



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 568**

51 Int. Cl.:

C07K 5/08 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03808384 .6**

96 Fecha de presentación : **20.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1505945**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2005**

54

Título: **Inhibidores del virus de la hepatitis C basados en cicloalquilo P1' sustituido.**

30

Prioridad: **20.05.2002 US 382149 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73

Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
Route 206 and Province Line Road, P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72

Inventor/es: **Campbell, Jeffrey, Allen;**
D'Andrea, Stanley, V.;
Good, Andrew;
Li, Jianqing;
McPhee, Fiona;
Ripka, Amy;
Scola, Paul, Michael y
Tu, Yong

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 315 568 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del virus de la hepatitis C basados en cicloalquilo PI' sustituido.

5 La presente invención se refiere en general a compuestos antivirales, y de forma más específica se refiere a compuestos que inhiben el funcionamiento de la proteasa NS3 codificada por el virus de la hepatitis C (VHC), a composiciones que comprende tales compuestos y a su uso para la inhibición del funcionamiento de la proteasa NS3.

10 El VHC es un patógeno humano principal, que infecta de forma estimada a 170 millones de personas en todo el mundo - a grosso modo cinco veces el número de personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por VHC desarrollan enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (Laner, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med. (2001), 345, 41-52).

15 En la actualidad, la terapia para VHC más efectiva usa una combinación de interferona alfa y ribavirina, que conduce a eficacia sostenida en 40% de los pacientes. (Poynard, T. y col. Lancet (1998), 352, 1426-1432). Resultados clínicos recientes demuestran que la interferona alfa pegilada es superior a la interferona alfa no modificada como monoterapia (Zeuzem, S. y col. N. Engl. J. Med. (2000), 343, 1666-1672). Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferona alfa pegilada y ribavirina, una fracción sustancial de pacientes no presentan una reducción sostenida en carga viral. Por tanto, hay una necesidad clara y prolongada de desarrollo de terapéuticos efectivos para el tratamiento de infección por VHC.

20 El VHC es un virus de ARN de hebra positiva. En base a una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y a la similaridad extensiva en la región 5' no traducida, el VHC se ha clasificado como un gen separado en la familia de los Flaviviridae. Todos los miembros de la familia de los Flaviviridae han desarrollado viriones que contienen un genoma de ARN de hebra positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas mediante traducción de un marco de lectura abierto ininterrumpido simple.

25 Se encuentra heterogeneidad considerable dentro del nucleótido y secuencia de aminoácidos codificada en todo el genoma de VHC. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC difieren en su distribución en todo el mundo, y la importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC se mantiene elusiva a pesar de numerosos estudios del posible efecto de genotipos en patogénesis y terapia.

30 El genoma de ARN del VHC de hebra simple es de aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene un marco de lectura abierto (ORF) simple que codifica una poliproteína grande simple de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en sitios múltiples mediante proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. La primera de ellas, aún poco caracterizada, escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serinproteasa contenida dentro de la región terminal N de NS3 (en lo sucesivo designada como proteasa NS3) y media todas las escisiones subsiguientes aguas debajo de NS3, ambos en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, y en trans, para los sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B restantes. La proteína NS4A parece servir para múltiples funciones, actuando como un cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa virales. La formación de complejos de la proteína NS3 con NS4A se asemeja necesariamente a los eventos de procesamiento, mejorando la eficiencia proteolítica de todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B es un ARN polimerasa dependiente del ARN que está implicado en la replicación del VHC.

35 Entre los compuestos que han demostrado eficacia en la inhibición de la replicación de VHC, como inhibidores selectivos de serinproteasa de VHC, se encuentran los compuestos peptídicos descritos en la patente de Estados Unidos nº 6.323.180.

55

60

65

ES 2 315 568 T3

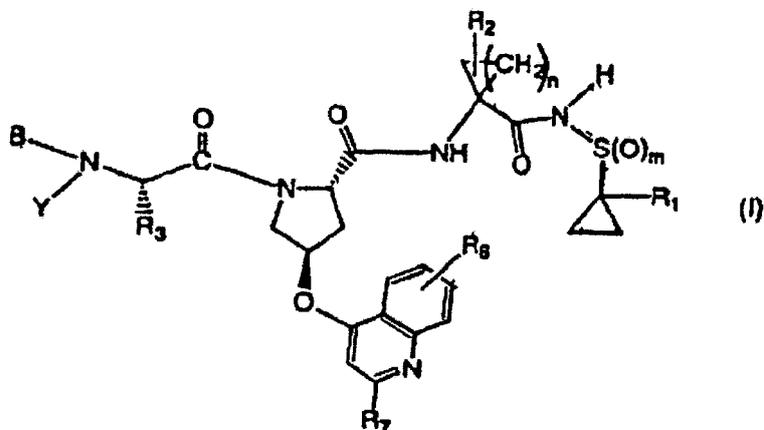
La presente invención proporciona compuestos, o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen la estructura de fórmula I

