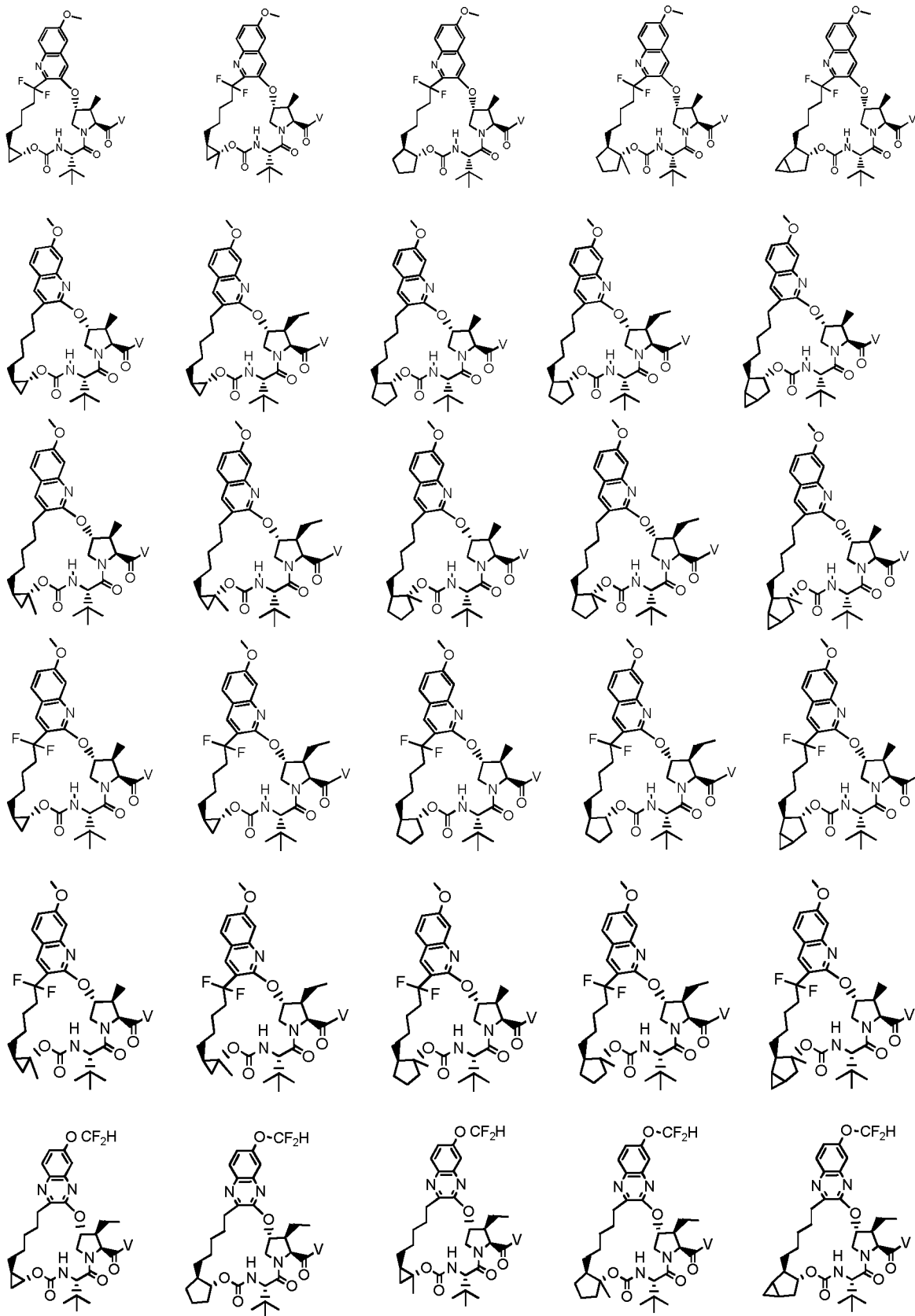
35 Următorii compuși pot fi produși prin metodele de sinteză din această descriere sau prin mijloacele bine cunoscute în general în domeniu:

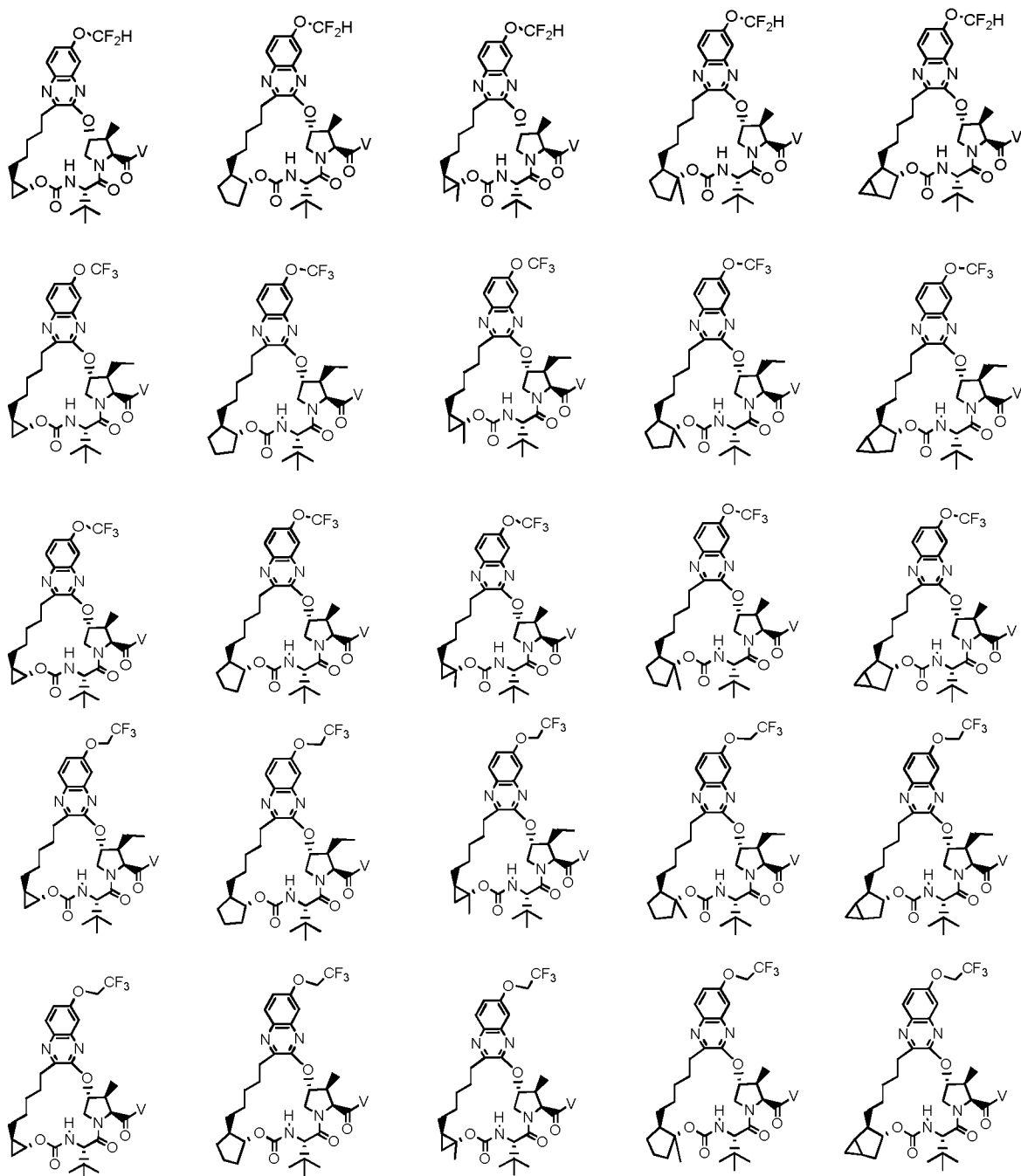


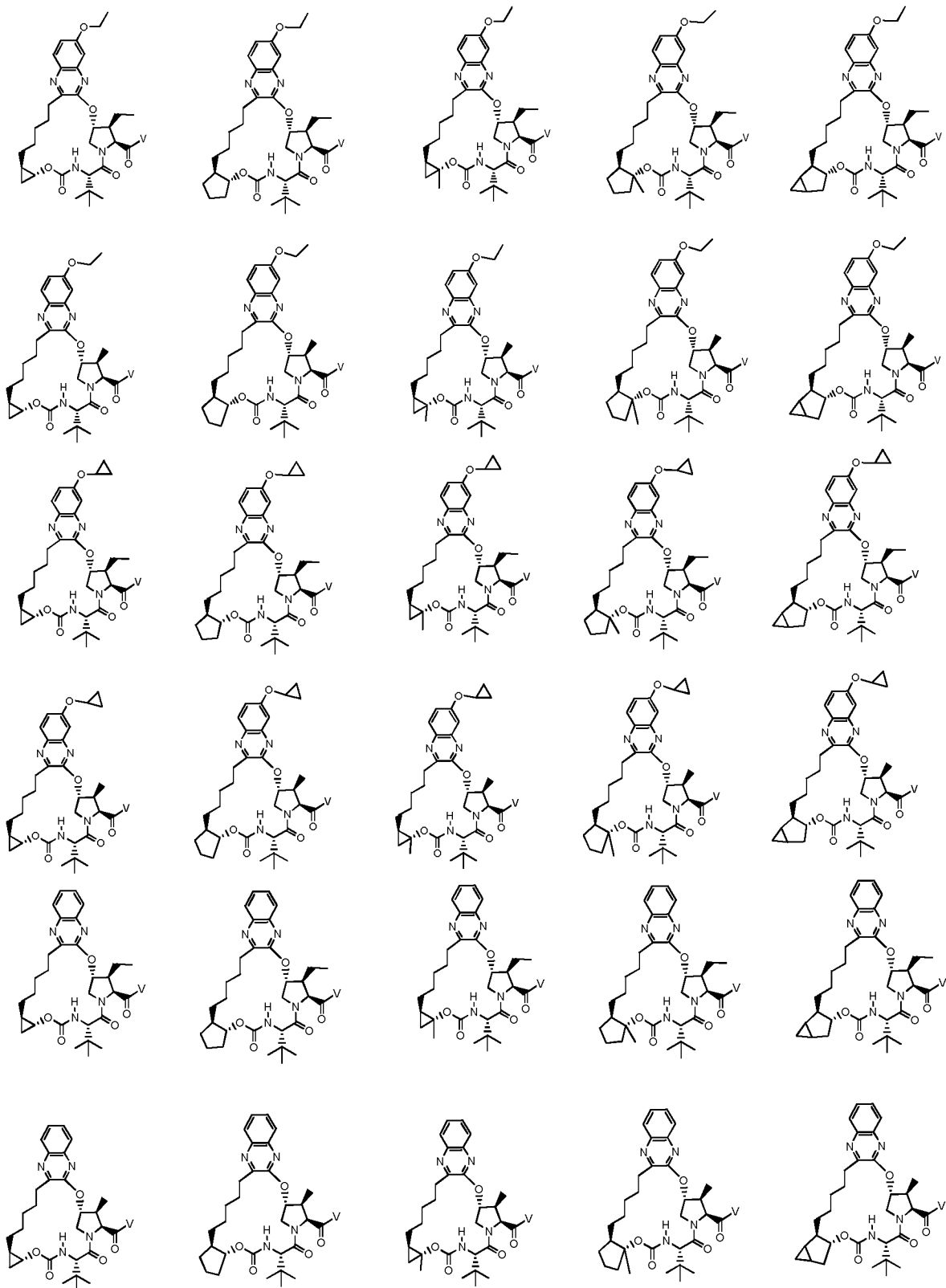


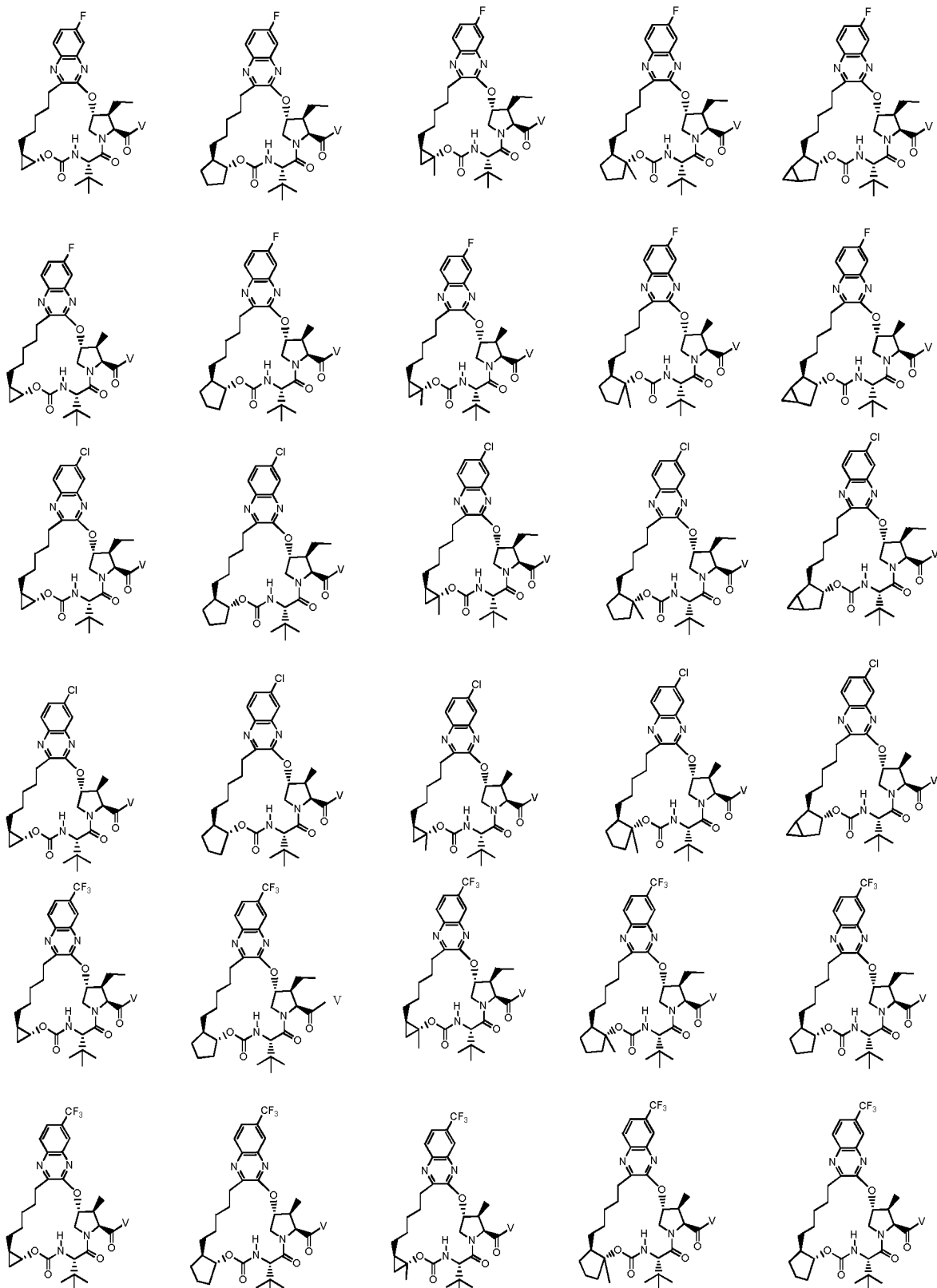


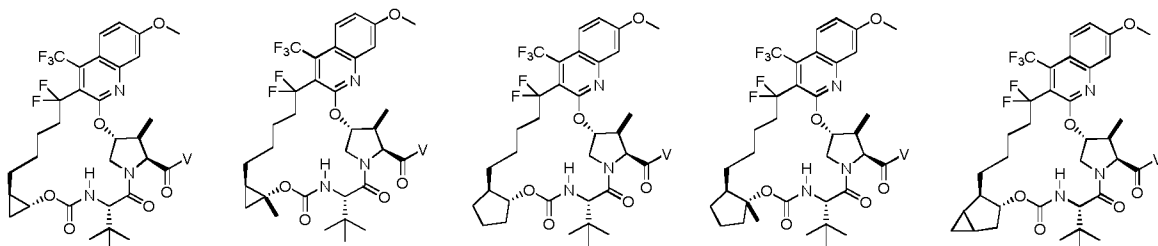
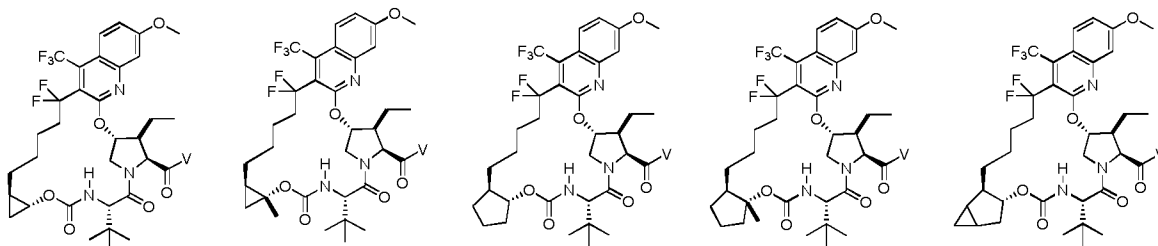
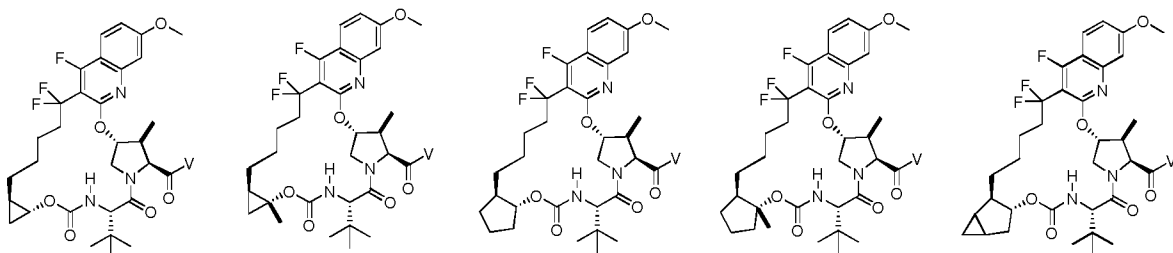
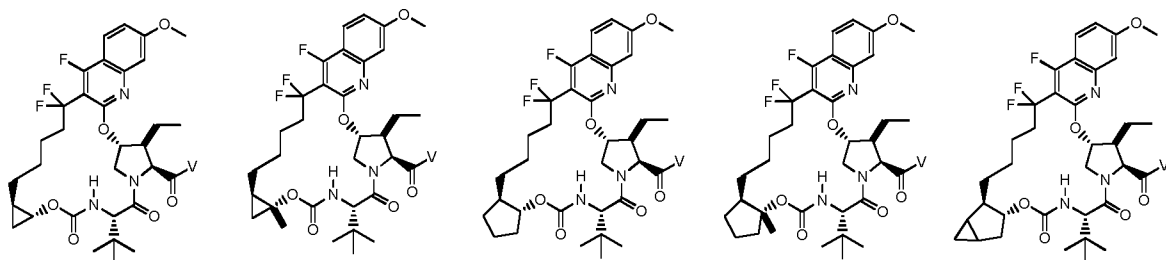
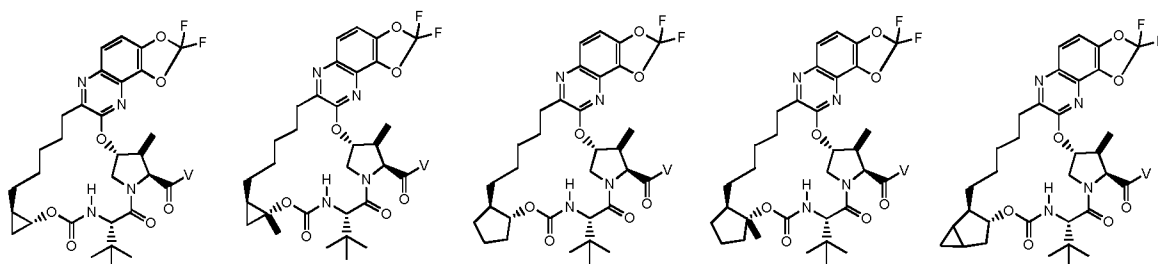
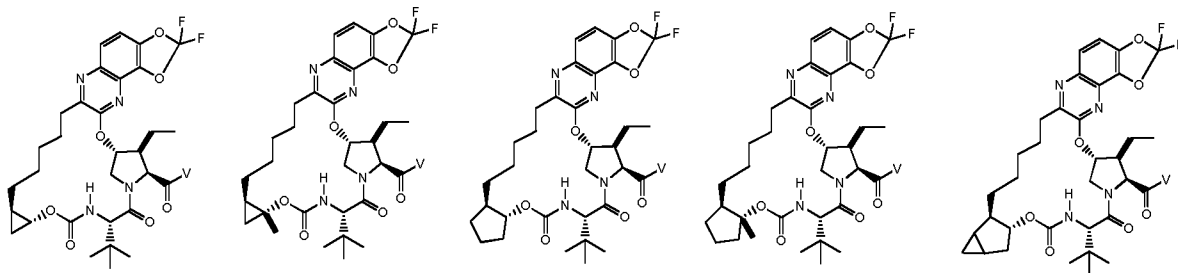