5

10

15

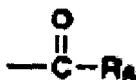
20



en la que;

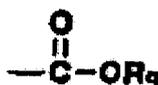
25 (a) R₁ es trialquilsilano; halo; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₄₋₇; arilo C₆₋₁₀; alquil C₇₋₁₄-arilo; aril C₆₋₁₀-oxi; alquil C₇₋₁₄-ariloxi; éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; Het; o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-ariloxi, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het;

30



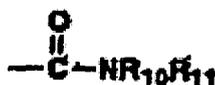
35 en la que R₈ es cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₄₋₇; arilo C₆₋₁₀; alquil C₇₋₁₄-arilo; aril C₆₋₁₀-oxi; alquil C₇₋₁₄-ariloxi; éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; Het; o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-ariloxi, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het;

40



45 en la que R₉ es cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₄₋₇; arilo C₆₋₁₀; alquil C₇₋₁₄-arilo; aril C₆₋₁₀-oxi; alquil C₇₋₁₄-ariloxi; éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; Het; o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-ariloxi, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het;

50



55 en la que R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₄₋₇; arilo C₆₋₁₀; alquil C₇₋₁₄-arilo; aril C₆₋₁₀-oxi; alquil C₇₋₁₄-ariloxi; éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; Het; o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-ariloxi, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het; -SO₂R₁₂ en la que R₁₂ es cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₄₋₇; arilo C₆₋₁₀; alquil C₇₋₁₄-arilo; aril C₆₋₁₀-oxi; alquil C₇₋₁₄-ariloxi; éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; Het; o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-ariloxi, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het; o

65



ES 2 315 568 T3

en la que R_{13} es cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquenilo C_{4-7} ; arilo C_{6-10} ; alquil C_{7-14} -arilo; aril C_{6-10} -oxi; alquil C_{7-14} -ariloxi; éster de alquil C_{8-15} -arilo; Het; o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{4-7} , arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, aril C_{6-10} -oxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquil C_{8-15} -arilo o Het;

5

(b) R_2 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-7} , sustituidos cada uno opcionalmente de una a tres veces con halógeno; o R_2 es H; o R_2 junto con el carbono al que está unido forma un anillo de 3, 4 ó 5 miembros;

10 (c) R_3 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con halo, ciano, amino, dialquil C_{1-6} -amino, arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, alcoxi C_{1-6} , carboxilo, hidroxilo, ariloxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquilo C_{2-6} , éster de alquil C_{8-15} -arilo; alquenilo C_{3-12} , cicloalquilo C_{3-7} , o alquil C_{4-10} -cicloalquilo, en el que cicloalquilo o alquilocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alcoxi C_{1-6} ; o R_3 junto con el átomo de carbono al que está unido forma un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquenilo C_{2-6} ;

15 (d) R_6 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-6} , CF_3 , mono- o dihaloalcoxi C_{1-6} , ciano, halo, tioalquilo, hidroxilo, alcanoílo, NO_2 , SH, amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})amino, dialquil (C_{1-6})amida, carboxilo, éster (C_{1-6})carboxilo, alquil C_{1-6} -sulfona, alquil C_{1-6} -sulfóxido, alquil C_{1-6} -sulfonamida o dialquil (C_{1-6})(alcoxi)amina;

20 (e) R_7 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, aril C_{6-10} -oxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquil C_{8-15} -arilo o Het;

(f) m es 1 ó 2;

25 (g) n es 1 ó 2;

(h) p es 1, 2 ó 3;

30 (i) Y es H, fenilo sustituido con nitro, piridilo sustituido con nitro, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, OH o cicloalquilo C_{3-7} ; procurando que si R_4 o R_5 es H, entonces Y sea H;

(j) B es H, alquilo C_{1-6} , $R_4-(C=O)-$, $R_4O(C=O)-$, $R_4-N(R_5)-(C=O)-$, $R_4-N(R_5)-(C=S)-$, R_4SO_2- , o $R_4-N(R_5)-SO_2-$;

35 (k) R_4 es (i) alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con fenilo, carboxilo, alcanoílo C_{1-6} , 1-3 halógenos, hidroxilo, $-OC(O)$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , amido, o (alquilo inferior)amido; (ii) cicloalquilo C_{3-7} , cicloalcoxi C_{3-7} , o alquil C_{4-10} -cicloalquilo, sustituidos cada uno opcionalmente con hidroxilo, carboxilo, (alcoxi C_{1-6})carbonilo, amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , amido, o (alquilo inferior)amido; (iii) arilo C_{6-10} o aril C_{7-16} -alquilo, sustituido cada uno opcionalmente con alquilo C_{1-6} , halógeno, nitro, hidroxilo, amido, (alquilo inferior)amido, o amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; (iv) Het; (v) biciclo(1.1.1)pentano; o (vi) $-C(O)O$ alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} ; y

40 (l) R_5 es H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos; o alcoxi C_{1-6} a condición de que R_4 sea alquilo C_{1-10} ; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

La presente invención también proporciona composiciones que comprenden los compuestos o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. De forma particular, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas útiles para inhibir NS3 de VHC que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes infectados con VHC. De forma adicional la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para la inhibición de proteasa NS3 de VHC.

55

En virtud de la presente invención, ahora es posible proporcionar fármacos mejorados que comprenden los compuestos de la invención que pueden ser efectivos en el tratamiento de pacientes infectados con VHC. De forma específica la presente invención proporciona compuestos peptídicos que pueden inhibir el funcionamiento de la proteasa NS3, por ejemplo, en combinación con la proteasa NS4A.

60

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en esta invención siguen por lo general Dictionary of Chemical Terms de McGraw-Hill, S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Book Company, Nueva York (1984) y Stereochemistry of Organic Compounds, Eliel, E. and Wilen, S., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1994). Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula en torno a su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) o (-) se usan para designar el signo de rotación del plano de la luz polarizada por el compuesto, con (-) o l se entiende que el compuesto es levógiro y

65

(+) o d, significa que el compuesto es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos excepto que son imágenes especulares uno del otro. Un estereoisómero específico de un par de imagen especular se puede denominar también un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se denomina frecuentemente una mezcla enantiomérica.

5

La nomenclatura usada para describir radicales orgánicos, por ejemplo, hidrocarburos e hidrocarburos sustituidos, sigue por lo general la nomenclatura estándar conocida en la técnica, a menos que se defina específicamente de otro modo. Combinaciones de grupos, por ejemplo, alquilalcoxiamina, incluyen todas las configuraciones estables posibles, a menos que se establezca específicamente de otro modo. Ciertos radicales y combinaciones se definen a continuación a título ilustrativo.

10

Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, omitiendo la actividad óptica.

15

El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder superponerse a la imagen especular de la pareja, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que se pueden superponer a la imagen especular de su pareja.

20

El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen composición química idéntica, pero difieren en lo que respecta a la disposición espacial de los átomos o grupos.

25

El término “diastereómero” se refiere a un estereoisómero que no es un enantiómero, por ejemplo, un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de la otra. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Se pueden separar mezclas de diastereómeros con procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

30

El término “enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares que se puedan superponer uno sobre el otro.

35

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se pretende que incluya sales no tóxicas sintetizadas a partir de un compuesto que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Por lo general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas ácida o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; por lo general se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA 1990, página 1445. Los compuestos de la presente invención son útiles en la forma de la base o ácido libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todas las formas se encuentran dentro del alcance de la invención.

40

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” significa la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, por ejemplo, una reducción sostenida en carga viral. Cuando se administra sólo un principio activo individual, el término se refiere sólo a ese principio. Cuando se administra en una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan lugar al efecto terapéutico, bien administrado en combinación, en serie o simultáneamente.

45

El término “compuestos de la invención”, y expresiones equivalentes, se entiende que comprenden compuestos de fórmula I, y sales, y solvatos, farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidratos. De forma similar, se entiende que la referencia a intermedios comprende sus sales, y solvatos, cuando el contexto así lo permita. Las referencias al compuesto de la invención también incluyen los compuestos preferidos de fórmulas II y III.

50

El término “derivado” significa un compuesto químicamente modificado, en el que la modificación se considera rutinaria por el químico especialista en la técnica, tal como un éster o una amida de un ácido, grupos protectores, tales como un grupo bencilo para un alcohol o tiol, y grupo terc-butoxicarbonilo para una amina.

55

El término “solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con uno o más moléculas de disolvente, bien orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” comprende tanto fase solución como solvatos que se pueden aislar. Ejemplos de solvatos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos y similares.

60

El término “paciente” incluye tanto humanos como otros mamíferos.

65

El término “composición farmacéutica” significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo farmacéutico adicional, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tal como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes de regulación del flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la natura-

ES 2 315 568 T3

leza del modo de administración y formas de dosificación. Se pueden usar, por ejemplo, ingredientes enumerados en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1999).