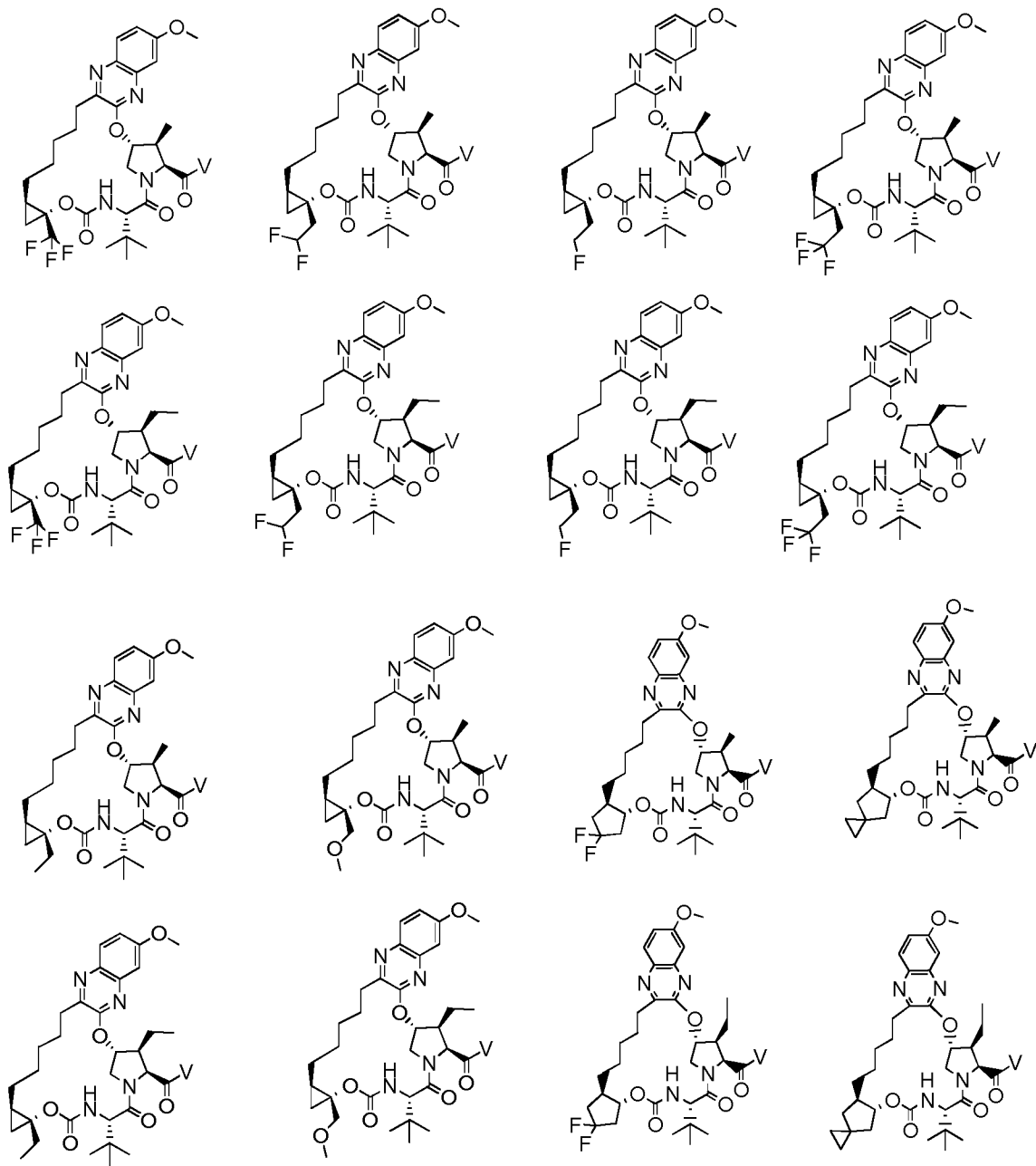


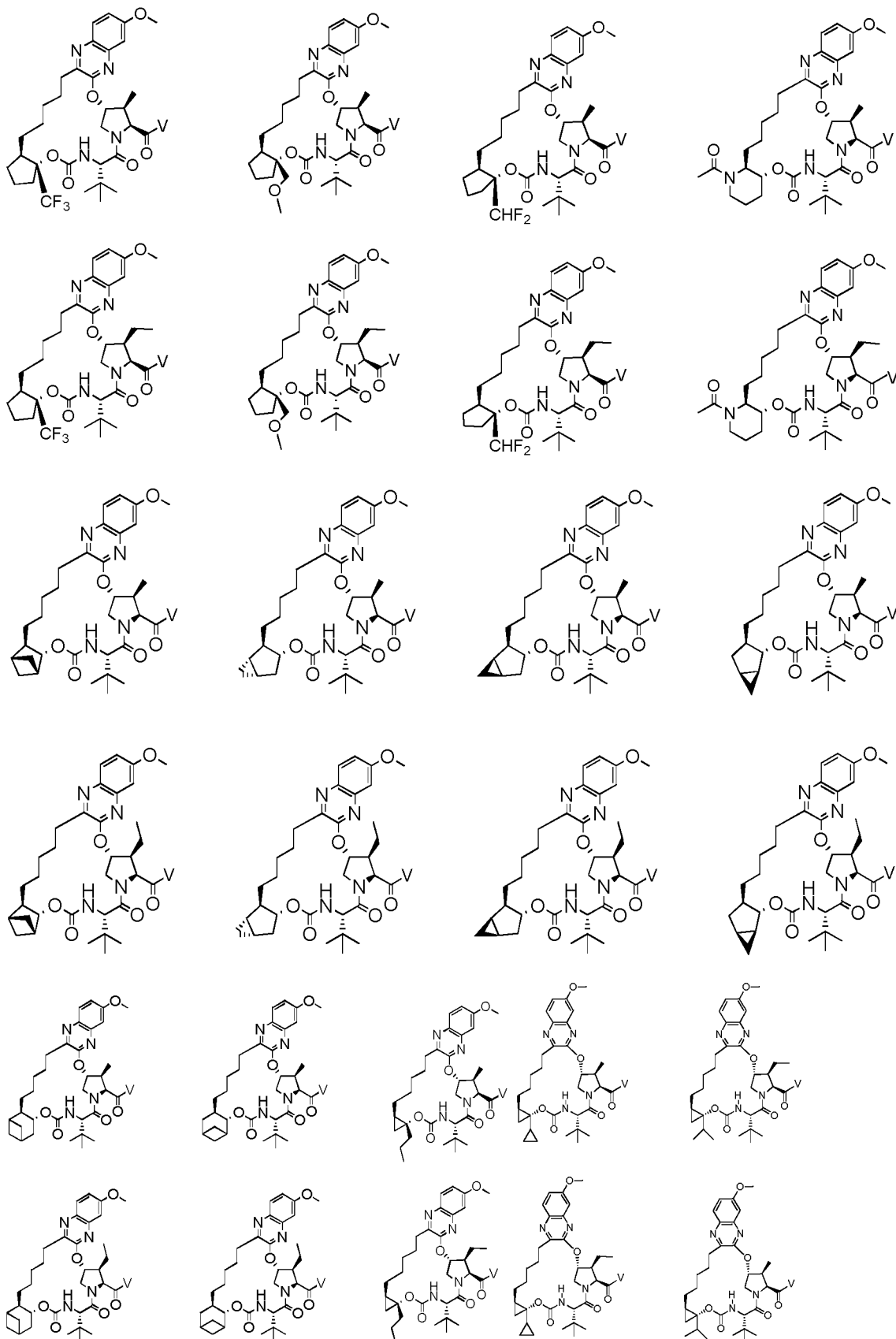


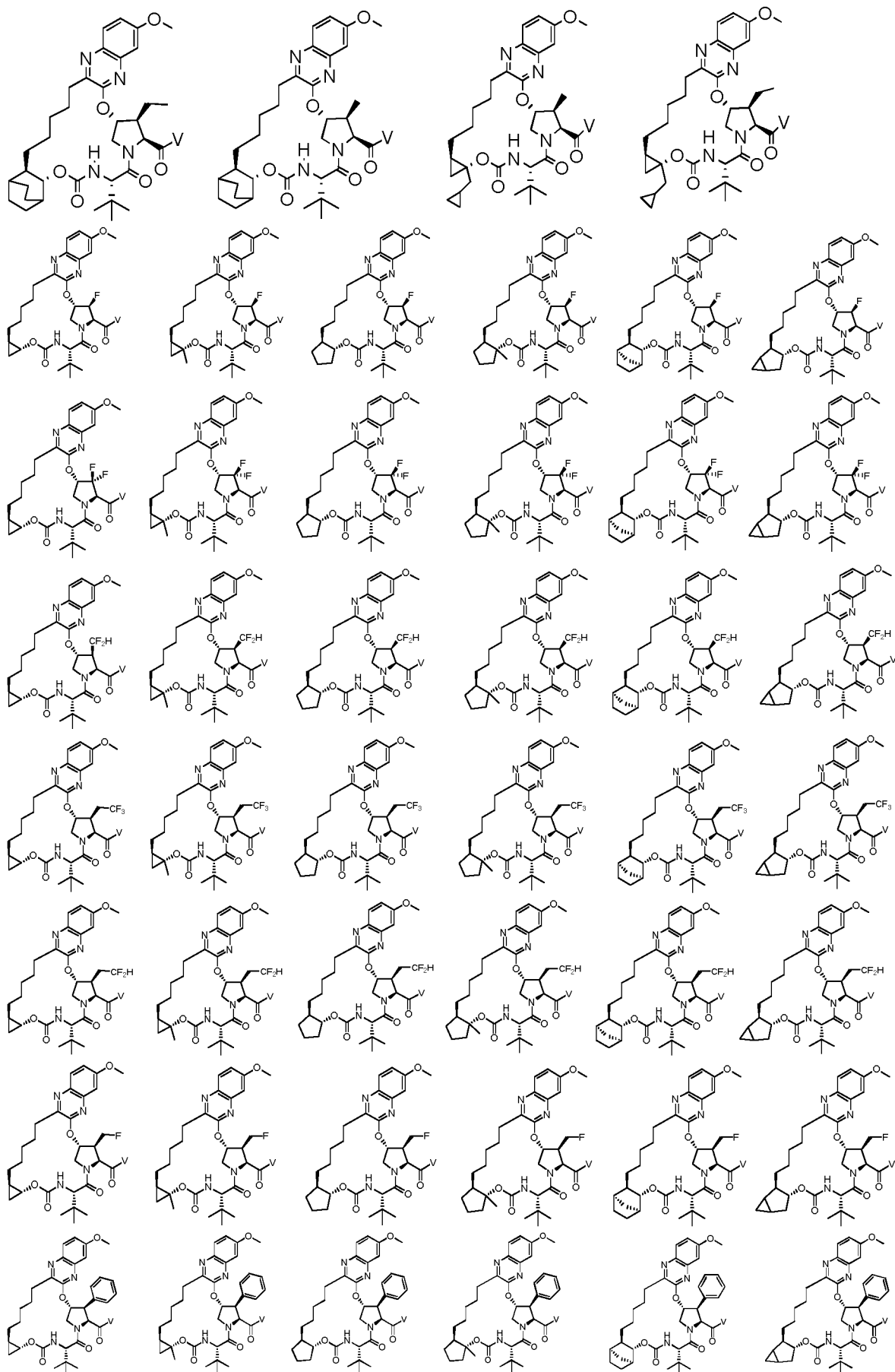


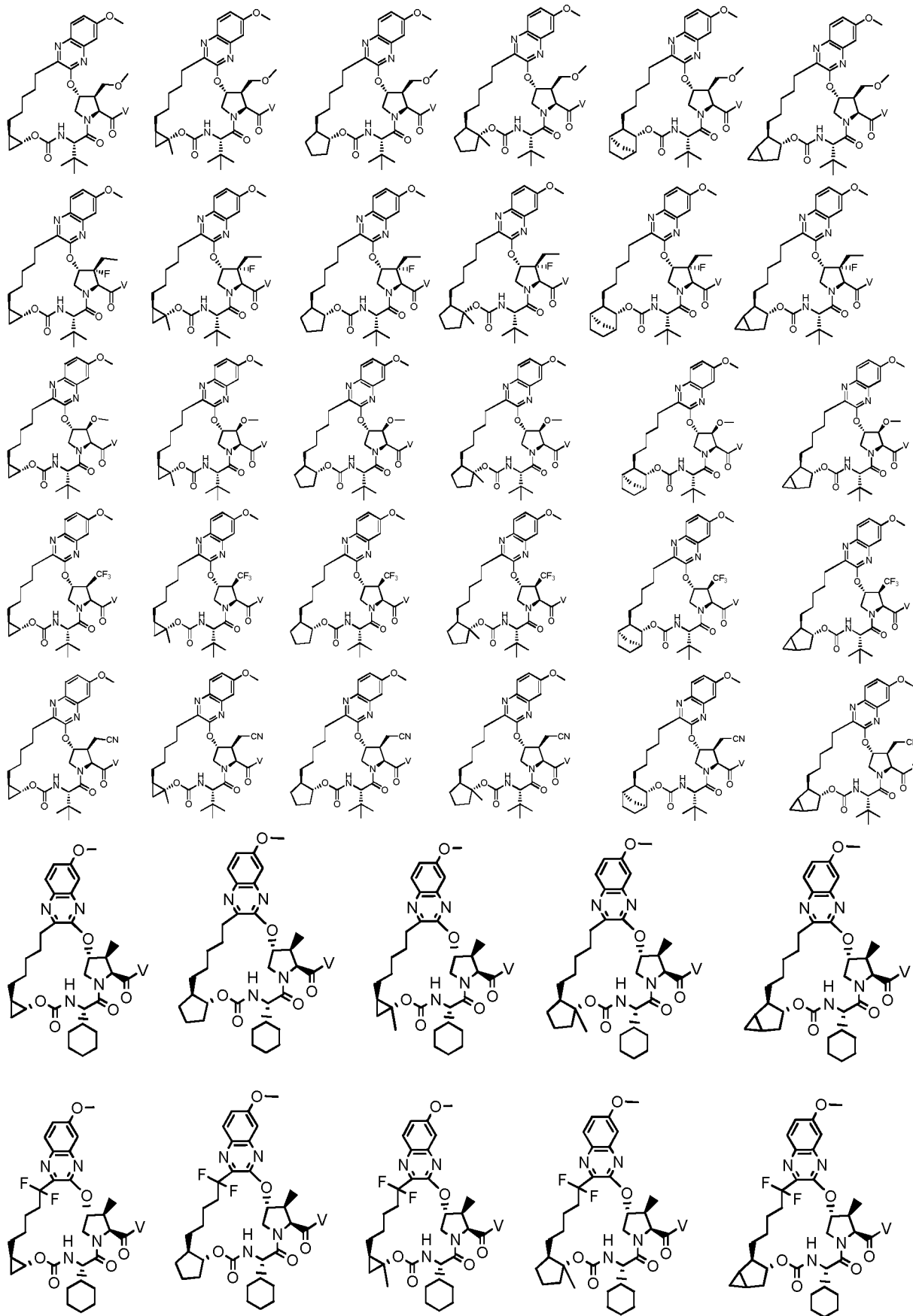


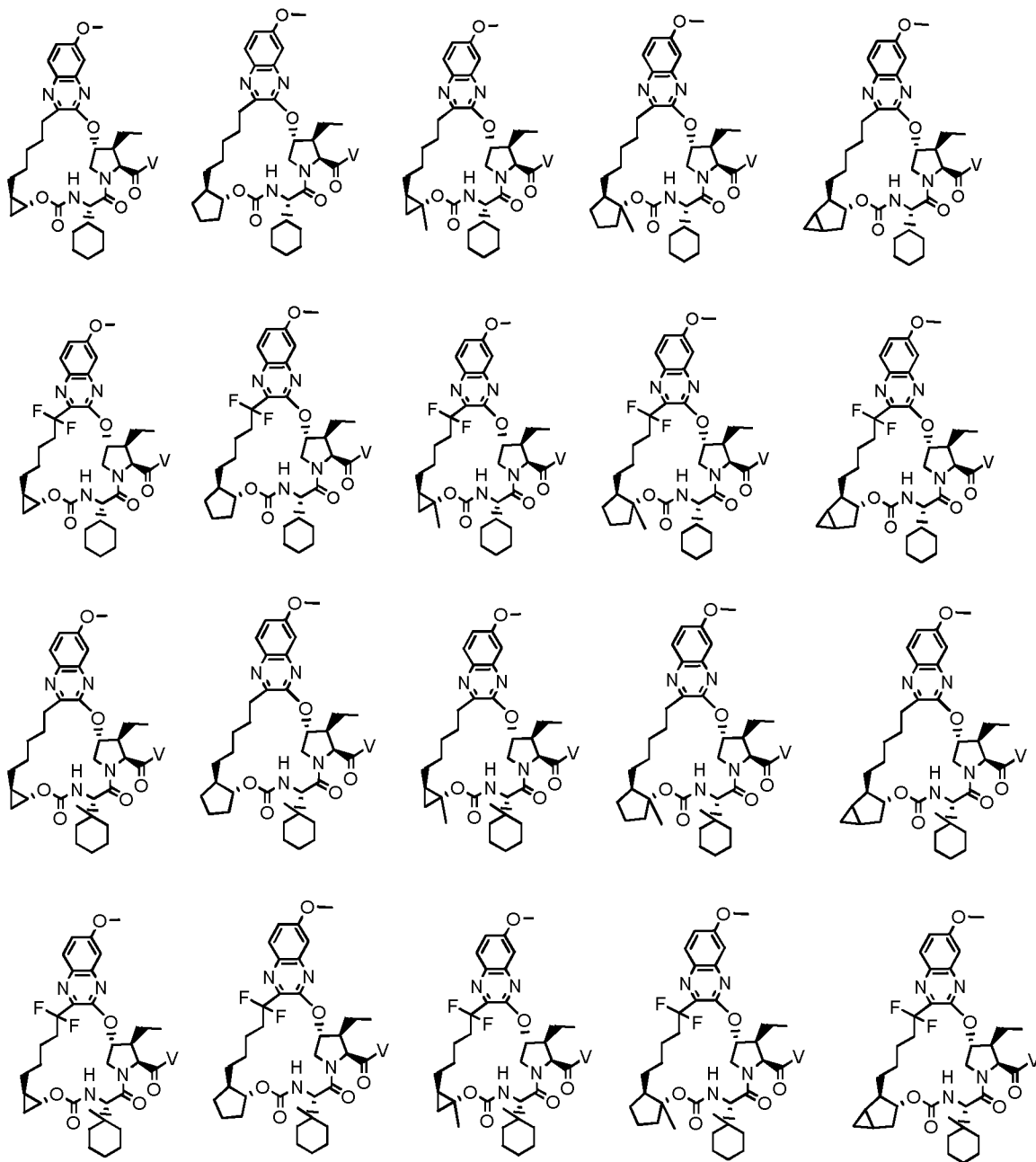


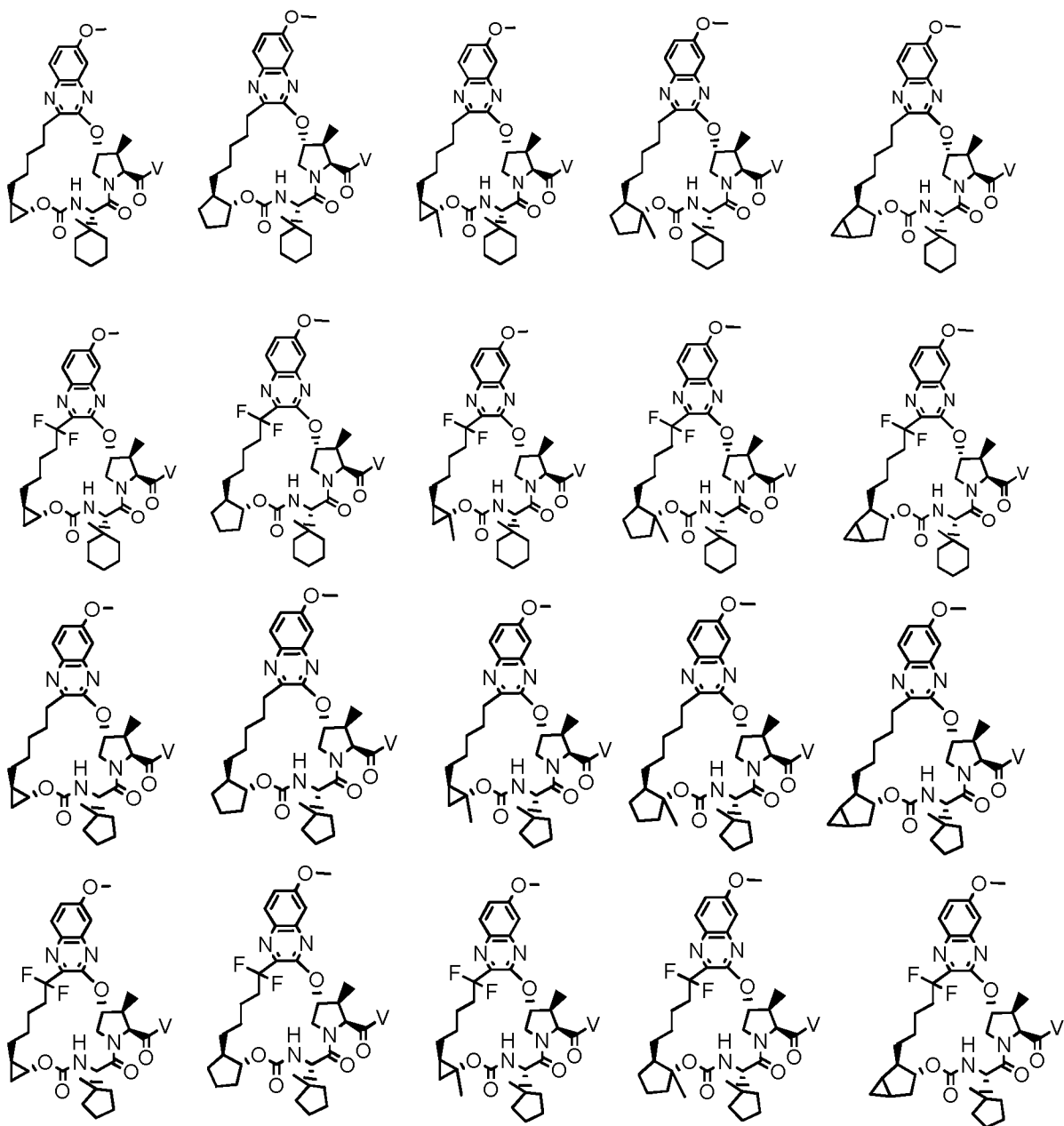


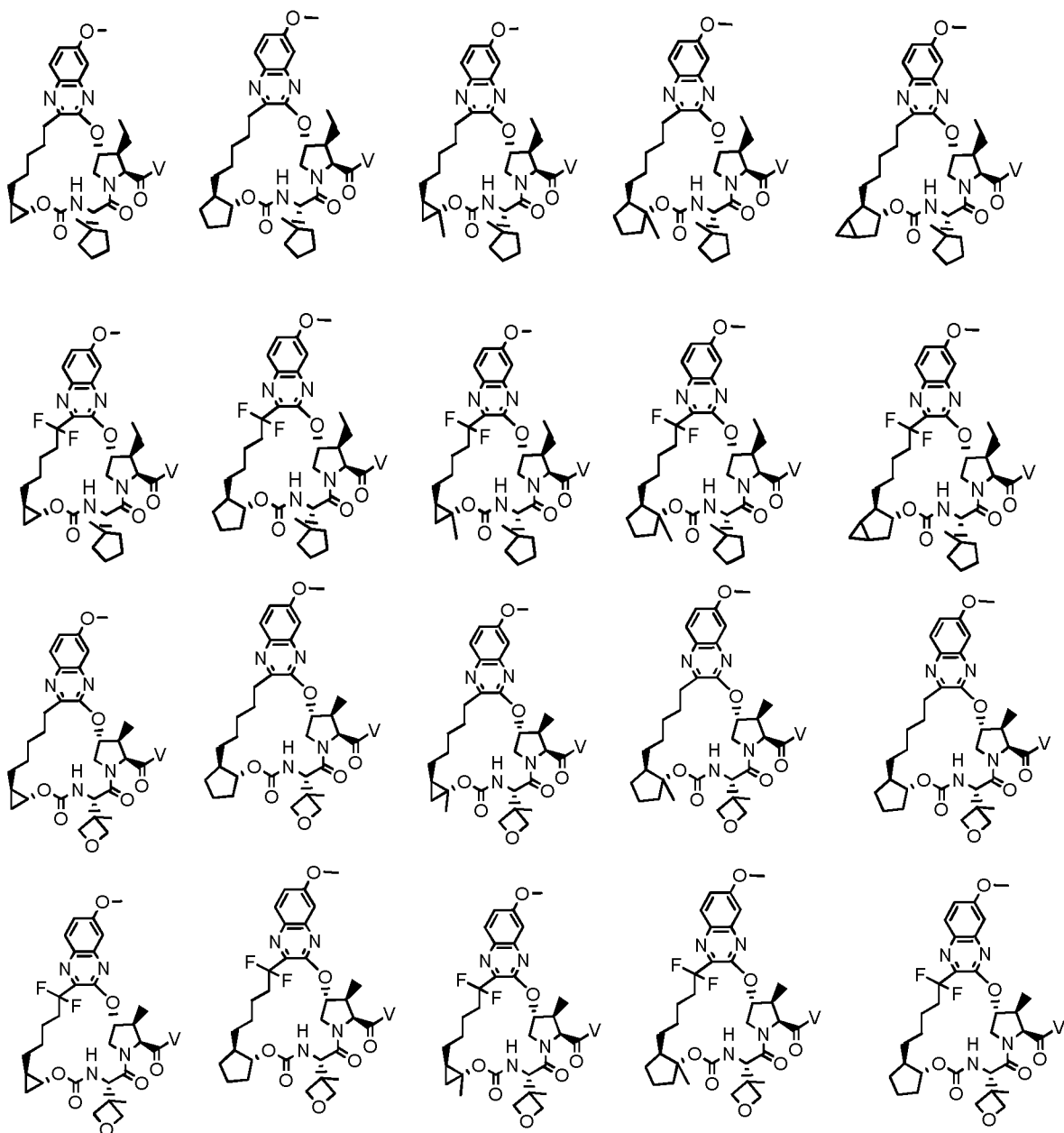


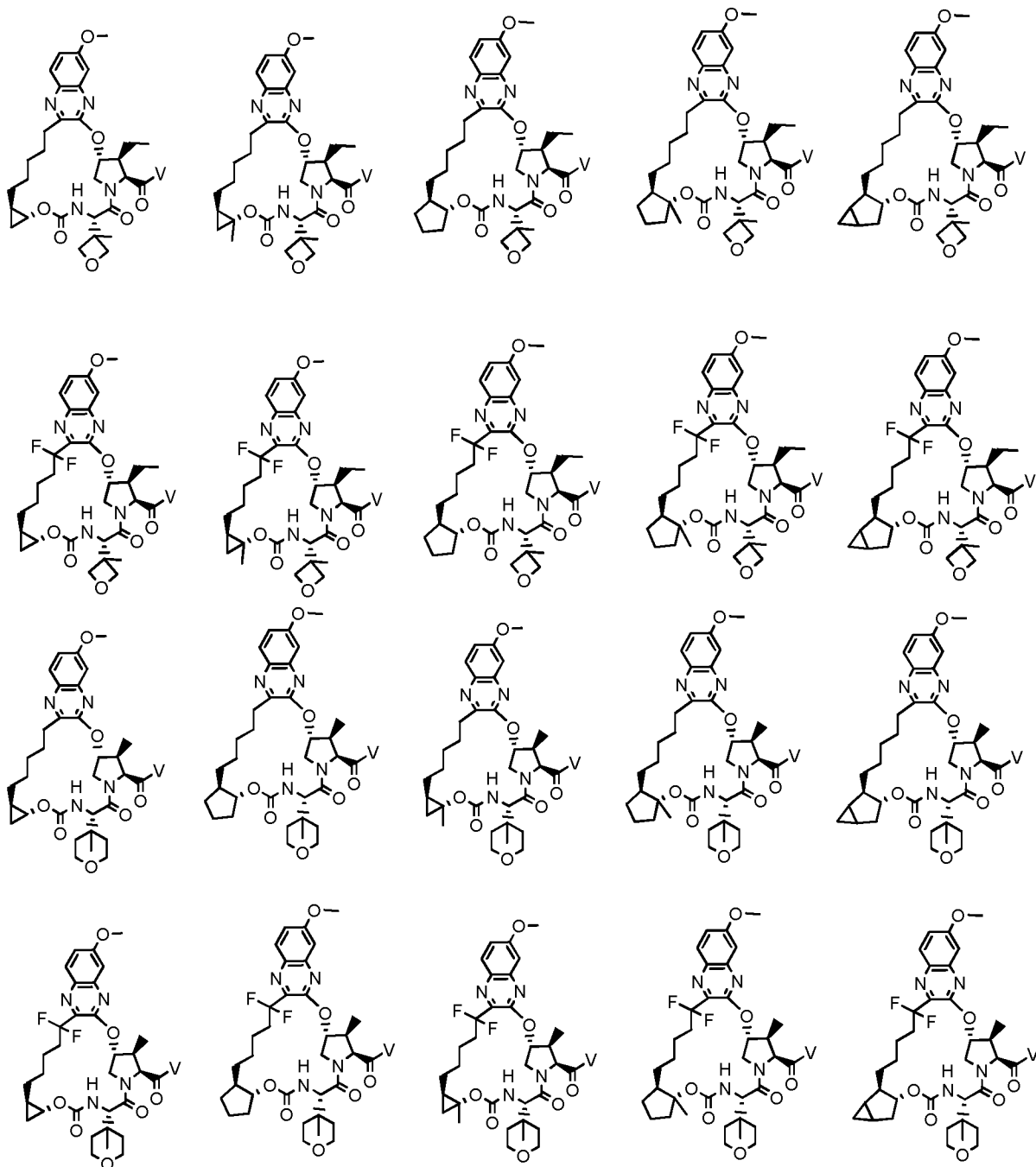