5 La frase "farmacéuticamente aceptable" se usa en esta invención para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, otro problema o complicación excesiva, comedido con una relación riesgo/beneficio razonable.

10 El término "tratamiento" se refiere a: (i) prevención de que una enfermedad, trastorno o afección suceda en un paciente que pueda estar predispuesto a la enfermedad, trastorno o afección pero que aún no se ha diagnosticado que la tiene; (ii) inhibición de la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y (iii) alivio de la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

15 El término "sustituido" tal como se usa en esta invención incluye la sustitución desde uno al número máximo de sitios de unión posibles en el núcleo, por ejemplo, radical orgánico, al que el sustituyente está unido, por ejemplo, mono-, di-, tri- o tetra-sustituido, a menos que se indique específicamente de otro modo.

20 El término "halo" tal como se usa en esta invención significa un sustituyente halógeno seleccionado de bromo, cloro, fluoro o yodo. El término "haloalquilo" significa un grupo alquilo que está sustituido con uno o varios sustituyentes halo.

25 El término "alquilo" tal como se usa en esta invención significa sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, hexilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo. Por tanto, alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo inferior" significa un grupo alquilo que tiene de uno a seis, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. El término "éster de alquilo" significa un grupo alquilo que contiene adicionalmente un grupo éster. Por lo general un intervalo de número de carbonos establecido, por ejemplo, éster de alquilo C_{2-6} , incluye todos los átomos de carbono en el radical.

30 El término "alqueno" tal como se usa en esta invención significa un radical alquilo que contiene al menos un enlace doble, por ejemplo, etenilo (vinilo) y alquilo.

35 El término "alcoxi" tal como se usa en esta invención significa un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono unido a un átomo de oxígeno. Alcoxi incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, y 1,1-dimetiletoxi. El último radical se denomina en la técnica terc-butoxi. El término "alcoxycarbonilo" significa un grupo alcoxi que contiene adicionalmente un grupo carbonilo.

40 El término "cicloalquilo" tal como se usa en esta invención significa un sustituyente cicloalquilo que contiene el número indicado de átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y grupos espirocíclicos tales como espirociclopropilo como espirociclobutilo. El término "cicloalcoxi" tal como se usa en esta invención significa un grupo cicloalquilo unido a un átomo de oxígeno, tal como, por ejemplo, ciclobutiloxi o ciclopropiloxi. El término "alquilcicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo unido a un grupo alquilo. El intervalo de número de carbonos indicado incluye el número total de carbonos en el radical, a menos que se indique específicamente de otro modo. Este alquil C_{4-10} -cicloalquilo puede contener de 1 a 7 átomos de carbono en el grupo alquilo y de 3 a 9 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, ciclopropilmetilo o ciclohexiletilo.

45 El término "arilo" tal como se usa en esta invención significa un resto aromático que contiene el número indicado de átomos de carbono, tales como, pero sin limitarse a estos, fenilo, indanilo o naftilo. Por ejemplo, arilo C_{6-10} se refiere a un resto aromático que tiene de seis a diez átomos de carbono que pueden estar en la forma de una estructura monocíclica o bicíclica. El término "haloarilo" tal como se usa en esta invención se refiere a un arilo mono, di o trisustituido con uno o más átomos de halógeno. Los términos "alquilarilo", "arilalquilo" y "aralquilo" significan un grupo arilo sustituido con uno o más grupos alquilo. Por tanto, un grupo alquil C_{7-14} -arilo puede tener de 1 a 8 átomos de carbono en el grupo alquilo para un compuesto aromático monocíclico y de 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilo para un compuesto aromático condensado. Los radicales arilo incluyen aquellos sustituidos con sustituyentes típicos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, halo, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, nitro, sulfo, amino, ciano, dialquilaminohaloalquilo, CF_3 , haloalcoxi, tioalquilo, alcanilo, SH, alquilamino, alquilamida, dialquilamida, carboxiéster, alquilsulfona, alquilsulfonamida y alquil(alcoxi)amina. Ejemplos de grupos alquilarilo incluyen bencilo, butilfenilo y 1-naftilmetilo. Los términos "alquilariloxi" y "alquilariléster" significan grupos alquilarilo que contienen un átomo de oxígeno y grupo éster, respectivamente.

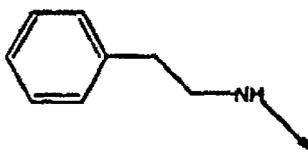
60 El término "carboxialquilo" tal como se usa en esta invención significa un grupo carboxilo (COOH) unido por un grupo alquilo como se definió anteriormente e incluye, por ejemplo, ácido butírico.