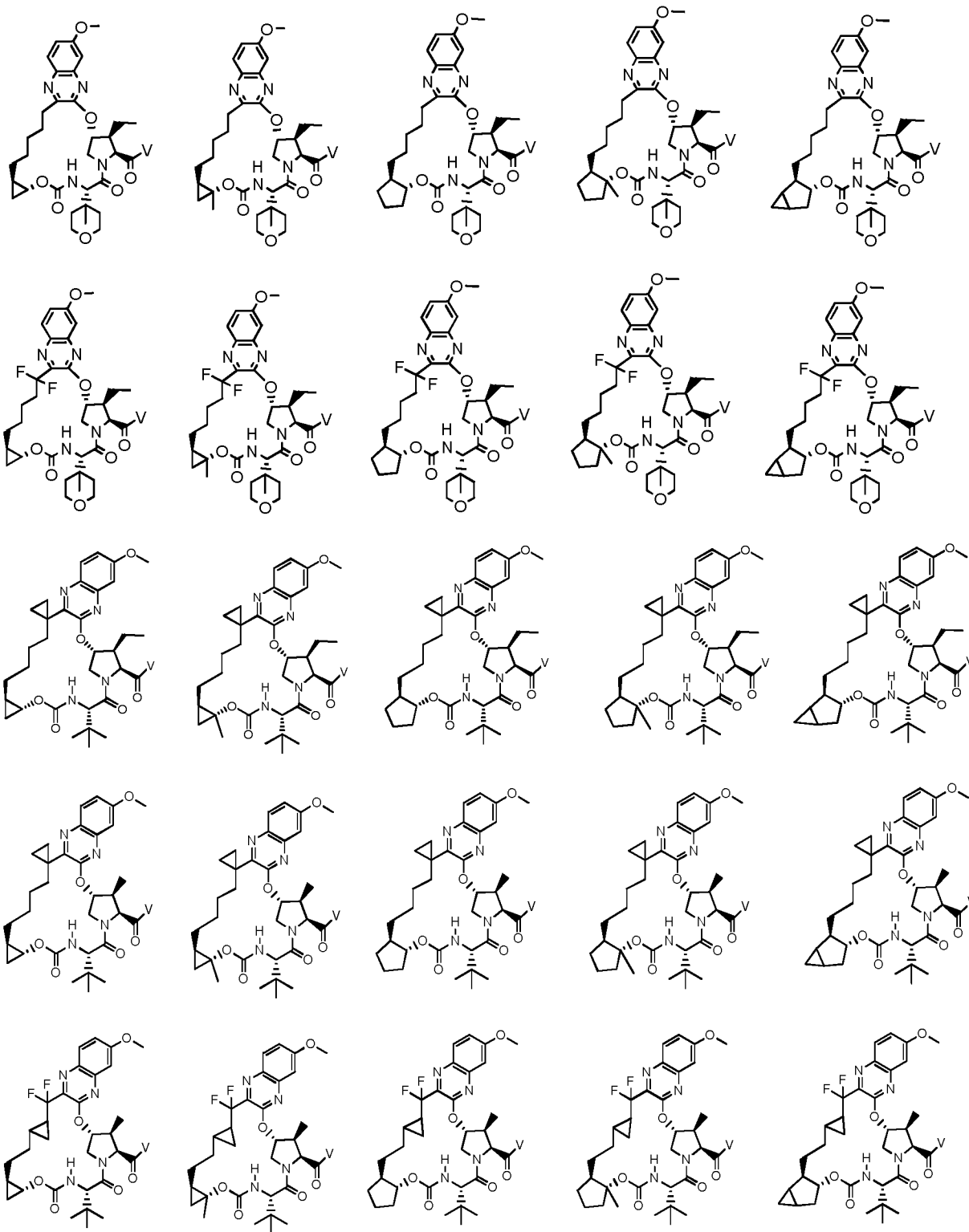


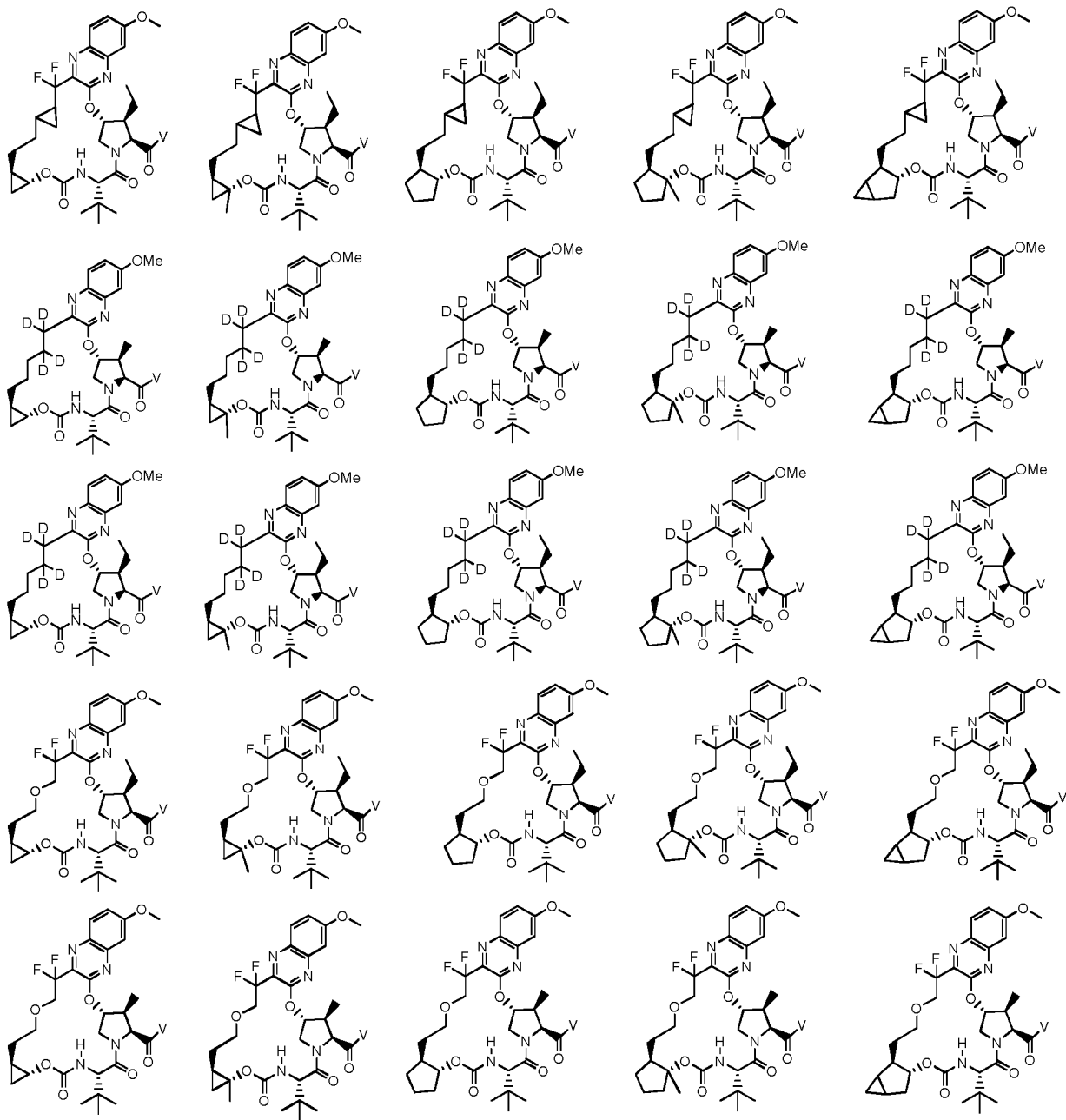


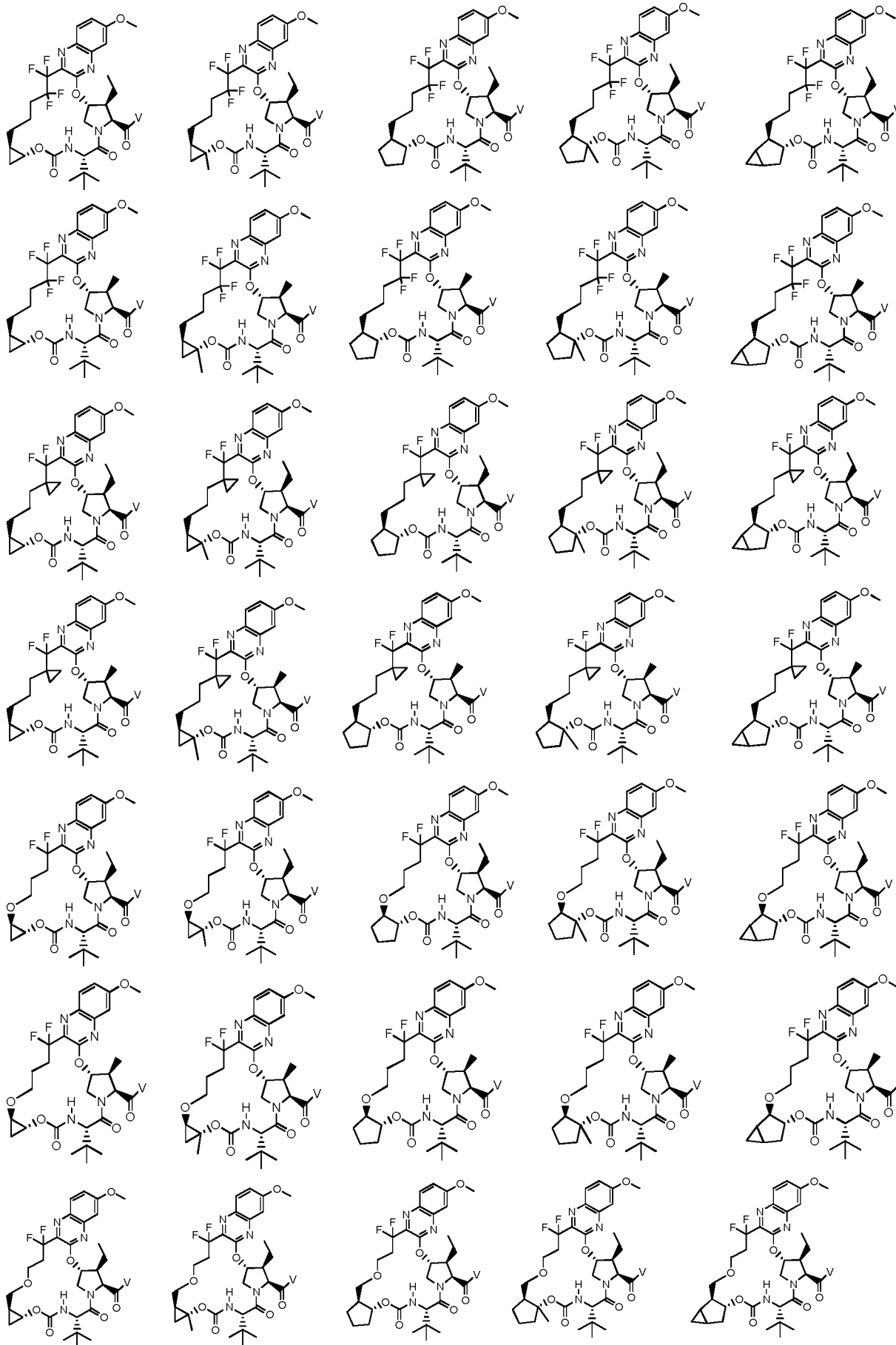


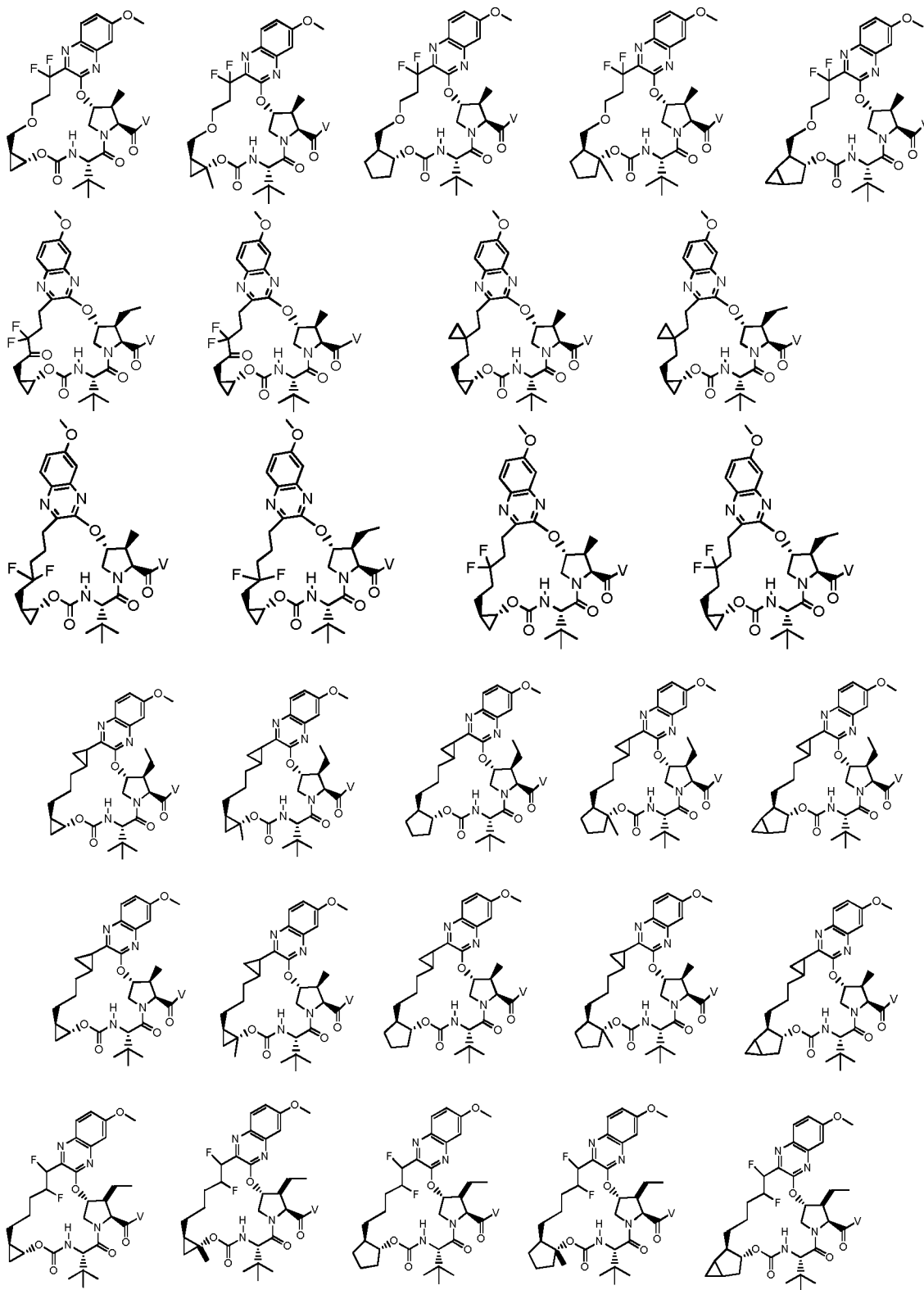


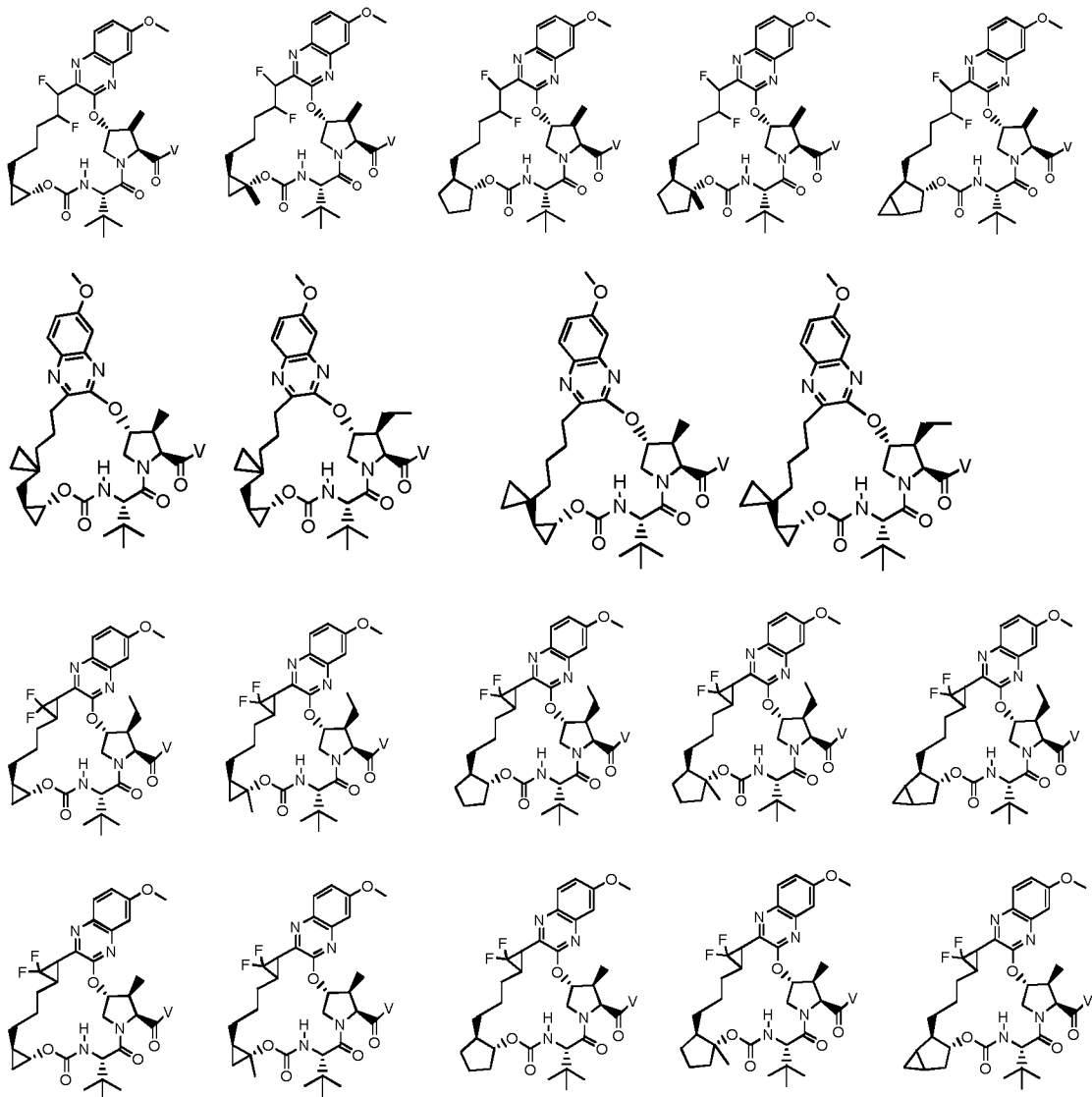


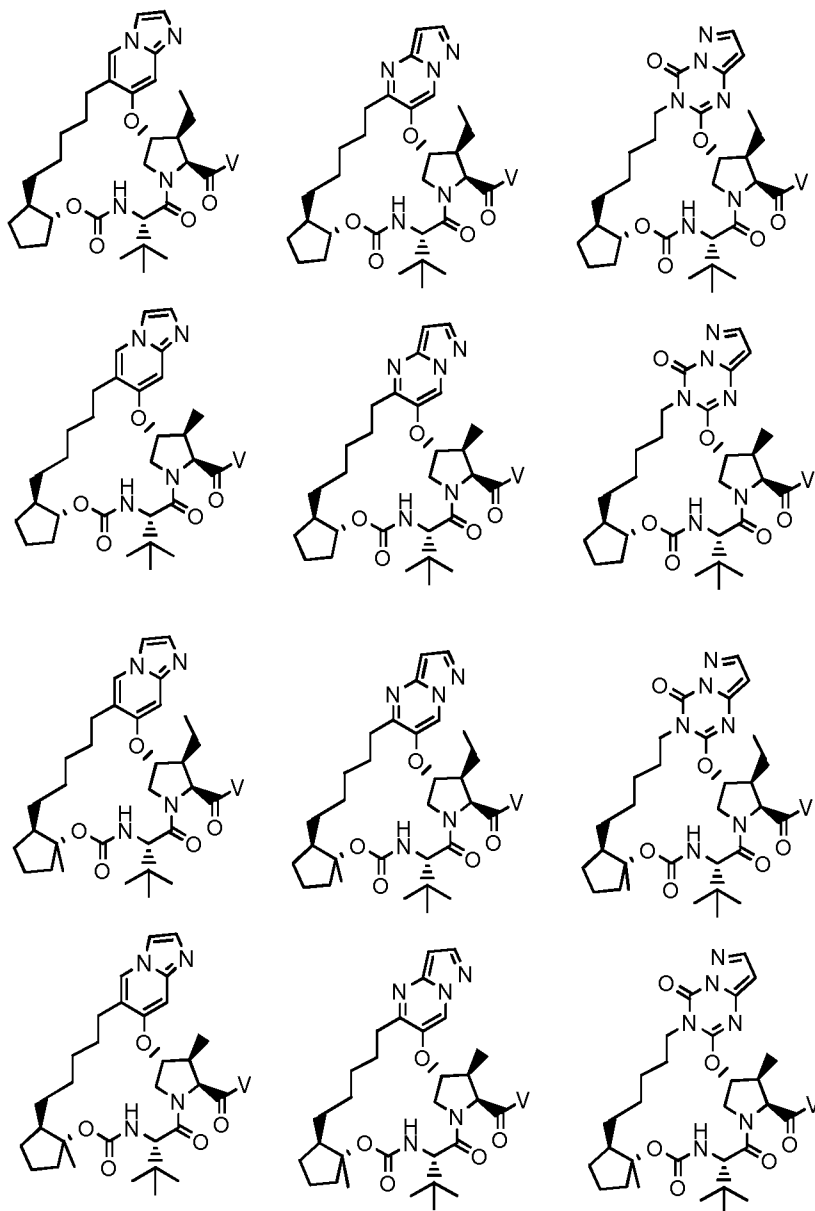


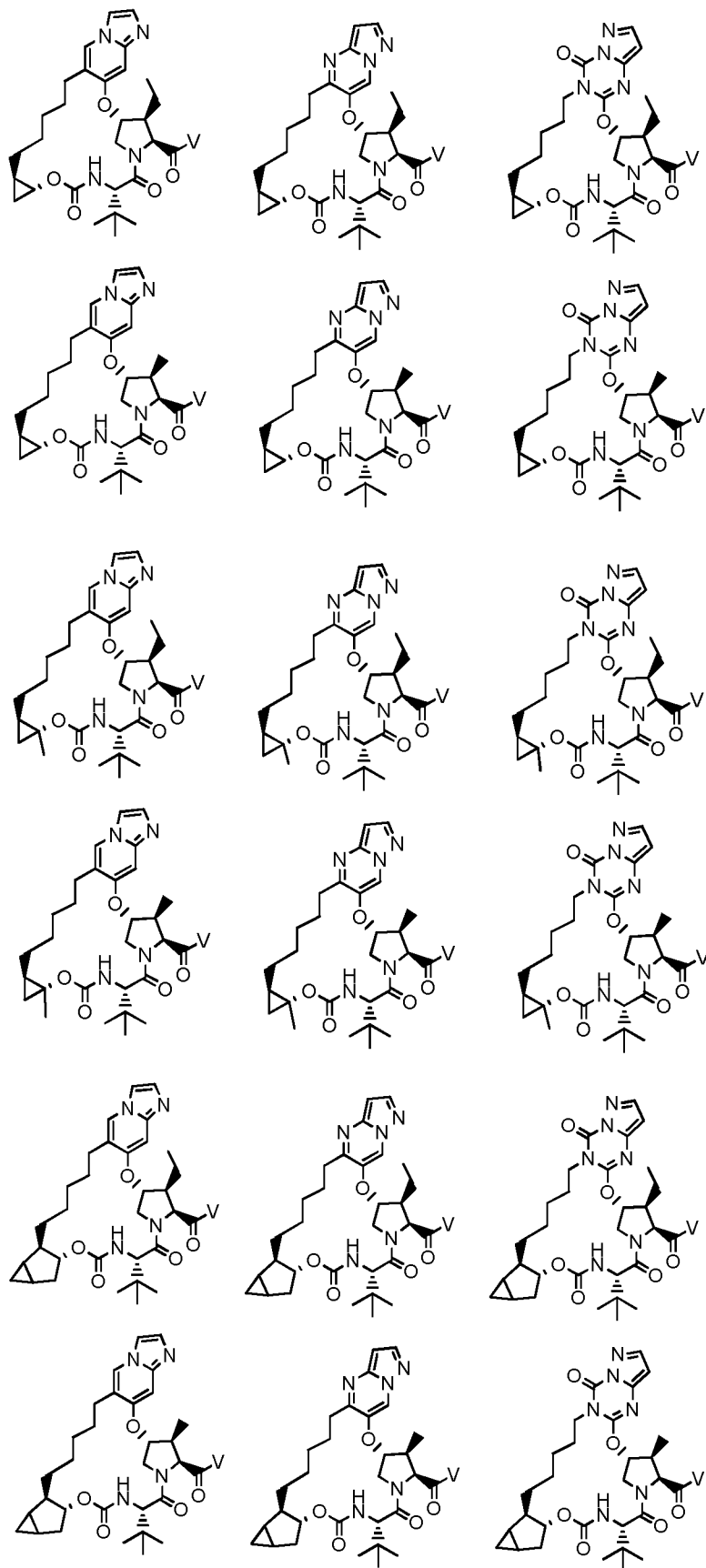


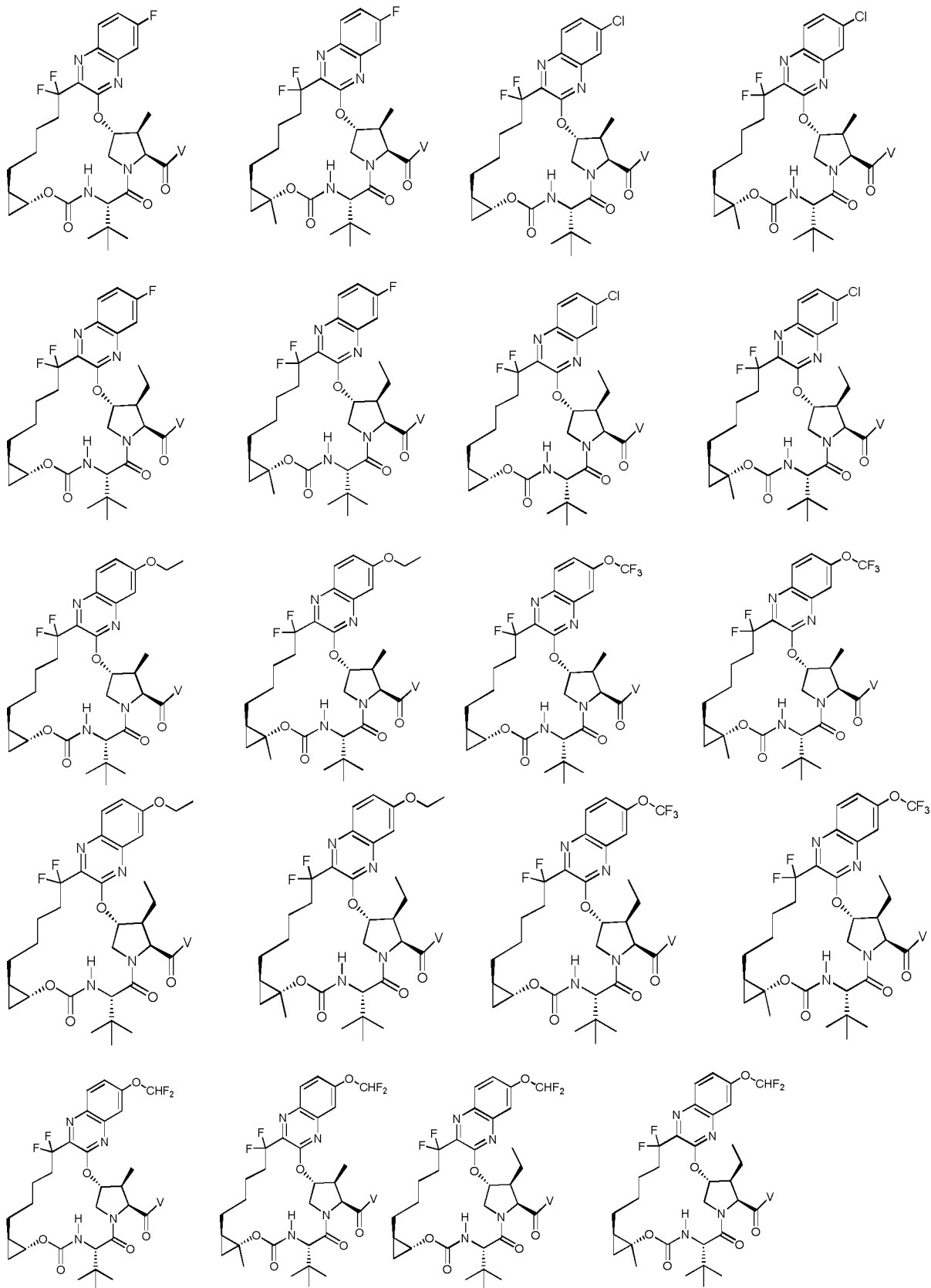


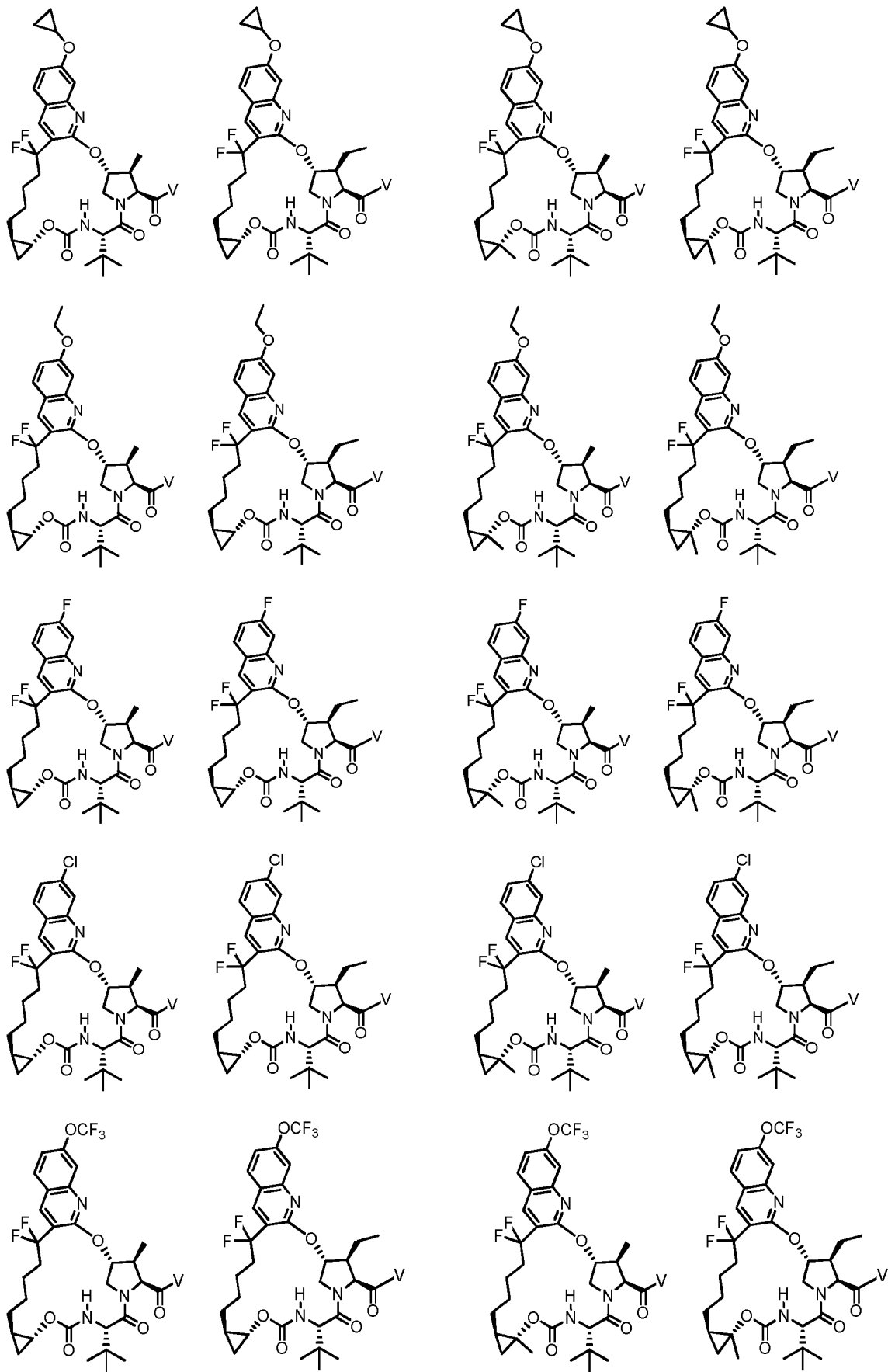


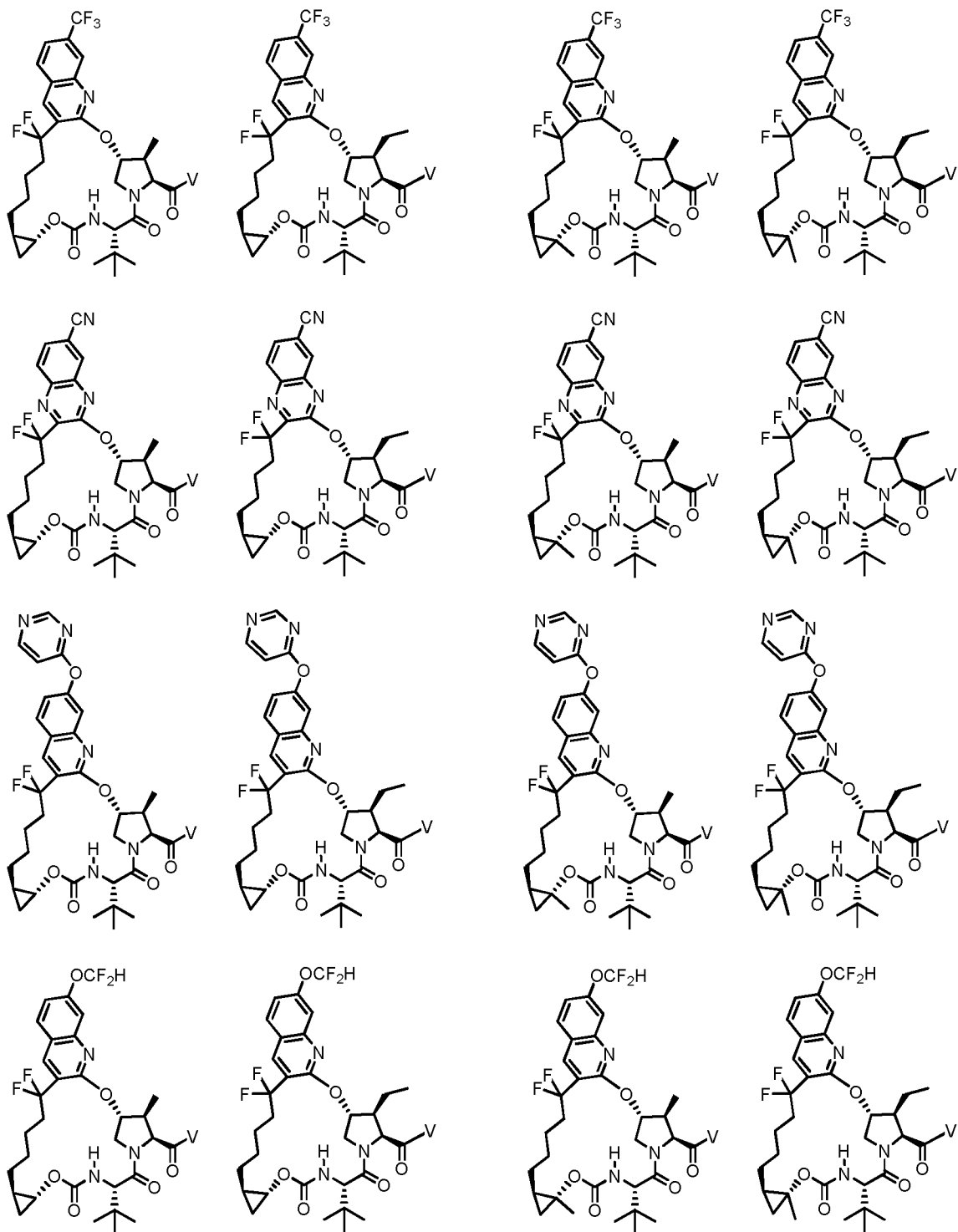


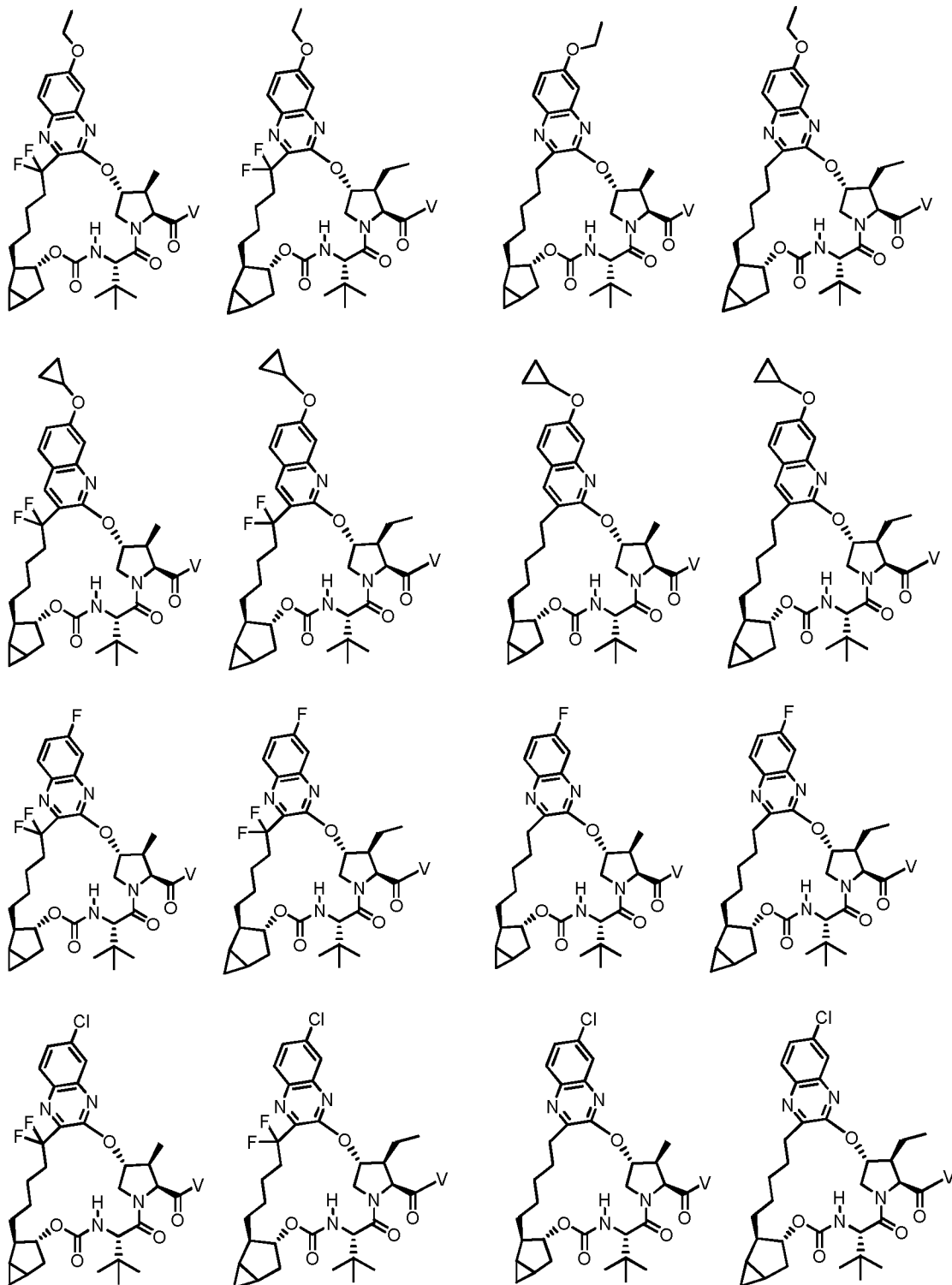


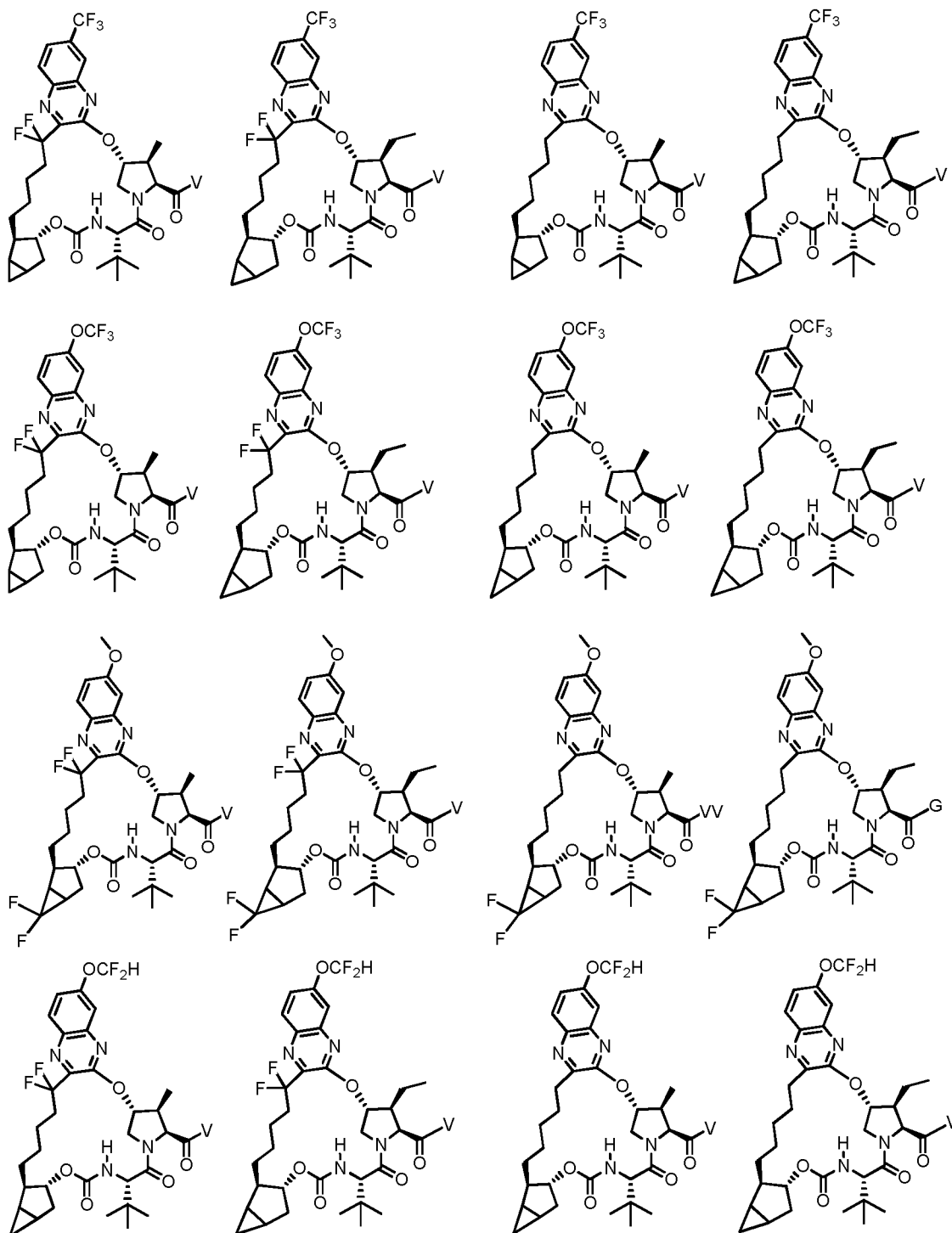


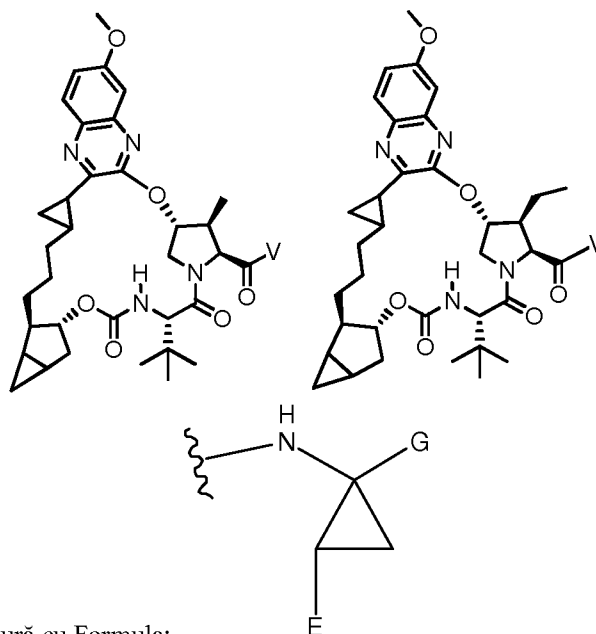












în care V este o structură cu Formula:
și în care E și G sunt astfel cum sunt definiți mai sus.