65 El término "alcanoilo" tal como se usa en esta invención significa radicales 1-oxoalquilo de cadena lineal o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono e incluye, por ejemplo, formilo, acetilo, 1-oxopropilo (propionilo), 2-metil-1-oxopropilo, 1-oxohexilo y similares.

ES 2 315 568 T3

El término “aminoaralquilo” tal como se usa en esta invención significa un grupo amino sustituido con un grupo aralquilo, tal como el aminoaralquilo siguiente

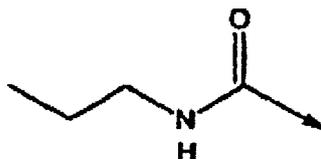
5



10

El término “alquilamida” tal como se usa en esta invención significa una amida mono-sustituida con un alquilo, tal como

15



20

El término “carboxialquilo” tal como se usa en esta invención significa un grupo carboxilo (COOH) unido por un grupo alquilo como se definió anteriormente e incluye, por ejemplo, ácido butírico.

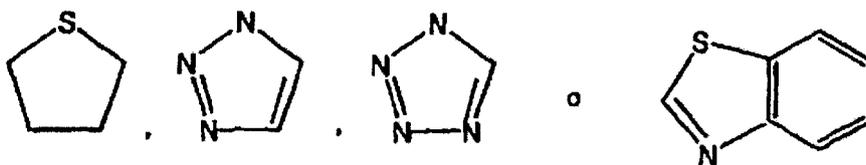
25

El término “heterociclo”, tal como se usa en esta invención, significa un radical monovalente derivado con la eliminación de un hidrógeno de un heterociclo saturado o insaturado (incluyendo aromático) de cinco, seis o siete miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Además, el término heterociclo incluye heterociclos como se definieron anteriormente, que están condensados en una o varias estructuras de anillo. Los heterociclos de la presente invención incluyen aquellos sustituidos con sustituyentes típicos conocidos por los especialistas en la técnica en cualquiera de los átomos de carbono del anillo, por ejemplo, uno a tres sustituyentes. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₆, CF₃, mono- o di-haloalcoxi C₁₋₆, ciano, halo, tioalquilo, hidroxilo, alcanofilo, NO₂, SH, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, dialquil (C₁₋₆)amida, carboxilo, carboxiéster (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-sulfona, alquil C₁₋₆-sulfonamida, alquil C₁₋₆-sulfóxido, di-alquil (C₁₋₆)(alcoxi)amina, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, y un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros. Ejemplos de heterociclos adecuados incluyen, pero sin limitarse a estos, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiazolidina, pirrol, tiofeno, diazepina, 1H-imidazol, isoxazol, tiazol, tetrazol, piperidina, 1,4-dioxano, 4-morfolina, piridina, pirimidina, tiazol[4,5-b]-piridina, quinolina o indol, o los siguientes heterociclos:

30

35

40

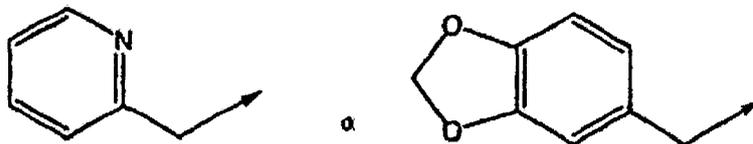


45

El término “alquil-heterociclo” tal como se usa en esta invención, significa un radical heterocíclico como se definió anteriormente unido por un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, en la que alquilo como se definió anteriormente contiene el número indicado de átomos de carbono. Ejemplos de alquil C₁₋₆-Het incluyen:

50

55



El término “heteroarilo” tal como se usa en esta invención significa un grupo orgánico cíclico de cinco o seis miembros aromático que tiene al menos un átomo de O, S y/o N. Además, el término “heteroarilo” incluye grupos heteroarilo como se definieron anteriormente que se condensa con otra u otras estructuras de anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo.

60

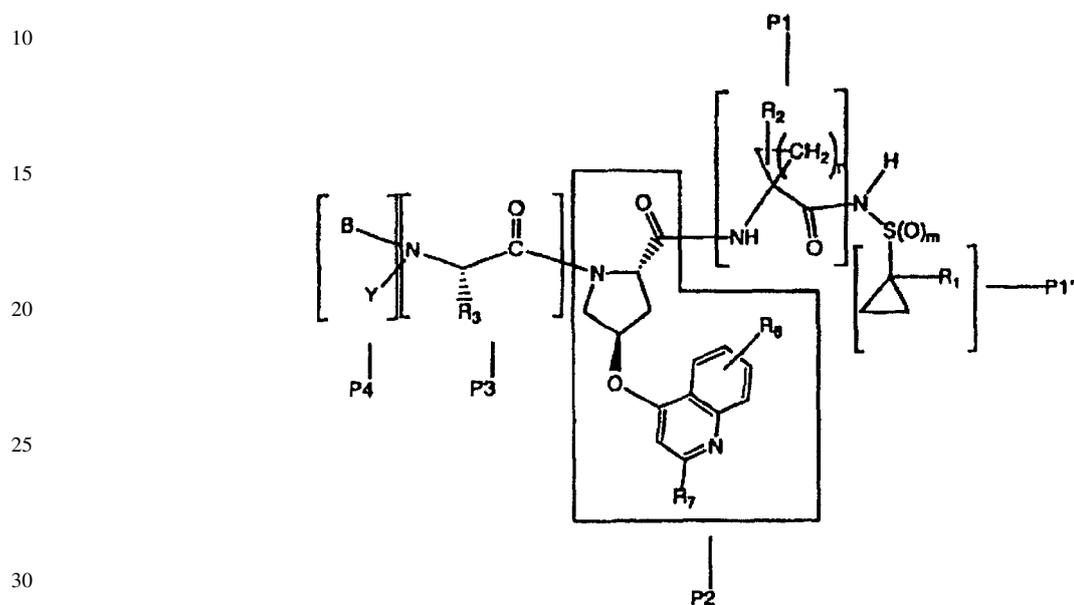
65

Cuando se usa en la denominación de los compuestos de la presente invención, las designaciones “P1”, P1, P2, P3 y P4”, tal como se usan en esta invención, indican las posiciones relativas de los residuos de aminoácido de un inhibidor de proteasa que se unen respecto a la unión del sustrato de escisión de péptido natural. La escisión tiene lugar en el sustrato natural entre P1 y P1' donde las posiciones no principales designan aminoácidos partiendo del extremo de término C del sitio de escisión natural del péptido que se extiende hacia el término N; mientras que las posiciones

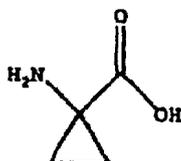
ES 2 315 568 T3

principales emanan del extremo de término N de la designación del sitio de escisión y se extienden hacia el término C. Por ejemplo, P1' se refiere a la primera posición lejos del extremo derecho del término C del sitio de escisión (es decir, posición primera del término N); mientras que P1 parte de la numeración de la lateral izquierdo del sitio de escisión del término C, P2: segunda posición del término C, etc. (véase Berger A. & Schechter L, Transactions of the Royal Society London series (1970), B257, 249-264).

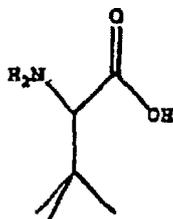
Por tanto en los compuestos de formula I, las partes "P1' a P4'" de la molécula se indican como sigue:



Tal como se usa en esta invención el término "ácido 1-aminociclopropil-carboxílico" (AcCa) se refiere a un compuesto de fórmula:

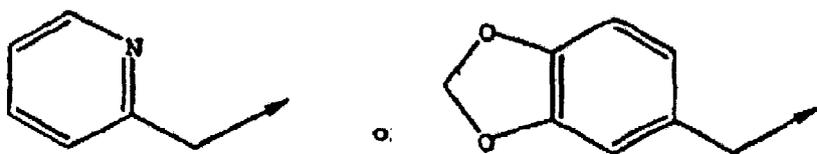


Tal como se usa en esta invención el término "terc-butilglicina" se refiere a un compuesto de fórmula:



El término "residuo" en referencia a un aminoácido o derivado de aminoácido significa un radical derivado del α -aminoácido correspondiente mediante eliminación del hidroxilo del grupo carboxi y un hidrógeno del grupo α -aminoácido. Por ejemplo, los términos Gln, Ala, Gly, Ile, Arg, Asp, Phe, Ser, Leu, Cys, Asn, Sar y Tyr representan los "residuos" de L-glutamina, L-alanina, glicina, L-isoleucina, L-arginina, ácido L-aspartico, L-fenilalanina, L-serina, L-leucina, L-cisteína, L-asparagina, sarcosina y L-tirosina, respectivamente.

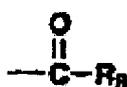
El término "cadena lateral" en referencia a un aminoácido o residuo de aminoácido significa un grupo unido al átomo carbono α del α -aminoácido. Por ejemplo, la cadena lateral de grupo R para glicina es hidrógeno, para alanina es metilo, para valina es isopropilo. Para los grupos R específicos o cadenas laterales de los α -aminoácidos se hace referencia al texto de bioquímica de A.I., Lehninger (véase capítulo 4).



Para compuestos de la presente invención, se prefiere que m sea 2. Se prefiere también que n sea 1. Se prefiere adicionalmente que R₂ sea etilo o etenilo.