Activitatea biologică

5 Expresia și purificarea genotipurilor 1a, 2a și 3 ale proteazei NS3

Generarea plasmidelor de exprimare a proteazei NS3

Secvența de codificare a domeniului proteazei NS3 a VHC genotipul 1b (tulpina con-1) a fost amplificată prin PCR de la o plasmidă care codifică repliconul I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET (Reblikon, Mainz, Germania). Primerul 5'-PCR a fost dezvoltat pentru a codifica un marcaj al hexahistidinei K₃ de la capătul N-terminal și pentru a insera un site de segmentare a proteazei virusului gravurii tutunului recombinant în cadru (rTEV) în secvența de codificare a NS3. Fragmentul ADN rezultat a fost clonat în vectorul de exprimare a proteinei pET28 (Invitrogen, Carlsbad, CA) obținându-se p28-N6H-Tev-NS3(181)1b.

Secvențele de codificare pentru domeniul proteazei VHC genotipul 3 au fost amplificate prin RT-PCR utilizând un titan un set Titan One Tube RT-PCR (Roche, Indianapolis, IN) și ARN extras din ser uman VHC-pozitiv (BBI Diagnostics, MA) utilizând un set QIAmp UltraSens Virus (Qiagen, Valencia, CA). Primerii 5' PCR au fost concepuți pentru a codifica marcasele hexahistidinei de la capătul N-terminal și pentru a insera site-urile de segmentare a proteazei (rTEV) în cadru în secvențele de codificare a NS3. Fragmentele de ADN rezultate s-au clonat în pET28 obținându-se vectorii de expresie p28-N6H-Tev-NS3(181)1a și p28-N6H-Tev-NS3(181)3, respectiv.

Expresia proteinei proteaza NS3

Bacteriile BL21AI (Invitrogen, Carlsbad, CA) au fost transformate cu vectorii de exprimare a genotipului 1b sau 3 NS3 și utilizate pentru a inocula un vas de fermentare de 20 L (Sartorius BBI System Inc., Bethlehem, PA), conținând 18 L de medium 2YT proaspăt suplimentat cu 50 μg/mL de canamicină. Când densitățile celulare au atins un OD₆₀₀ de 1, temperatura culturilor a fost redusă de la 37°C până la 28°C și inducția a fost imediat inițiată prin adăugarea concentrațiilor finale de 30 μM ZnSO₄, 14 mM de L-arabinoză și 1 mM izopropil β-D-tiogalactozidă (IPTG). Celulele au fost recoltate prin centrifugare timp de patru ore după inducție și s-au depozitat ca pelete congelate la -80°C înainte de purificarea proteinei NS3.

Purificarea proteazelor NS3

30 Purificarea genotipului 1b al proteazei NS3

Peletele celulare au fost dezghețate și resuspendate la 10 mL/g celule în tampon de liză conținând 50 mM tris pH 7,6, 300 mM NaCl, 0,1% 3-[(3-cholamidopropil)dimetilamoniu]-1-propan sulfonat (CHAPS), 5% glicerol și 2 mM β-mercaptoetanol. Suspensiile de celule au fost apoi dezintegrate cu ultrasunet, filtrate prin tifon și trecute de trei ori printr-un microfluidizator la 18,000 livre/in². Lizatele obținute au fost centrifugate la 15500 rpm timp de 45 minute și supernatanții au fost încărcăți într-o coloană HisTrap HP (GE Lifesciences) pre-echilibrată cu cinci volume de Ni tampon A (50 mM tris pH 7,6, 300 mM NaCl, 0,1% CHAPS, 5% glicerol, 2 mM β-mercaptoetanol, 50 mM imidazol-HCl). Proteinele au fost eluate cu un gradient 0-100% de Ni tampon A plus 500 mM imidazol-HCl și fracțiunile au fost colectate și combinate. Fondul HisTrap a fost diluat 1:10 cu tampon SP-A (50 mM tris pH 7,0, glicerol 10%, 2 mM ditiotritol (DTT)) și încărcat pe o coloană HiTrap SP-HP (GE Lifesciences) echilibrată cu tampon SP-A. Proteaza

NS3 a fost eluată cu un gradient de 0-100% de tampon SP-B (tampon SP-A plus 1 M NaCl). Populațiile concentrate de fracțiuni SP conținând NS3 au fost porționate, congelate în azot lichid și depozitate la -80°C.

Purificarea genotipului 3 al NS3 proteazei

Peletele bacteriene colectate de la expresia NS3 proteazei VHC genotipul 3 au fost omogenizate în tampon de liză (25 mM tris, pH 7,5 tampon conținând 150 mM NaCl și 1 mM fluorură de fenilmetansulfonil (PMSF)) și trecute printr-un microfluidizator la 18,000 livre/in². Lizatele celulare omogenizate au fost centrifugate la 30,000 × g timp de 30 minute la 4°C. Peletele P1 obținute s-au spălat cu tampon de spălare I (25 mM tris, pH 7,5 conținând 1% CHAPS), după care a urmat centrifugarea la 10,000 × g timp de 30 minute la 4°C. Peletele P2 obținute s-au spălat cu tampon de spălare II (tampon 50 mM CAPS, pH 10,8, conținând 2M NaCl și uree 2M), după care a urmat centrifugarea la 30,000 × g timp de minute la 4°C. Peletele P3 obținute s-au resuspendat în tampon de solubilizare (20 ml tris 25 mM, pH 7,5 conținând 150 mM NaCl și uree 8M) și incubate la 4°C timp de o oră. Proteinele solubilizate au fost trecute printr-un filtru de 0,45 microni. Concentrațiile proteinei au fost măsurate și soluțiile au fost ajustate la 40 mM DTT, incubate timp de 30 minute la 4°C și apoi rapid diluate în tampon de repliere (25 mM tris, pH 8,5, 0,8 M guanidină-HCl, 0,4 M L-arginină, 10 mM ZnSO₄) cu agitare. Soluțiile de proteină au fost incubate la 4°C peste noapte pentru a permite replierea. Proteazele repliate au fost centrifugate la 30,000 × g timp de 10 minute pentru a îndepărta precipitatele reziduale. Concentrațiile proteinei finale au fost apoi măsurate și proteazele NS3 au fost porționate, congelate în azot lichid și depozitate la -80°C.

Determinarea K_i pentru genotipurile 1b și 3a ale proteazei NS3.

Domeniul proteazei NS3 purificate (aminoacizi 1-181) a virusului cu genotipul 1b și 3a a fost generat ca mai sus. Substratul fluorogenic al depsipectidei stins intern Ac-DED (Edans)-EEAbuψ[COO]ASK(Dabcyl)-NH₂ și o peptidă sintetică conținând reziduuri de bază hidrofobe ale cofactorului proteinei NS4A (KKGSVVIVGRILSGRKK; peptida NS4A) au fost obținute de la Anaspec, Inc. (San Jose, CA). Alte produse chimice și biochimice au fost de grad reactiv sau mai bine și au fost achiziționate de la furnizori standard.

Reacțiile au fost efectuate la temperatura camerei în tampon constând din 50 mM HEPES, 40% glicerol, 0,05% Triton X-100, 10 mM DTT și 10% DMSO. Soluțiile analitice finale au conținut 50 μM de genotip 1b al proteazei NS3 sau 200 μM de genotip 3a al proteazei, 20 μM peptidă NS4A și 4 μM substrat (genotipul 1b) sau 2 μM substrat (genotipul 3a). Concentrațiile inhibitorului au variat de la 100 nM până la 1 μM în diluții de 3 ori și nu au fost incluși inhibitori de control.

Diluțiile de compus au fost efectuate în DMSO la 20 × concentrația × finală. Amestecurile de reacție au fost obținute în planșete analitice cu 96 de godeuri. O soluție de enzimă și peptidă NS4A în tampon de analiză (25 μL volum cu ambii reactivi la 4 × concentrația finală) a fost amestecată cu 45 μL de tampon de testare și 5 μL de fie inhibitor sau DMSO și pre-incubată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost pornită prin adăugarea a 25 μL de soluție de substrat la 4 × concentrația finală. Planșetele au fost amestecate viguros timp de 5-10 secunde și reacțiile au fost lăsate să se desfășoare timp de 90 minute. Fluorescența a fost măsurată la fiecare 30 de secunde între 90 și 120 de minute timp de reacție utilizând un spectrofotometru pentru citirea planșetelor cu multe moduri Tecan InfiniTe M1000 sau PercinElmer Envision cu o lungime de undă de excitație de 340 nm și o lungime de undă de emisie de 490 nm.

Ratele au fost calculate din curbele de progres la starea de echilibru, în intervalul de timp de 90-120 minute după adăugarea substratului. Pentru a determina K_i, ratele au fost reprezentate grafic ca o funcție a concentrației inhibitorului, iar datele au corespuns cu ecuația 1 din Morrison, J. F., *Biochimica et Biophysica Acta* 1969, 185, 269-286 pentru a calcula K_i^{app} utilizând prizma GraphPad Prism 5. Frațiunea activă a enzimei a fost determinată prin titrarea sitului activ cu inhibitori puternici cunoscuți. K_i a fost calculată din K_i^{app} / (1 + [[S]/K_m]). Rezultatele K_i pentru compușii reprezentativi pentru genotipul 1b și 3a (K_i 1B și K_i 3A, respectiv) sunt raportate în Tabelul 1.

$$\frac{v}{v_0} = \frac{[E]_t - [I]_t - K_i^{app} + \sqrt{([E]_t - [I]_t - K_i^{app})^2 + 4[E]_t K_i^{app}}}{2[E]_t} \quad (1)$$

Evaluarea activității anti-VHC pe bază de celule:

Potență antivirală (EC₅₀) a fost determinată atât în liniile celulare replicon subgenomice stabile VHC cât și în celulele replicon tranzitor-transfectate VHC. Termenul semiconcentrație maximă eficientă (EC₅₀) se referă la concentrația unui medicament care induce un răspuns la jumătatea distanței dintre linia de bază și maximum după timpul de expunere specificat mai jos.

Repliconii subgenomici stabili VHC pentru genotipul 1a, 1b, 2a, 3a și 4a s-au stabilit în celule Huh-7-derivate astfel cum este descris de către Lohmann et al. in Lohmann V, Korner F, Koch J, et al Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999; 285: 119-3. Fiecare linie celulară stabilă conține un replicon bicistronic VHC care codifica o gena reporter a luciferazei *Renilla* umanizate (hRLuc) fuzionată la o genă de rezistență la neomicină selectabilă, urmat de o regiune de

codificare a IRES EMCV și NS3-NS5B VHC. Selecția pentru celulele care exprimă constitutiv repliconul VHC a fost realizată în prezența antibioticului de selecție, neomicinei (G418). Activitatea luciferazei a fost măsurată ca un marker pentru nivelurile de replicare intracelulară a VHC.

Repliconul stabil al genotipului 1a a fost derivat din tulpina H77 VHC și a conținut mutații adaptative P1496L și S2204I. Repliconul stabil al genotipului 1b a fost derivat din tulpina Con1 VHC și a conținut mutații adaptative E1202G, T1280I și C1846T. Repliconul stabil al genotipului 2a a fost derivat din tulpina VHC JFH-1 și nu au necesitat mutații adaptative. Repliconul stabil al genotipului 3a a fost derivat din tulpina VHC S52 și a conținut mutații adaptative P1121L, A1198T și S2210I (echivalent cu S2204I în genotipul 1). Repliconul stabil al genotipului 4a a fost derivat din tulpina ED43 VHC și a conținut mutații adaptative Q1691R și S2204I. Toate liniile de celule replicon au fost propagate în celule Huh-7-derivate și menținute în mediu Eagle modificat de Dulbecco (DMEM) suplimentat cu 10% de ser fetal bovin (SFB) și 0,5 mg/mL de G418.

Repliconii tranzitor-transfecțați VHC s-au stabilit pentru genotipul 1a, 1b, 3a și variantele rezistente ale inhibitorului NS3/4A proteazei D168A în genotipul 1b sau R155C în genotipul 1a. Repliconii tranzitor-transfecțați sunt, de asemenea, repliconi subgenomici biscistronici, dar nu conțin markerul selectabil neomicinic prezent în repliconii stabili. Acești repliconi codifică poliovirusul IRES urmat de gena reporter hRLuc, EMCV IRES și în final regiunea de codificare a NS3-NS5B VHC. Repliconii de tip sălbatic ai genotipului 1a (H77) și 1b (CON1) au fost derivați din aceeași tulpină și au conținut aceleași mutații adaptative enumerate mai sus. Repliconul tranzitor al genotipului 3a a fost derivat din tulpina VHC S52 ca mai sus, dar a conținut mutații adaptative ușor diferite P1112L, C1615E și S2210I. Mai exact, mutația adaptivă secundară A1198T (A166T) în domeniul proteazei al repliconului stabil al genotipului 3a a fost înlocuită cu C1615E (C583E) în helica NS3, cu nici un efect asupra eficienței de replicare. Eliminarea A166T situat în domeniul proteazei minimizează impactul acestei variante asupra inhibitorilor care vizează domeniul proteazei și reprezintă un domeniu al proteazei mai aproape de tipul sălbatic pentru genotipul 3a. Repliconii rezistenți care codifică mutațiile inhibitorului proteazei NS3/4 au fost introduși în gena NS3 de tip sălbatic 1b sau 1a prin mutageneza situs-direcționată. ARN-urile transcrise in vitro din toți repliconii tranzitorii au fost transfectate în liniile celulare Huh-7-derivate naive prin electroporare. Activitatea luciferazei a fost măsurată ca un marker pentru nivelurile de replicare intracelulară a VHC.

Pentru efectuarea analizelor EC_{50} , celulele de la fiecare replicon VHC au fost distribuite în planșete cu 384 de godeuri. Compușii au fost dizolvați în DMSO la o concentrație de 10 mM și diluați în DMSO utilizând un instrument de pipetare automat. Compușii diluați în serie triplu s-au adăugat direct la celule utilizând un instrument automat. DMSO s-a utilizat ca martor negativ (solvent; nici o inhibare), precum și o combinație de trei inhibitori ai VHC inclusiv un inhibitor al proteazei; un inhibitor al NS5A și un inhibitor al nucleozidei a fost utilizat în concentrații $> 100 \times EC_{50}$ ca martor pozitiv (inhibare 100%). Șaptezeci și două de ore mai târziu, celulele au fost lizate și activitatea luciferazei *Renilla* a fost cuantificată astfel cum este recomandat de producător (Promega-Madison, WI). Regresia neliniară a fost realizată pentru a calcula valorile EC_{50} .

Rezultatele sunt prezentate în Tabelele 1 și 2:

Tabelul 1: Valorile activității biologice pentru liniile celulare replicon subgenonice stabile VHC

Exemplul	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC_{50} 1A RLUC* (nM)	EC_{50} 1B RLUC* (nM)	EC_{50} 2A RLUC* (nM)	EC_{50} 3A RLUC* (nM)	EC_{50} 4A RLUC* (nM)
1	0,03	0,07	4,4	3,9	4,1	46	3,1
2	0,01	0,04	4,0	3,1	3,9	77	2,7
3	0,18	0,56	11,7	9,8	28	546	10
4	0,17	0,56	10,7	9,6	16	271	7,9
5	0,04	0,17	8,7	7,4	11	405	6,9
6	0,20	0,62	35	36	34	1361	34
7	0,05	0,06	4,9	3,8	4,2	67	3,2
8	0,07	0,42	16	8,6	20	465	13
9	0,15	0,59	17	7,9	23	1268	11
10	0,16	0,52	30	22	49	978	26
11	0,23	0,88	28	17	34	1162	19
12	0,27	1,2	34	18	25	2013	21
13	0,04	0,18	13	9,5	26	685	11
14	0,07	0,24	9,7	6,8	7,0	308	7,3
15	0,05	0,30	11	6,8	9,8	550	7,8
16	0,09	0,21	12	7,4	6,2	201	8,1

MD 4602 B1 2018.11.30

199

Exemplul	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC ₅₀ 1A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 1B RLUC* (nM)	EC ₅₀ 2A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 3A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 4A RLUC* (nM)
17	0,04	0,06	3,9	3,3	3,7	15	2,9
18	0,03	0,10	3,9	2,6	5,0	70	2,8
19	0,02	0,13	4,0	2,6	4,6	89	3,1
20	0,12	0,53	8,1	5,2	19	392	5,9
21	0,10	0,45	6,8	4,7	12	263	6,2
22	0,07	1,3	15	7,5	27	727	11
23	0,08	1,1	13	7,5	23	587	9,9
24	0,05	0,92	12	7,5	20	663	9,2
25	0,05	0,39	8,8	6,3	13	409	7,1
26	0,05	0,17	6,3	4,3	12	297	6,0
27	0,03	0,08	6,6	5,2	6,7	266	6,1
28	0,03	0,08	6,7	4,6	6,2	266	4,1
29	0,06	0,12	10	8,9	11	137	7,2
30	0,14	0,63	55	35	47	2437	31
31	0,13	4,9	40	18	63	2071	20
32	0,18	0,87	59	30	35	2311	30
33	0,03	0,06	7,6	2,8	4,9	16	2,3
34	0,10	0,28	12	13	18	322	9,7
35	0,07	0,23	9,1	11	7,4	162	7,6
36	0,10	1,7	23	14	53	585	9,1
37	0,10	0,19	24	22	16	575	15
38	0,03	0,70	7,8	4,2	5,4	151	5,5
39	0,08	0,20	34	39	41	321	26
40	0,08	0,18	25	22	48	360	18
41	0,18	0,79	135	142	106	2606	135
42	0,10	0,75	20	16	17	343	14
43	0,06	0,16	4,9	3,8	5,2	92	3,6
44	0,03	0,08	3,1	2,1	2,9	53	2,2
45	0,04	0,48	21	8,3	24	549	13
46	0,03	0,05	3,1	2,7	3,8	17	2,5
47	0,07	0,19	3,8	3,6	12	58	4,2
48	0,07	0,09	2,0	1,8	9,7	73	2,2
49	0,04	0,07	3,7	4,1	5,2	20	3,5
50	63	100	4444	4444	379	19708	4444
51	0,31	0,84	40	39	103	1221	30
52	0,25	1,3	195	245	380	2307	161
53	0,03	0,09	51	7,7	13	18	2,8
54	0,11	0,50	33	18	76	260	13
55	0,09	0,20	13	3,8	12	140	3,5
56	0,38	1,0	41	37	57	1026	57
57	0,07	0,28	12	11	21	166	4,9
58	0,07	0,17	12	9,7	12	134	12
59	0,04	0,06	5,4	11	13	20	5,6
60	0,04	0,08	11	4,8	7,7	45	5,4
61	0,06	0,09	13	10	8,7	28	11
62	0,04	0,03	3,4	3,0	5,0	8,5	2,4
63	0,03	0,01	4,2	2,9	3,2	11	3,2
64	0,07	1,2	100	38	48	671	34
65	0,08	0,07	12	8,4	7,7	30	8,1
66	0,04	0,06	37	20	105	1786	25
67	0,04	0,32	11	12	24	383	12
68	0,05	0,63	13	7,7	18	364	9,4
69	0,07	0,17	5,2	4,9	11	64	5,8
70	0,05	0,05	8,4	8,5	15	41	6,4

Exemplul	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC ₅₀ 1A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 1B RLUC* (nM)	EC ₅₀ 2A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 3A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 4A RLUC* (nM)
71	0,03	0,14	6,5	5,3	23	160	5,3
72	0,05	4,1	365	300	740	1819	383
73	0,11	0,82	7,9	7,5	22	178	7,2
74	0,03	0,12	8,0	5,0	18	374	8,3
75	0,03	0,12	9,9	6,4	18	240	10
76	0,03	0,06	2,4	2,2	2,4	9,0	1,9
77	nt	nt	23	12	29	741	16
78	0,21	0,82	267	394	195	1115	225
79	0,06	0,06	7,0	5,8	4,1	71	5,6
80	0,49	13	1127	344	748	44444	1182
81	0,04	0,05	4,0	3,6	3,6	12	4,3
82	0,03	0,04	8,5	9,3	4,7	25	10
83	0,09	0,48	62	58	19	1219	42
84	0,04	0,08	5,9	5,7	7,2	27	6,4
85	0,05	0,03	16	17	7,7	304	9,2
86	0,04	0,07	5,6	5,5	5,9	42	5,7
87	0,02	0,05	4,8	3,9	3,3	14	3,8
88	0,02	0,29	9,3	4,6	2,7	105	4,1
89	0,03	0,05	6,0	6,1	4,3	19	4,6
90	0,06	0,13	12	9,6	8,8	114	10,4
91	nt	nt	2,4	1,9	4,0	149	2,4
92	nt	nt	3,3	3,2	4,6	58	3,2
93	nt	nt	12	14	15	116	11
94	nt	nt	3,8	5,2	3,3	32	3,0
96	nt	nt	12	11	5,4	77	8,9
97	nt	nt	6,3	4,6	5,8	67	5,3

nt – netestat

*RULC: luciferaza *Renilla*

Tabelul 2: Valorile activității biologice pentru liniile celulare replicon tranzitor-transfectate VHC