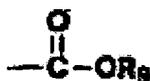
De acuerdo con un aspecto de la presente invención, R₁ puede ser trialkilsilano; halo; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalqueno C₄₋₇; arilo C₆₋₁₀; alquil C₇₋₁₄-arilo; aril C₆₋₁₀-oxi; alquil C₇₋₁₄-arilo; éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; Het; o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-arilo, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, R₁ puede ser



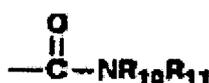
25 en la que R₈ es cicloalquilo C₃₋₇; cicloalqueno C₄₋₇; arilo C₆₋₁₀; alquil C₇₋₁₄-arilo; aril C₆₋₁₀-oxi; alquil C₇₋₁₄-arilo; éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; Het; o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-arilo, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, R₁ puede ser



35 en la que R₉ es cicloalquilo C₃₋₇; cicloalqueno C₄₋₇; arilo C₆₋₁₀; alquil C₇₋₁₄-arilo; aril C₆₋₁₀-oxi; alquil C₇₋₁₄-arilo; éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; Het; o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-arilo, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, R₁ puede ser



50 en la que R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente cicloalquilo C₃₋₇; cicloalqueno C₄₋₇; arilo C₆₋₁₀; alquil C₇₋₁₄-arilo; aril C₆₋₁₀-oxi; alquil C₇₋₁₄-arilo; éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; Het; o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-arilo, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het.

55 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, R₁ puede ser -SO₂R₁₂ en la que R₁₂ es cicloalquilo C₃₋₇; cicloalqueno C₄₋₇; arilo C₆₋₁₀; alquil C₇₋₁₄-arilo; aril C₆₋₁₀-oxi; alquil C₇₋₁₄-arilo; éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; Het; o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-arilo, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, R₁ puede ser



65 en la que R₁₃ es cicloalquilo C₃₋₇; cicloalqueno C₄₋₇; arilo C₆₋₁₀; alquil C₇₋₁₄-arilo; aril C₆₋₁₀-oxi; alquil C₇₋₁₄-arilo; éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; Het; o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-arilo, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het.

ES 2 315 568 T3

Preferiblemente, R₁ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-ariloxi, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het. Más preferiblemente, R₁ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₄₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-ariloxi o éster de alquil C₈₋₁₅-arilo.

De acuerdo con la presente invención, R₂ puede ser alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇, sustituidos cada uno opcionalmente de una a tres veces con halógeno; o R₂ es H; o R₂ junto con el carbono al que está unido forma un anillo de 3, 4 ó 5 miembros. Preferiblemente, R₂ es alquilo C₁₋₆, alcanilo C₂₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇. Más preferiblemente, R₂ es alqueno C₂₋₆. Lo más preferiblemente, R₂ es vinilo.

De acuerdo con la presente invención, R₃ puede ser alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, amino, dialquil C₁₋₆-amino, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, hidroxilo, ariloxi, alquil C₇₋₁₄-ariloxi, éster de alquilo C₂₋₆, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; alqueno C₃₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇, o alquil C₄₋₁₀-cicloalquilo, en el que cicloalquilo o alquilcicloalquilo están sustituidos opcionalmente con hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₆; o R₃ junto con el átomo de carbono al que está unido forma un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alqueno C₂₋₆. Preferiblemente, R₃ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con arilo C₆, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, hidroxilo, ariloxi, alquil C₇₋₁₄-ariloxi, éster de alquilo C₂₋₆, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo; alqueno C₃₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇ o alquil C₄₋₁₀-cicloalquilo. Más preferiblemente, R₃ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₇. Lo más preferiblemente, R₃ es terc-butilo.

De acuerdo con la presente invención, Y puede ser H, fenilo sustituido con nitro, piridilo sustituido con nitro, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, OH o cicloalquilo C₃₋₇; procurando que si R₄ o R₅ es H, entonces Y sea H. Preferiblemente Y es H.

De acuerdo con la presente invención, B puede ser H, alquilo C₁₋₆, R₄-(C=O)-, R₄O(C=O)-, R₄-N(R₅)-(C=O)-, R₄-N(R₅)-(C=S)-, R₄SO₂-, o R₄-N(R₅)-SO₂-. Preferiblemente B es H, alquilo C₁₋₆, R₄-(C=O)-, R₄O(C=O)-, R₄-N(R₅)-(C=O)-, R₄-N(R₅)-(C=S)-, R₄SO₂-, o R₄-N(R₅)-SO₂-. Más preferiblemente, B es P₄-(C=O)-, R₄O(C=O)- o R₄-N(R₅)-(C=O). Lo más preferiblemente, B es R₄-O(C=O)-.