	EC ₅₀ 3A WT* (nM)	EC ₅₀ 1A WT* (nM)	EC ₅₀ 1A R155K [†] (nM)	EC ₅₀ 1B WT* (nM)	EC ₅₀ 1B D168A [‡] (nM)
1	17	3,2	4,9	2,2	17
2	nt	2,4	7,0	1,0	33
3	nt	6,6	32	3,5	128
4	68	7,1	20	6,5	66
5	nt	3,7	17	3,2	91
6	nt	26	58	11	216
7	14	3,8	6,7	2,3	20
8	nt	8,8	28	4,8	89
9	nt	12	208	2,5	360
10	nt	37	131	10	493
11	nt	20	159	9,4	605
12	nt	14	283	5,7	640
13	nt	8,6	59	3,1	209
14	nt	7,4	21	4,0	99
15	nt	6,5	20	3,0	182
16	nt	9,4	22	5,8	61
17	6,1	2,9	2,8	1,7	4,3
18	nt	2,3	5,0	1,2	24
19	nt	2,1	3,4	1,1	28
20	Nt	3,4	17	2,7	90
21	nt	4,1	15	3,8	70
22	nt	8,6	48	2,6	242

MD 4602 B1 2018.11.30

201

	EC₅₀ 3A WT* (nM)	EC₅₀1A WT* (nM)	EC₅₀1A R155K[†] (nM)	EC₅₀1B WT* (nM)	EC₅₀1B D168A[‡] (nM)
23	nt	9,5	36	3,6	173
24	nt	9,3	49	3,2	284
25	nt	4,4	17	3,6	116
26	nt	3,6	12	1,9	109
27	nt	6,0	20	4,3	70
28	nt	3,0	9	3,4	54
29	nt	4,8	11	3,1	48
30	nt	41	296	31	503
31	nt	27	154	6,6	805
32	nt	44	547	14	653
33	5,3	2,6	2,5	1,6	4,2
34	46	15	18	9	64
35	35	12	17	10	38
36	128	16	271	9,4	333
37	69	29	51	22	159
38	nt	4,5	8,4	2,8	25
39	89	23	63	16	105
40	156	17	74	8,6	129
41	539	164	505	154	715
42	nt	17	35	10	109
43	nt	3,8	8,7	2,4	41
44	7,0	2,4	4,0	1,4	15
45	nt	13	35	5,3	88
46	6,788	2,4	3,2	1,2	4,5
47	17	5,4	6,1	2,0	12
48	13	1,7	4,0	1,1	6,5
49	6,3	3,5	3,8	2,8	4,2
50	26825	4444	3830	4444	4444
51	265	28	92	24	318
52	538	150	516	161	887
53	15	5,3	5,6	2,0	11
54	147	19	27	10	123
55	71	8,0	32	2,3	53
56	226	63	168	59	252
57	54	12	17	7,5	48
58	38	12	18	14	23
59	15	10	6,8	6,8	6,4
60	9,8	5,8	8,6	2,3	15
61	13	12	10	9,3	6,7
62	4,0	3,5	2,7	1,5	2,0
63	6,9	4,1	4,0	2,1	3,4
64	256	37	50	17	104
65	17	9,4	8,1	6,4	11
66	735	35	240	14	396
67	107	14	42	10	86
68	139	14	37	4,4	78
69	42	8,2	15	3,9	28
70	17	7,7	5,4	6,1	7,3
71	49	9,1	30	3,8	66
72	642	600	227	165	687
73	45	8,8	25	6,2	75
74	138	8,8	44	2,1	56
75	56	14	45	3,5	51
76	3,4	2,0	2,1	1,0	2,8

	EC ₅₀ 3A WT* (nM)	EC ₅₀ 1A WT* (nM)	EC ₅₀ 1A R155K [†] (nM)	EC ₅₀ 1B WT* (nM)	EC ₅₀ 1B D168A [‡] (nM)
77	472	21	34	5,0	80
78	194	189	225	156	248
79	9,2	6,1	7,1	3,0	11
80	nt	403	2862	53	443
81	4,3	3,7	2,5	2,4	2,7
82	16	7,8	6,2	4,1	5,7
83	300	62	133	27	202
84	11	5,4	4,0	2,5	5,2
85	101	12	22	7,0	57
86	16	4,0	3,7	3,4	10
87	7,7	2,9	2,8	1,3	4,0
88	35	5,0	14	5,5	24
89	5,5	6,0	3,7	3,2	5,1
90	43	nt	nt	nt	nt
91	25	2,3	3,5	1,3	9,2
92	8,0	3,0	3,0	1,7	5,3
93	26	13	13	14	39
94	10	3,2	3,1	1,9	9,2
96	12	5,2	3,8	4,1	3,6
97	5,8	3,6	3,7	2,5	8,8

nt: netestat

*WT = tip sălbatic

[†]variante rezistente de inhibitor al proteazei NS3/4a R155C in genotipul 1a[‡]variante rezistente de inhibitor al proteazei NS3/ D168A in genotipul 1b

- 5 Datele din Tabelele 1 și 2 reprezintă o medie în timp a fiecărei analize pentru fiecare compus. Pentru anumiți compuși, multiple analize au fost efectuate pe durata de viață a proiectului. Astfel, datele raportate în Tabelele 1 și 2 includ datele raportate în documentul de prioritate, precum și datele generate în perioada de intervenție.

Compoziții farmaceutice

- 10 Cele ce urmează ilustrează formele medicamentoase farmaceutice reprezentative, care conțin un compus cu Formulele I, II, III sau IV (cum ar fi oricare dintre IVa-IVh) (Compusul X), pentru utilizare terapeutică sau profilactică la oameni.

(i) Tableta 1 **mg/tabletă**

- 15 Compus X = 100,0
Lactoză 77,5
Povidonă 15,0
Croscarmeloză de sodiu 12,0
Celuloză microcristalină 92,5
Stearat de magneziu 3,0
- 20 300,0

(i) Tableta 2 **mg/tabletă**

- 25 Compus X = 20,0
Celuloză microcristalină 410,0
Amidon 50,0
Amidon glicolat sodat 15,0
Stearat de magneziu 5,0
- 500,0

(iii) Capsule **mg/capsulă**

- 30 Compus X = 10,0
Dioxid de siliciu coloidal 1,5
Lactoză 465,5
Amidon pregelatinizat 120,0
Stearat de magneziu 3,0
- 600,0

- 35 **(iv) Injectie (1 mg/ml)** **mg/ml**

	Compus X = (formă acidă liberă)	1,0
	Fosfat de sodiu dibazic	12,0
	Fosfat de sodiu monobazic	0,7
	Clorura de sodiu	4,5
5	Soluție de hidroxid de sodiu	1,0 N
	(ajustarea pH-ului la 7,0-7,5)	c.s.
	Apă pentru injecție	c.s. ad 1 mL

Formulările de mai sus pot fi obținute prin proceduri convenționale bine cunoscute în domeniul farmaceutic.

10 Toate referințele, inclusiv publicațiile, brevetele și documentele de brevet sunt încorporate aici prin referință, ca și cum încorporate individual prin referință. Invenția a fost descrisă cu referire la diferite tehnici și exemple de realizare specifice și preferate. Cu toate acestea, trebuie să se înțeleagă faptul că multe variante și modificări pot fi făcute tot fără a modifica spiritul și scopul invenției.

15 Utilizarea termenilor „o” și „un” și referințelor similare în contextul acestei descrieri (în special în contextul revendicărilor care urmează) va fi interpretată pentru a acoperi atât singularul, cât și pluralul, dacă nu se indică altfel în acest document sau dacă contextul nu contrazice clar altfel. Toate metodele descrise aici pot fi efectuate în orice ordine adecvată dacă nu se indică altfel aici sau dacă contextul nu contrazice clar altfel. Utilizarea oricăror și tuturor exemplelor sau limbajul exemplar (de exemplu, cum ar fi, preferat, de preferință) prevăzut aici, este destinată numai pentru ilustrarea conținutului dezvoltării și nu prezintă nici o limitare a scopului revendicărilor. Nici un limbaj în specificație nu trebuie să fie interpretat ca indicând orice element nerevendicat ca esențial pentru practicarea prezentei invenții.

Exemple de realizare alternative ale dezvoltării revendicate sunt descrise aici, inclusiv cel mai bun mod cunoscut inventatorilor pentru practicarea invenției revendicate. Dintre acestea, variațiile exemplare de realizare descrise vor deveni evidente pentru specialiștii în domeniu la citirea descrierii prezentate. 25 Inventatorii așteaptă ca specialiștii în domeniu să folosească astfel de variații după caz (de exemplu, modificând sau combinând elementele sau exemplele de realizare), iar inventatorii intenționează ca invenția să fie pusă în practică altfel decât așa cum este descris în mod specific aici.

În consecință, această invenție include toate modificările și echivalentele obiectului recitat în revendicările anexate astfel cum este permis de legislația în vigoare. Mai mult decât atât, orice combinație a 30 elementelor descrise mai sus în toate variațiile posibile ale acestora este cuprinsă de invenție dacă nu se indică altfel aici sau dacă contextul nu contrazice clar altfel.

Utilizarea valorilor numerice individuale este indicată ca aproximări ca și cum valorile au fost precedate de cuvântul „despre” sau „aproximativ”. În mod similar, valorile numerice în diferitele intervalele specificate în această cerere, dacă nu se indică în mod expres altfel, sunt indicate ca aproximări ca și cum 35 valorile minime și maxime în limitele indicate au fost ambele precedate de cuvântul „despre” sau „aproximativ”. În acest mod, variațiile mai sus și mai jos de intervalele menționate pot fi utilizate pentru a atinge în mod substanțial aceleași rezultate ca și valorile din intervale. Astfel cum sunt utilizate aici, termenii "circa" și "aproximativ" când se referă la o valoare numerică au semnificațiile lor simple și obișnuite pentru un specialist în domeniu la care obiectul dezvoltat se referă cel mai mult sau domeniul relevant pentru intervalul sau elementul în cauză. Cantitatea de largire din limita numerică strictă depinde de mulți factori. De exemplu, unii dintre factorii care trebuie examinați includ caracterul critic al elementului și/sau efectul pe care o cantitate dată de variație îl va avea asupra performanței obiectului revendicat, precum și alte considerente cunoscute specialiștilor în domeniu. Astfel cum este utilizată aici, utilizarea diferitelor cantități de cifre semnificative pentru diferite valori numerice nu intenționează să limiteze modul în care 45 utilizarea cuvintelor „despre” sau „aproximativ” va servi pentru a extinde o anumită valoare numerică sau un interval. Astfel, ca o problemă generală, „despre” sau „aproximativ” extinde valoarea numerică. De asemenea, descrierea intervalelor este concepută ca o serie continuă, incluzând fiecare valoare între valorile minime și maxime plus extinderea gamei oferite de utilizarea termenului „despre” sau „aproximativ”. Astfel, recitarea intervalelor de valori aici are intenția doar să servească ca o metodă prescurtată de referire individuală la fiecare valoare separată care se încadrează în interval, dacă nu se indică altfel aici, și fiecare 50 valoare separată este încorporată în descriere ca și cum ar fi recitată individual aici.

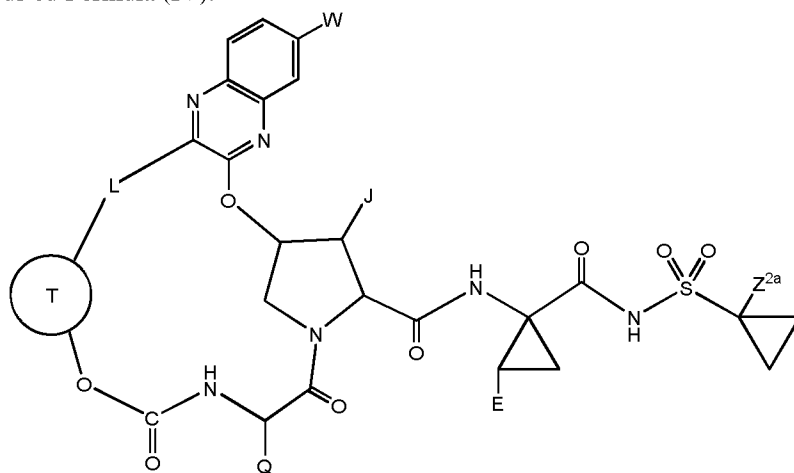
Este de înțeles că orice intervale, raporturi și intervale de raporturi care pot fi formate prin, sau derivate din, oricare din datele prezentate aici reprezintă exemple de realizare suplimentare ale prezentei descrieri și sunt incluse ca parte a descrierii ca și cum acestea au fost explicit stabilite. Aceasta include intervale care 55 pot fi formate să includă sau nu o limită superioară și/sau inferioară finită. Prin urmare, un specialist în domeniul cel mai strans legat de un anumit interval, raport sau interval de raporturi va aprecia că aceste valori sunt fără echivoc derivabile din datele prezentate aici.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 2007016441 A1 2007.02.08

(57) Revendicări:

1. Compus cu Formula (IV):



(IV),

sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

J este alchil C₁-C₄ sau carbociclic C₃-C₆, în care C₁-C₄ sau carbociclic C₃-C₆ este opțional substituit cu halogen, -OH, aril sau ciano;

Ⓣ este C₃-C₅ carbociclică care este legată la L și la restul compusului prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbociclică C₃-C₅ menționată este opțional substituită cu alchil C₁-C₄,

haloalchil C₁-C₃, halogen, -OH sau ciano, sau Ⓣ este carbociclică biciclică C₅-C₈ care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți sau carbociclică C₃-C₆ care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbociclică C₃-C₆ menționată este opțional substituită cu alchil C₁-C₄ sau haloalchil C₁-C₃;

L este alchilenă C₃-C₆, alchenilenă C₃-C₆ sau -(CH₂)₃-ciclopropilenă-, opțional substituită cu 1-4 atomi de halogen, -OH sau ciano;

Q este alchil C₂-C₄ sau carbociclic C₃-C₆, opțional substituit cu alchil C₁-C₃, halogen, -OH sau ciano;

E este alchil C₁-C₃ sau alchenil C₂-C₃, opțional substituit cu 1-3 atomi de halogen;

W este H, -OH, -O(C₁-C₃)alchil, -O(C₁-C₃)haloalchil, halogen sau ciano; și

Z^{2a} este H sau alchil C₁-C₃.

2. Compus, conform revendicării 1, sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care J este alchil C₁-C₃.

3. Compus, conform revendicării 1, sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care J este metil sau etil.

4. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-3, sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Ⓣ este carbociclică C₃-C₆ care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbociclică C₃-C₆ este opțional substituită cu alchil C₁-C₄ sau haloalchil C₁-C₃.

5. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-3, sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Ⓣ este carbociclică C₃-C₆ care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți, în care carbociclică C₃-C₆ este opțional substituită cu metil, etil sau trifluorometil.

6. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-3, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care $\textcircled{\text{T}}$ este ciclopropilenă.

7. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-3, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care $\textcircled{\text{T}}$ este carbociclilenă biciclică C₆-C₈ de legătură în punte sau carbociclilenă biciclică C₆-C₈ condensată care este legată la L și la restul compusului cu Formula IV prin doi atomi de carbon adiacenți.

8. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-7, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care L este alchilenă C₃-C₆, substituită cu 1-4 halogeni.

9. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-7, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care L este alchilenă C₅, substituită cu doi atomi de halogen.

10. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-7, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care L este alchilenă C₃-C₆.

11. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-7, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care L este alchilenă C₅.

12. Compus, conform revendicării 8 sau 9, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care atomii de halogen sunt fiecare fluoro.

13. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-12, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Q este t-butil sau carbocicli C₅-C₆.

14. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-12, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Q este t-butil.

15. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-14, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care E este alchil C₁-C₃ opțional substituit cu 1-3 atomi de halogen.

16. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-14, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care E este difluorometil.

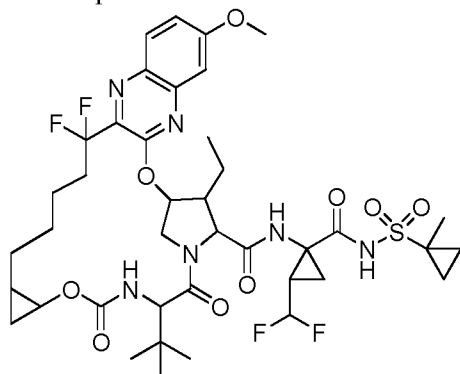
17. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-16, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care W este hidrogen, -O(C₁-C₃)alchil, halogen sau ciano.

18. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-16, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care W este metoxi.

19. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-18, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Z^{2a} este hidrogen sau metil.

20. Compus, conform oricăreia din revendicările 1-18, sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Z^{2a} este metil.

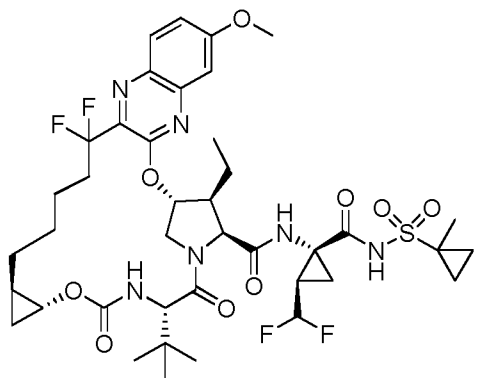
21. Compus cu Formula IVa:



(IVa)

sau un stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

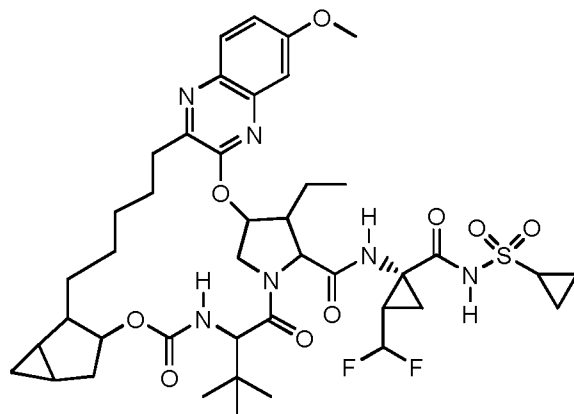
22. Compus cu Formula IVb:



(IVb)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

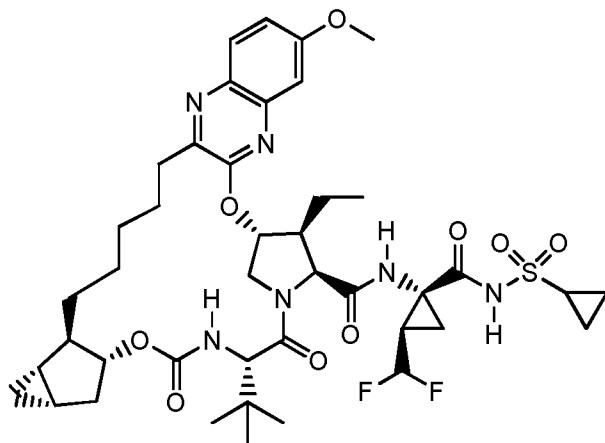
23. Compus cu Formula IVc:



(IVc)

sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

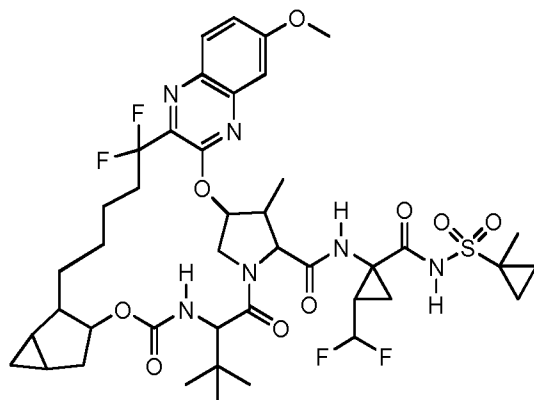
24. Compus cu Formula IVd:



(IVd)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

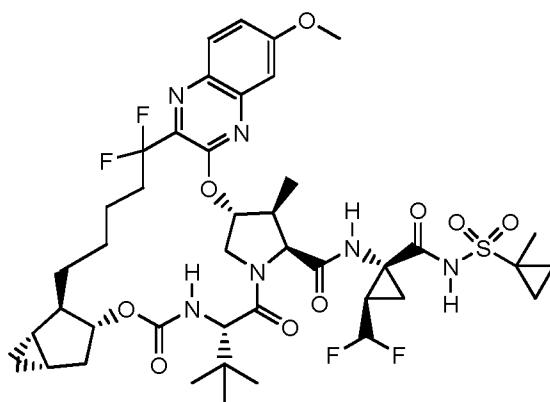
25. Compus cu Formula IVe:



(IVe)

sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

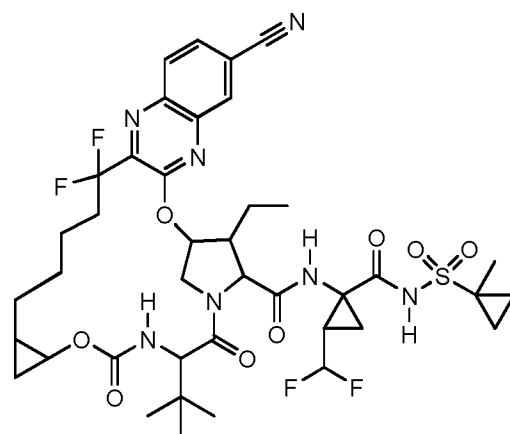
26. Compus cu Formula IVf:



(IVf)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

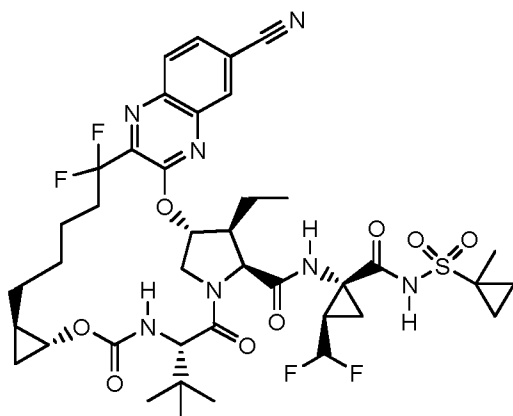
27. Compus cu Formula IVg:



(IVg)

sau un stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

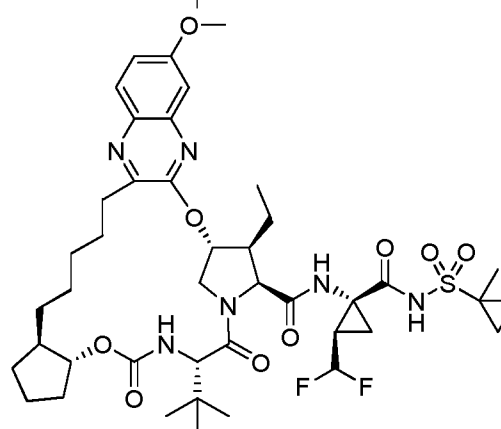
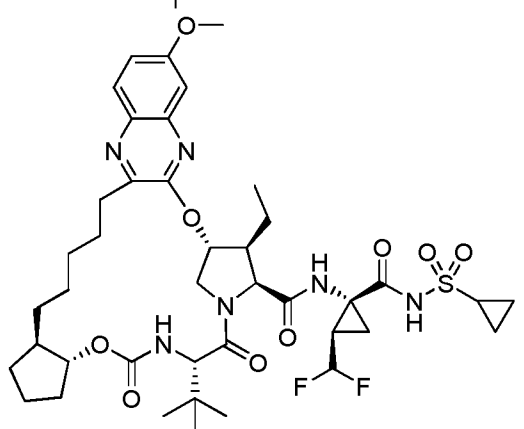
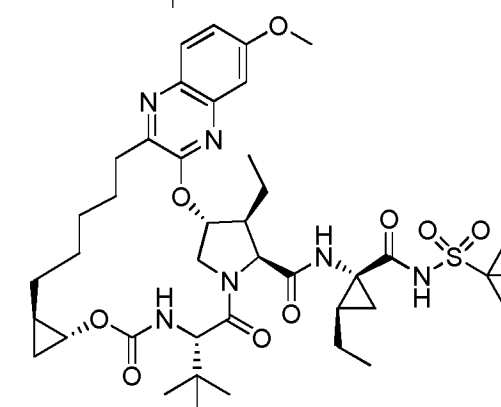
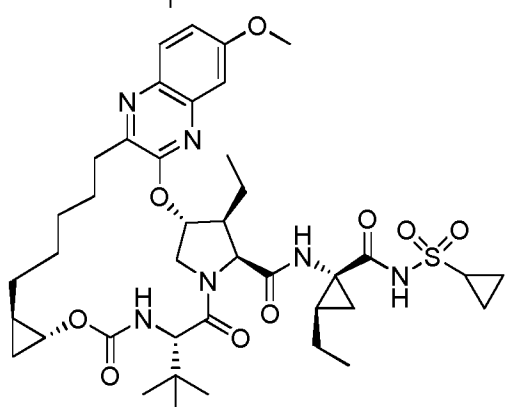
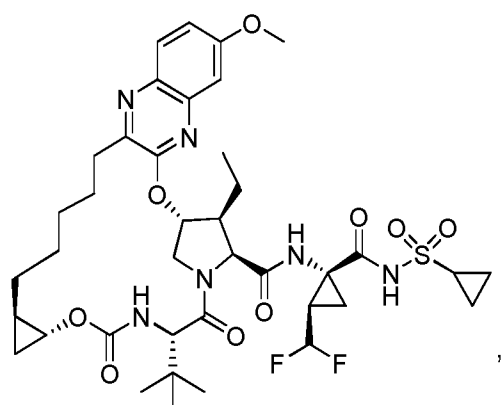
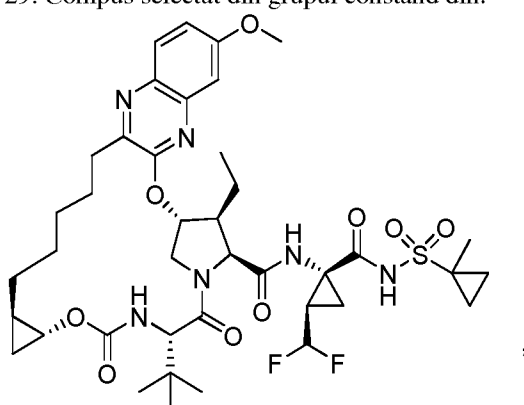
28. Compus cu Formula IVh:

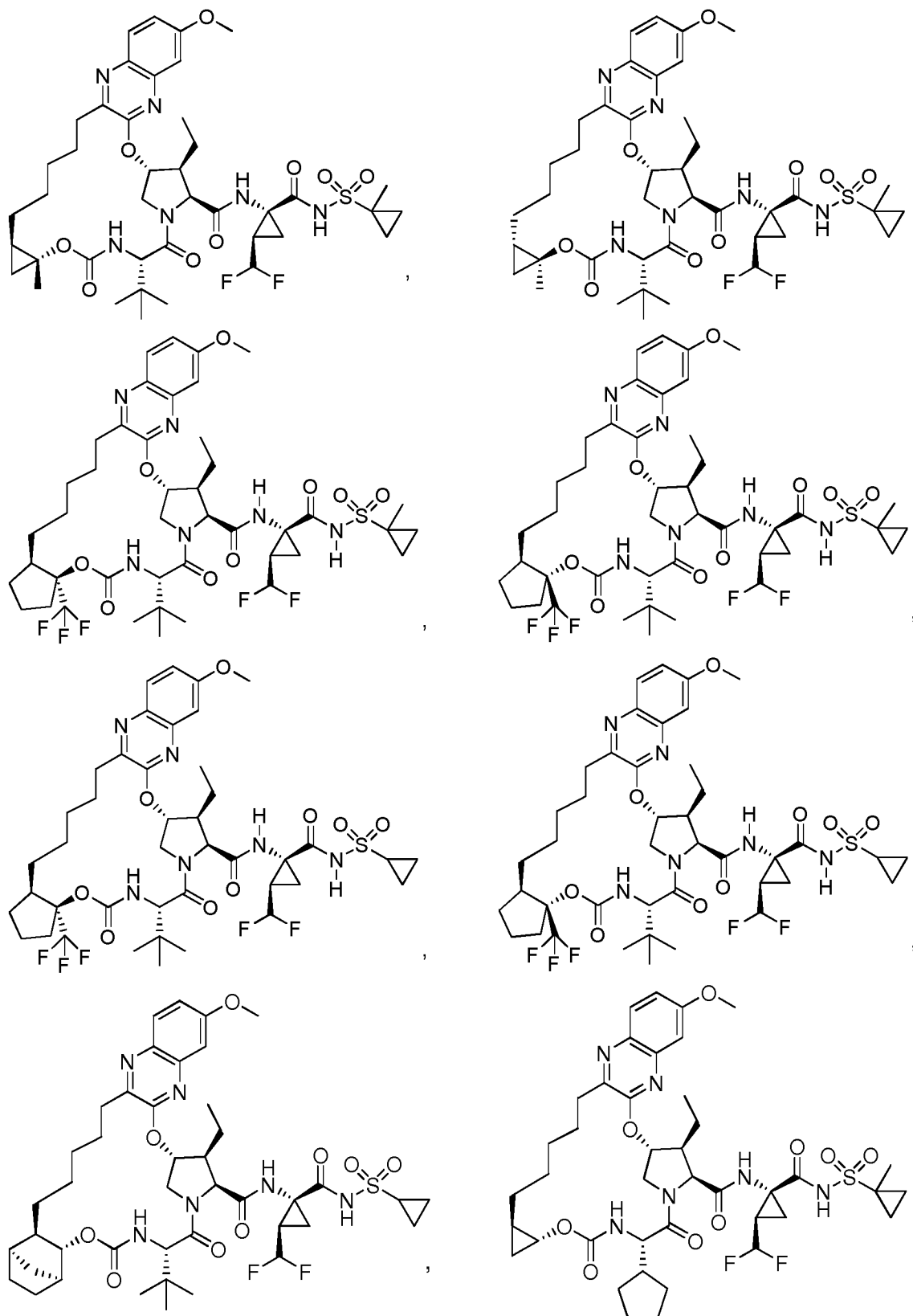


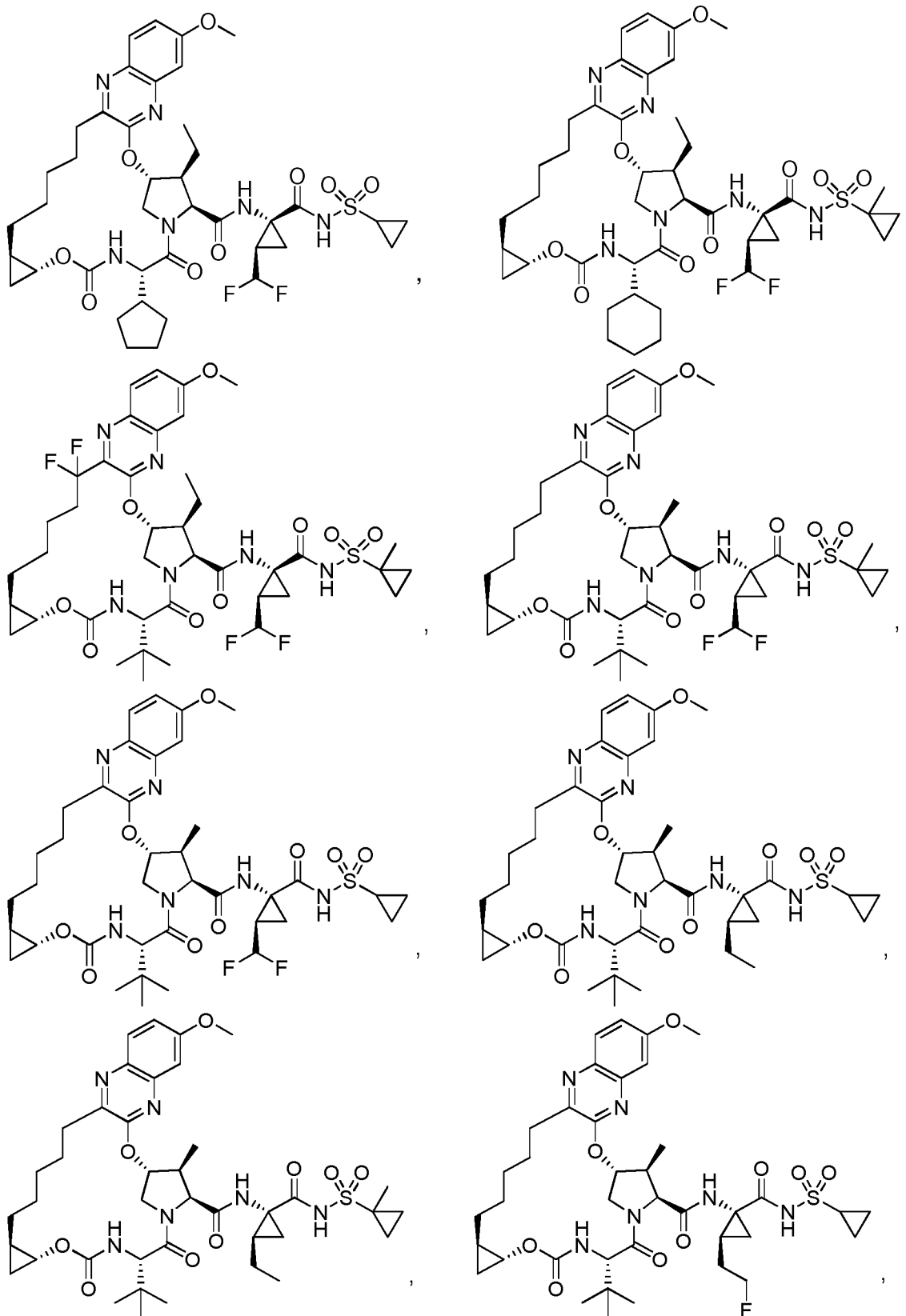
(IVh)

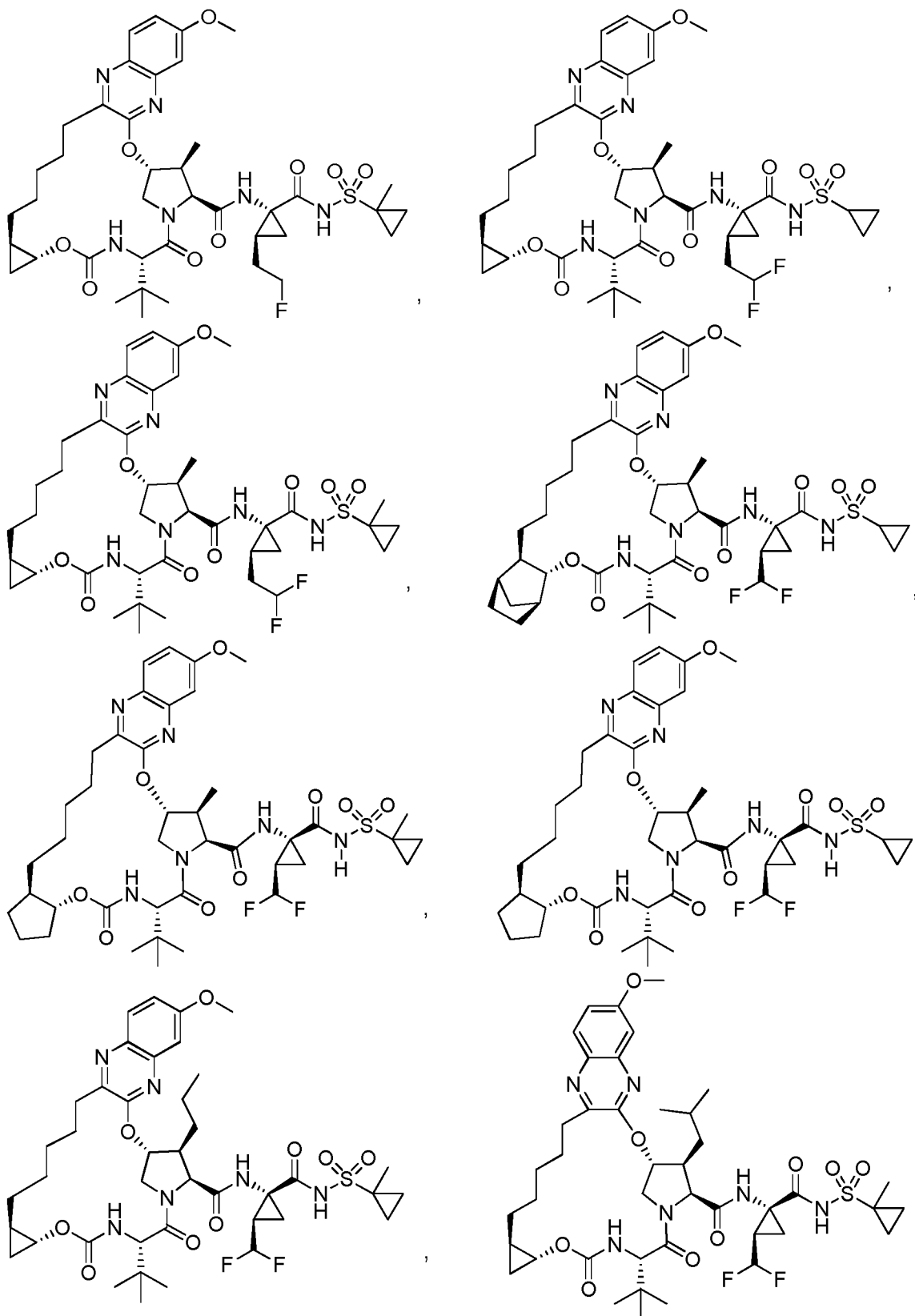
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

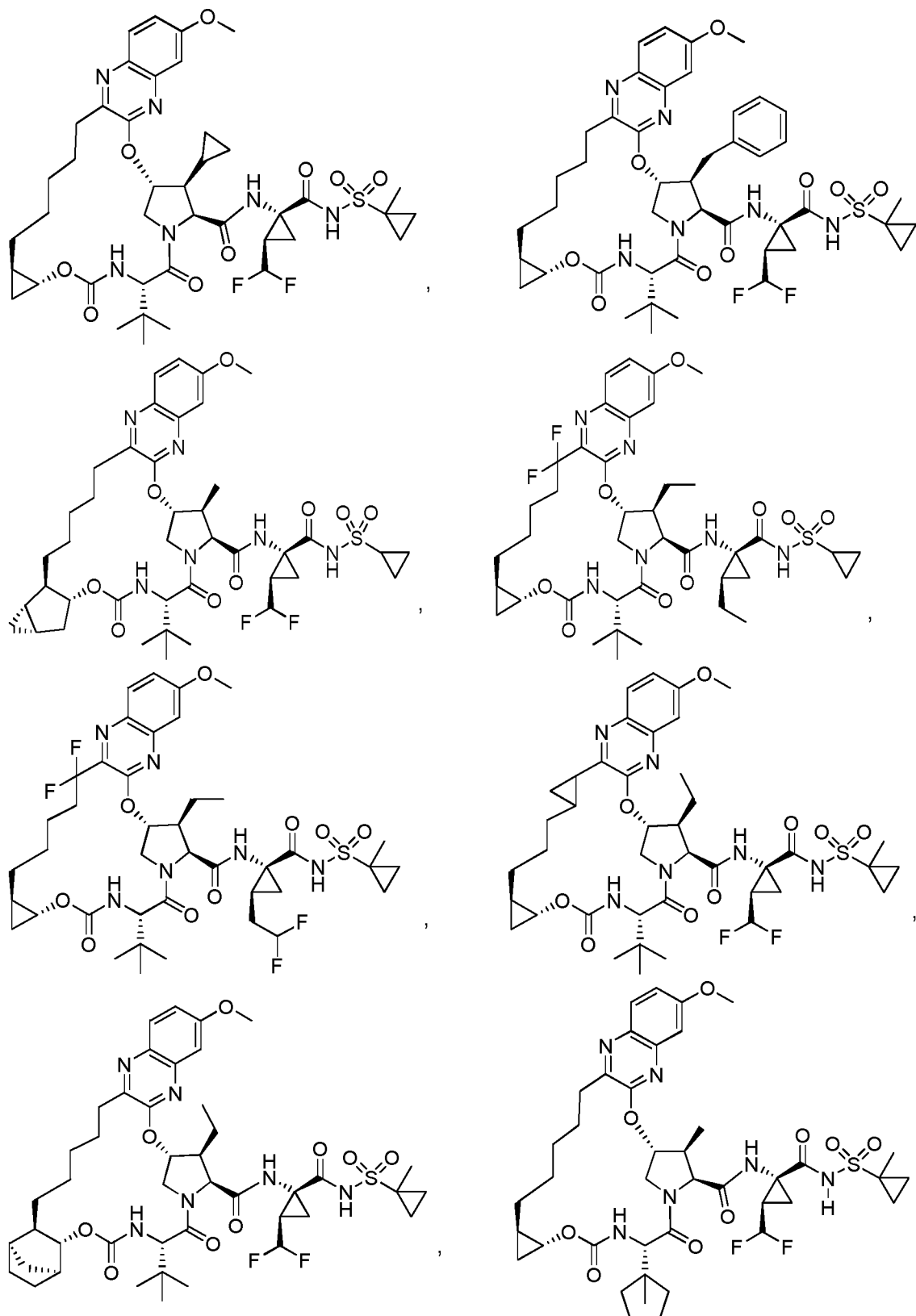
29. Compus selectat din grupul constand din:

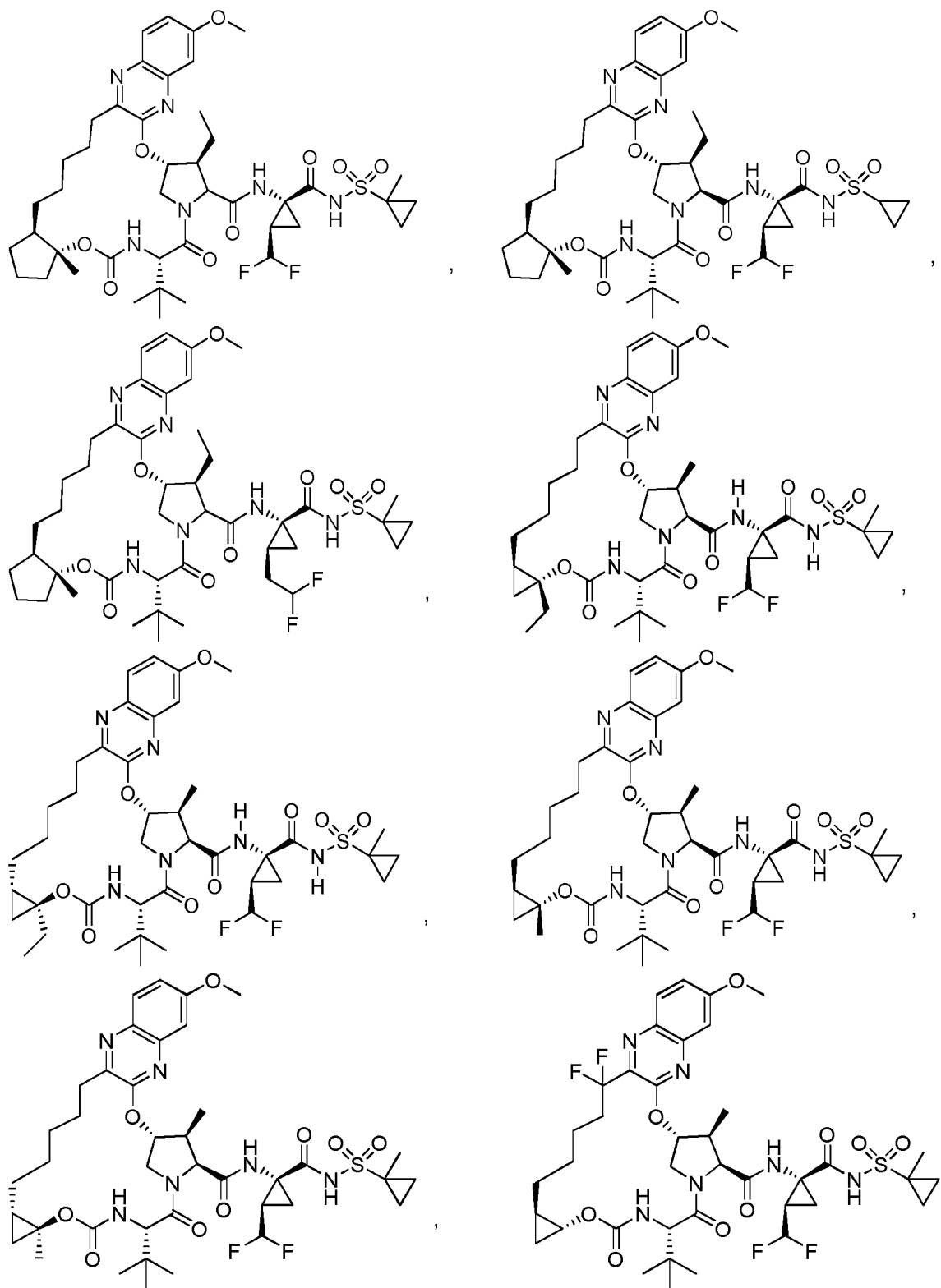


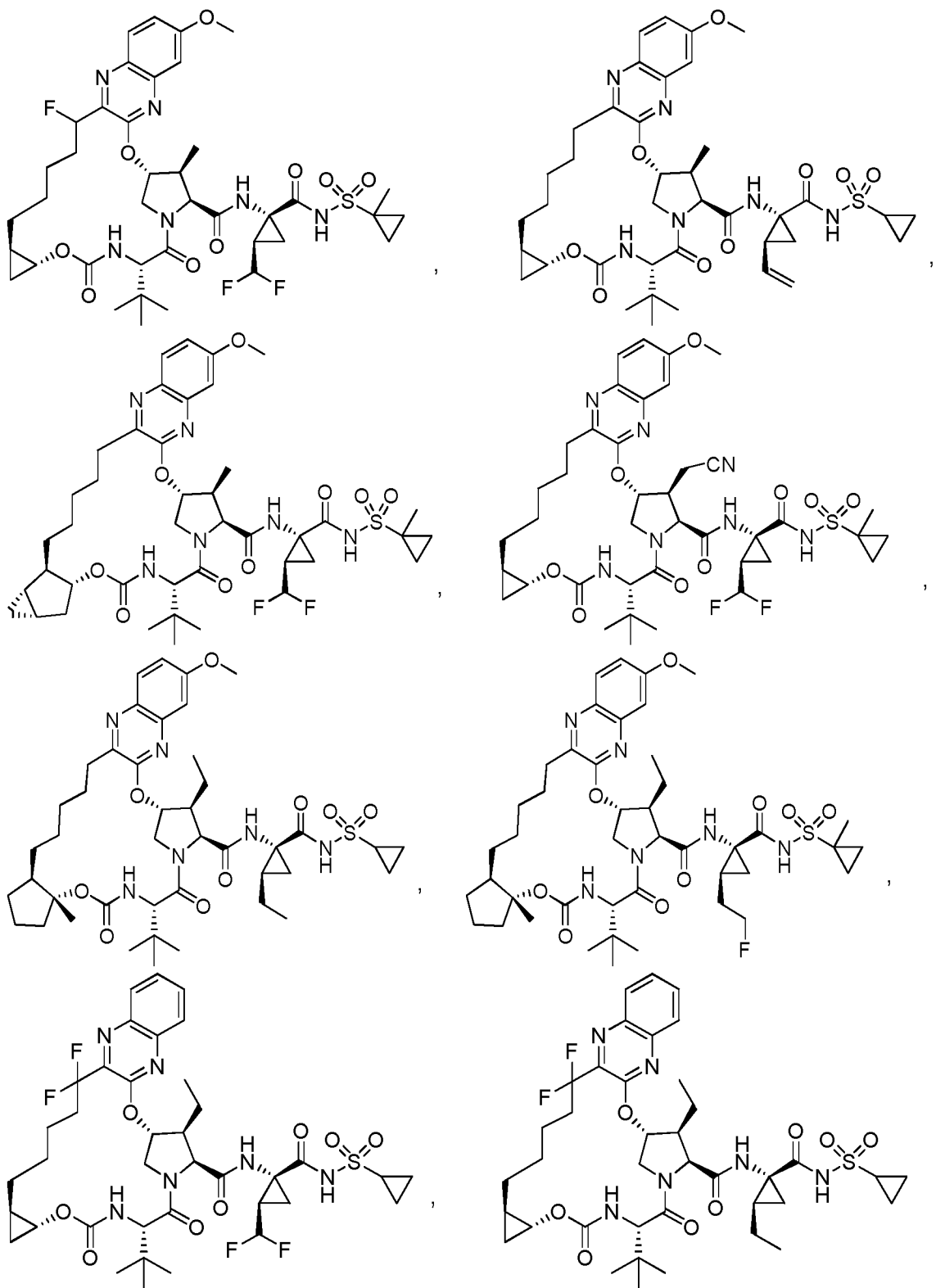


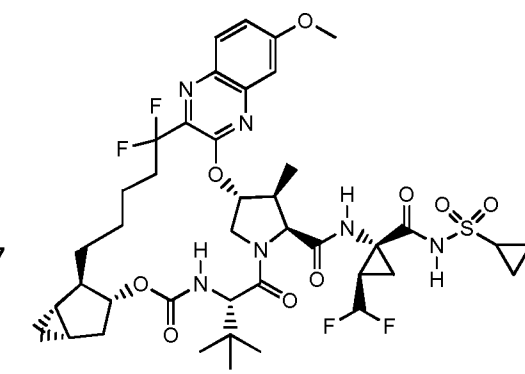
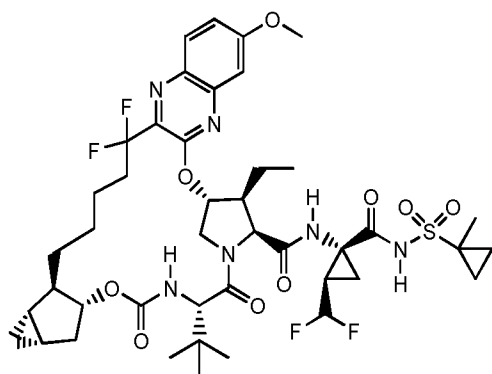
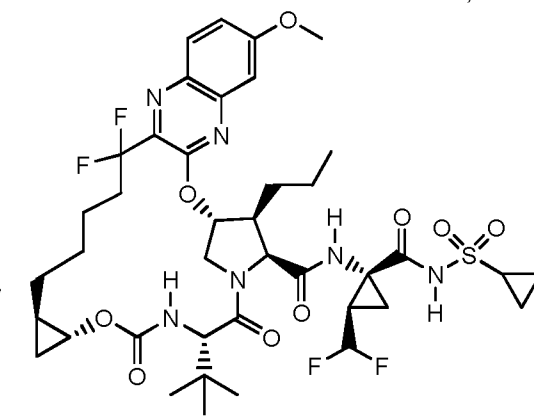
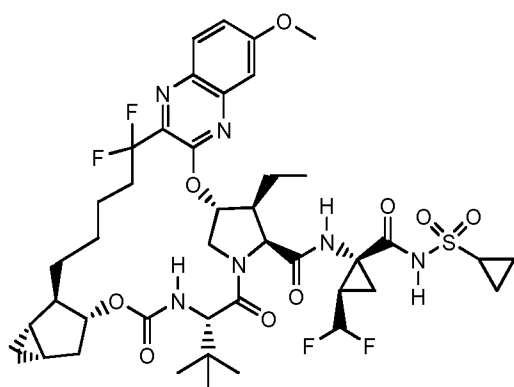
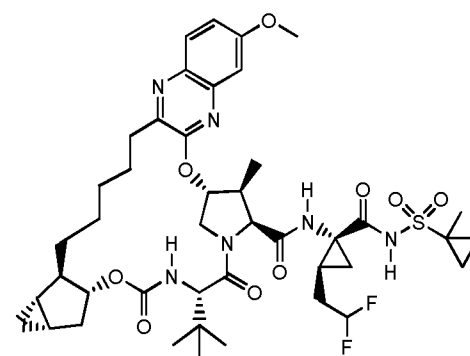
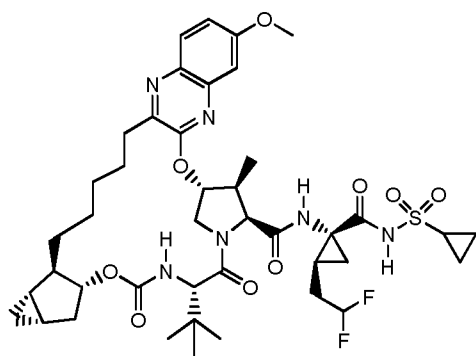
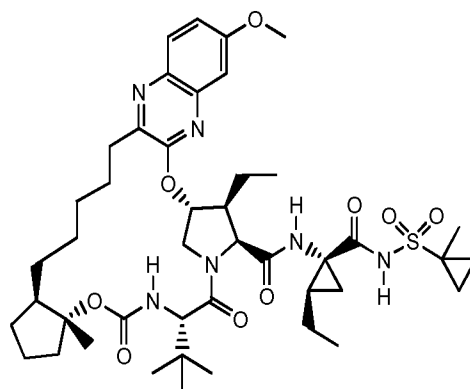
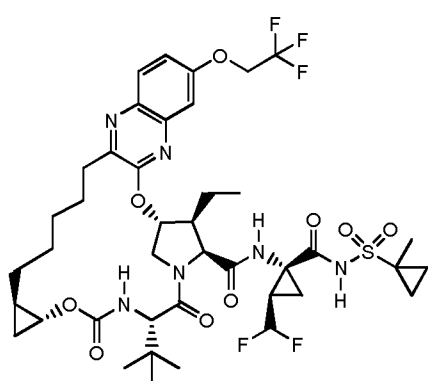


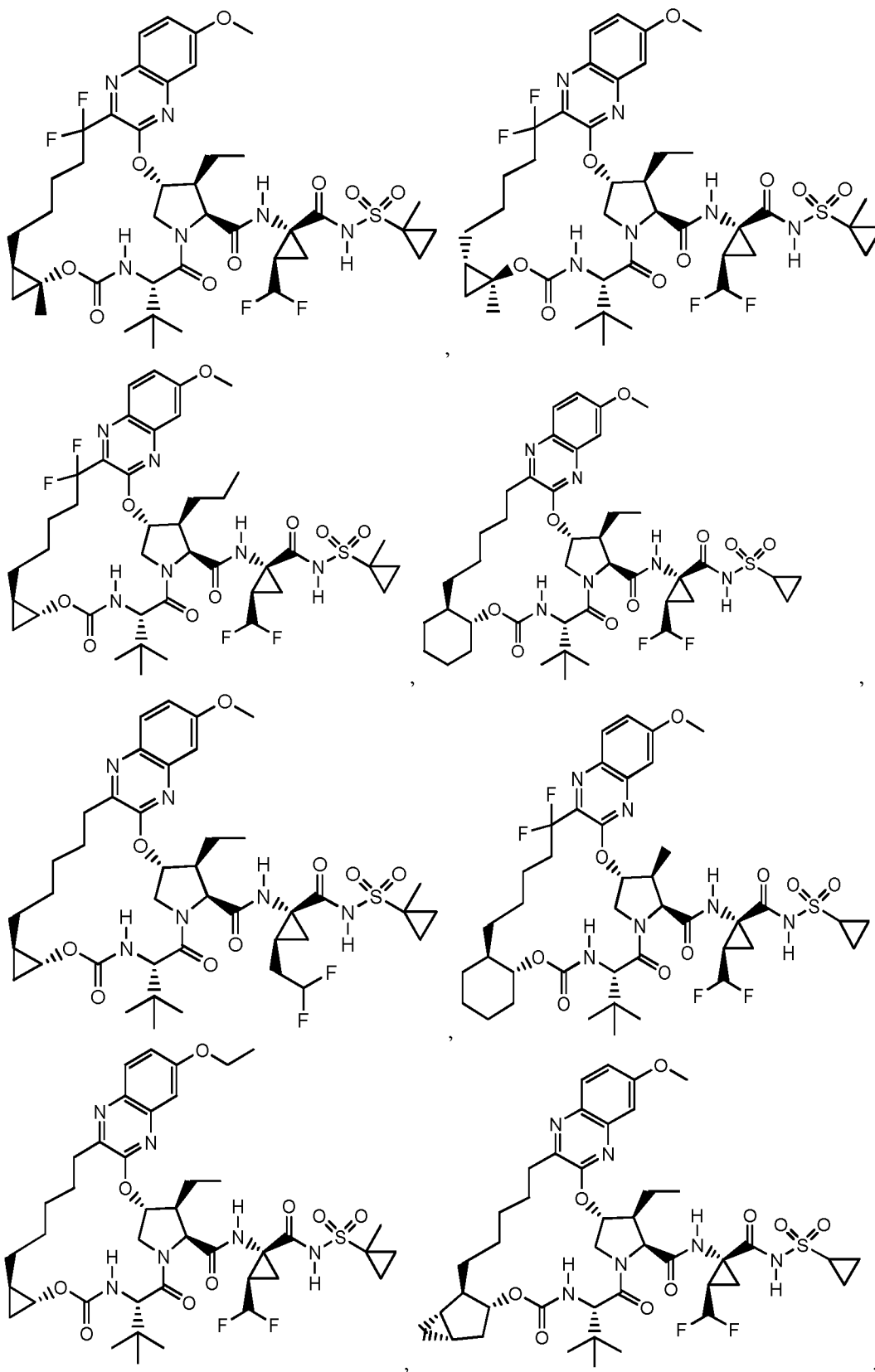


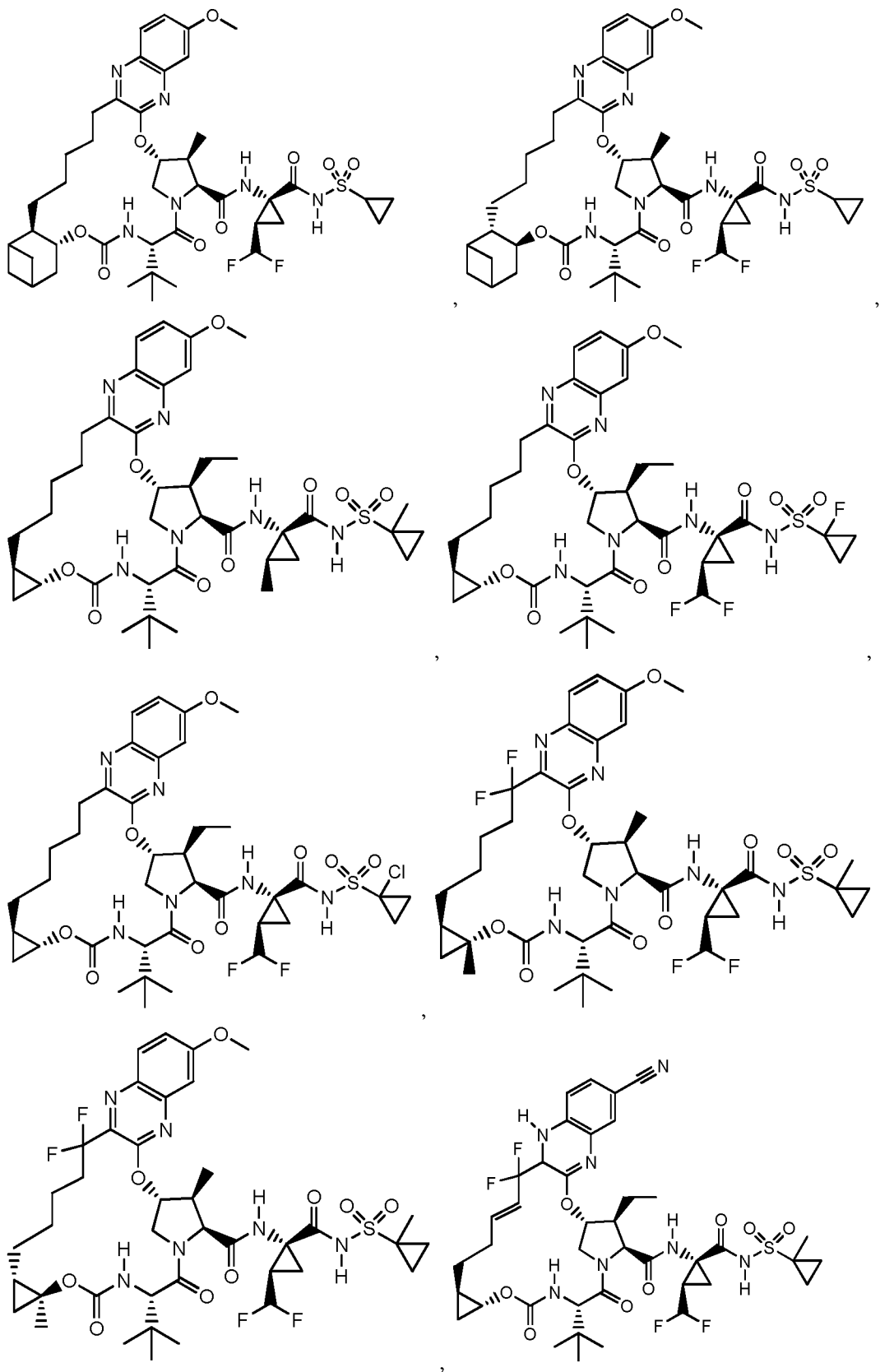


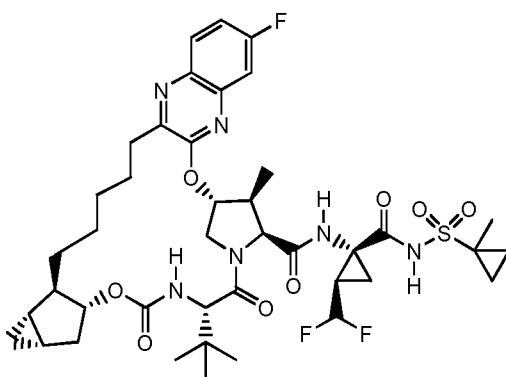
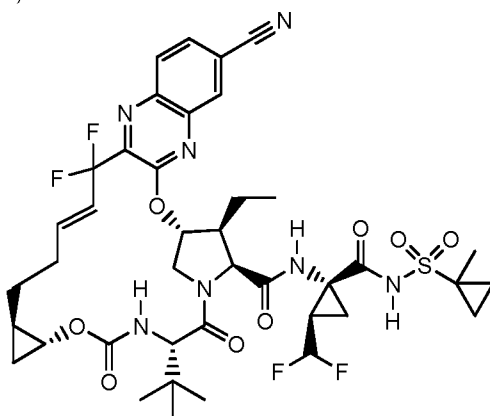
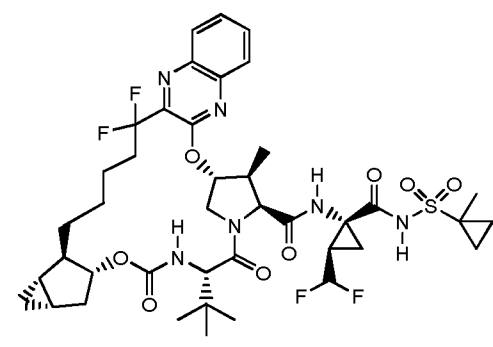
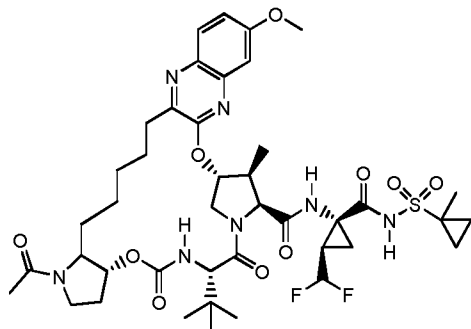


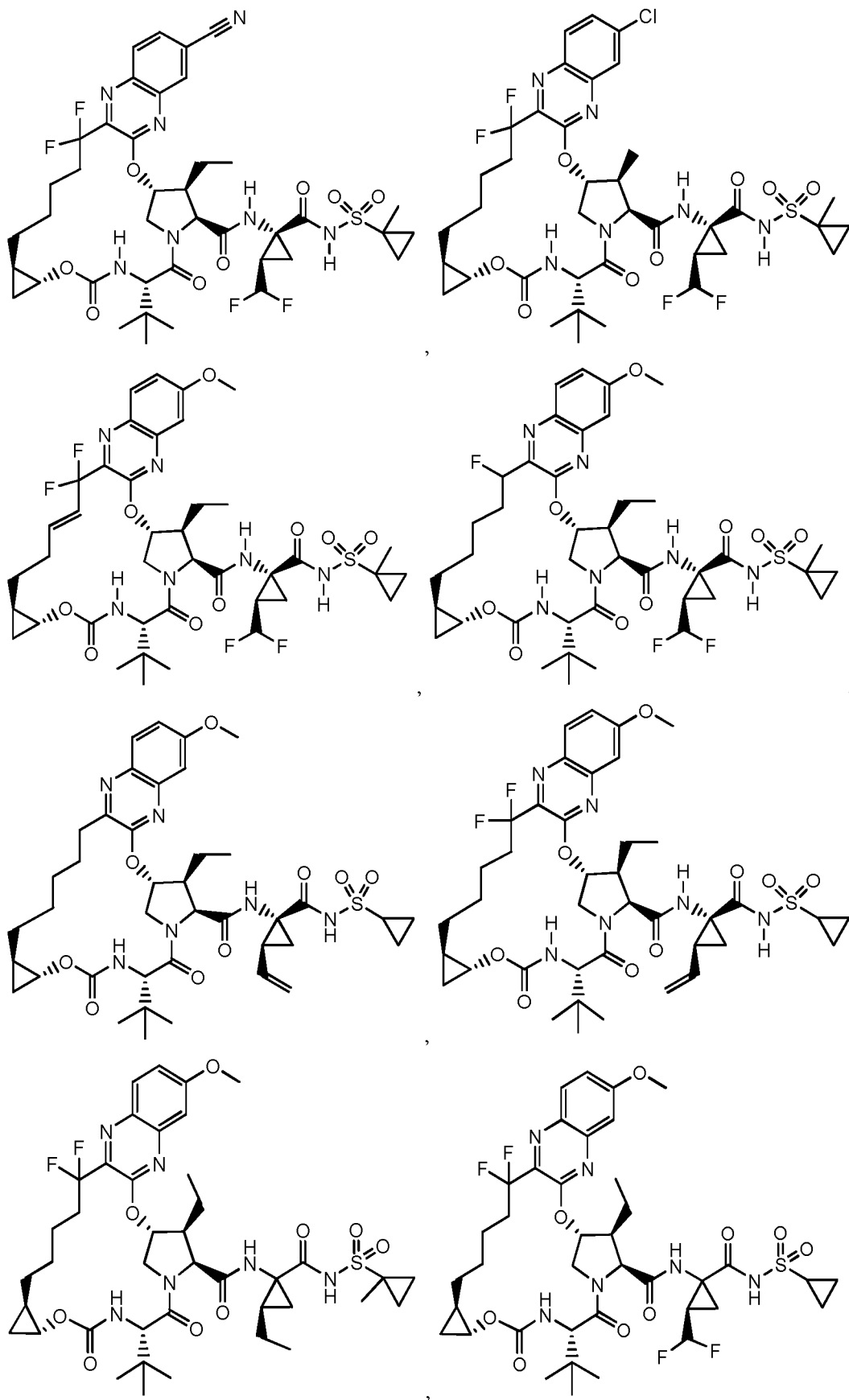


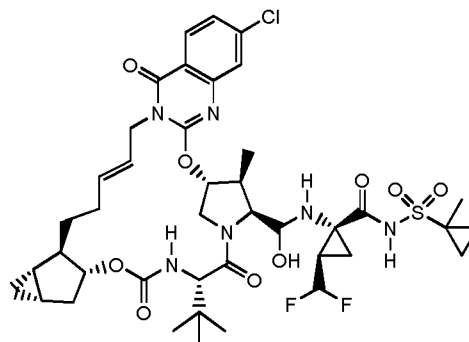
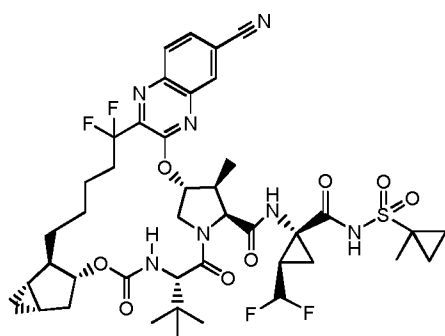




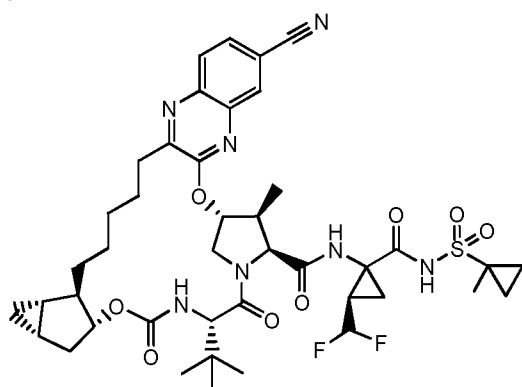








și



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

30. Compoziție farmaceutică care conține un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-29, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un excipient acceptabil farmaceutic.

31. Metodă de tratament al infecției cu virusul hepatitei C la un pacient care necesită aceasta, care include administrarea la respectivul pacient a unei cantități eficiente terapeutic de un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-29, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziție farmaceutică conform revendicării 30.

32. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-29, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții cu virusul hepatitei C.

33. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 30, pentru utilizare în tratarea infecției cu virusul hepatitei C.

34. Compoziție farmaceutică care conține un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-29, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un excipient acceptabil farmaceutic, care conține cel puțin un agent terapeutic suplimentar.

35. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 34, caracterizată prin aceea că agentul terapeutic suplimentar este un interferon, un analog al ribavirinei, un inhibitor al NS5a, un inhibitor al NS4b, un inhibitor al proteazei NS3, un inhibitor al NS5b, un inhibitor al alfa-glucozidazei 1, un hepatoprotector, un inhibitor non-nucleozidic al VHC sau alt medicament pentru tratarea infecției cu virusul hepatitei C.