De acuerdo con la presente invención, R₄ puede ser (i) alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con fenilo, carboxilo, alcanilo C₁₋₆, 1-3 halógenos, hidroxilo, -OC(O)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, amido, o (alquilo inferior)amido; (ii) cicloalquilo C₃₋₇, cicloalcoxi C₃₋₇, o alquil C₄₋₁₀-cicloalquilo, sustituidos cada uno opcionalmente con hidroxilo, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, amido, o (alquilo inferior)amido; (iii) arilo C₆₋₁₀ o aril C₇₋₁₆-alquilo, sustituido cada uno opcionalmente con alquilo C₁₋₆, halógeno, nitro, hidroxilo, amido, (alquilo inferior)amido, o amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; (iv) Het; (v) biciclo(1.1.1)pentano; o (vi) -C(O)Oalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alqueno C₂₋₆. Preferiblemente R₄ es (i) alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con fenilo, carboxilo, alcanilo C₁₋₆, 1-3 halógenos, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆; (ii) cicloalquilo C₃₋₇, cicloalcoxi C₃₋₇, o alquil C₄₋₁₀-cicloalquilo; o (iii) arilo C₆₋₁₀ o aril C₇₋₁₆-alquilo, sustituido cada uno opcionalmente con alquilo C₁₋₆ o halógeno. Lo más preferiblemente, R₄ es (i) alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos o alcoxi C₁₋₆; o (ii) cicloalquilo C₃₋₇ o alquil C₄₋₁₀-cicloalquilo. Lo más preferiblemente, R₄ es terc-butilo.

De acuerdo con la presente invención, R₅ puede ser H; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos; o alcoxi C₁₋₆ procurando que R₄ sea alquilo C₁₋₁₀. Preferiblemente, H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos. Más preferiblemente R₅ es H.

De acuerdo con la presente invención, R₆ puede ser H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₆, CF₃, mono- o di-haloalcoxi C₁₋₆, ciano, halo, tioalquilo, hidroxilo, alcanilo, NO₂, SH, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, dialquil (C₁₋₆)amida, carboxilo, éster (C₁₋₆)carboxilo, alquil C₁₋₆-sulfona, alquil C₁₋₆-sulfóxido, alquil C₁₋₆-sulfonamida o dialquil (C₁₋₆)(alcoxi)amina. Preferiblemente R₆ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o alcoxilo C₁₋₆. Lo más preferiblemente R₆ es alcoxi C₁₋₆.

De acuerdo con la presente invención, R₇ puede ser H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, alquil C₇₋₁₄-arilo, aril C₆₋₁₀-oxi, alquil C₇₋₁₄-ariloxi, éster de alquil C₈₋₁₅-arilo o Het.

Los sustituyentes de cada agrupamiento se pueden seleccionar individualmente y combinarse en cualquier combinación que proporcione un compuesto estable de acuerdo con la presente invención. También pueden estar sustituidos más de un sustituyente de cada grupo en el grupo núcleo procurando que haya suficientes sitios de unión disponibles. Por ejemplo, puede estar presente más de un sustituyente R₆ en el anillo mostrado en la fórmula 1, por ejemplo, 3 sustituyentes R₆ diferentes.

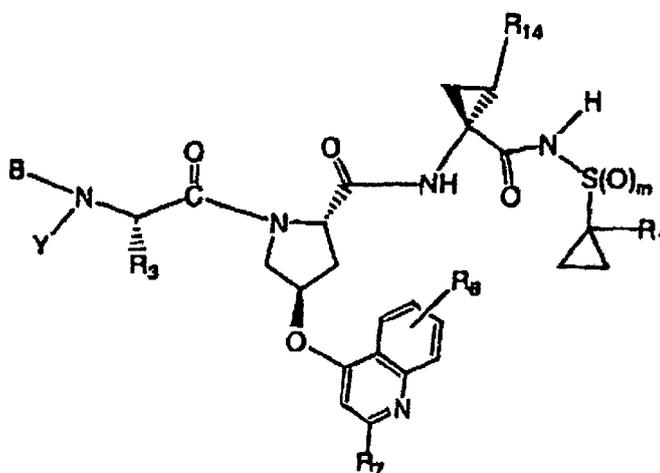
En una realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen la estructura de fórmula II;

5

10

15

20



Fórmula II

25

en la que R_3 , R_6 , R_7 , R_1 , m , B e Y son como se definieron en la fórmula I mientras que R_{14} es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o H. La presente invención comprende además sales o solvatos de compuestos de fórmula II, así como también composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula II, o sales o solvatos de los mismos.

30

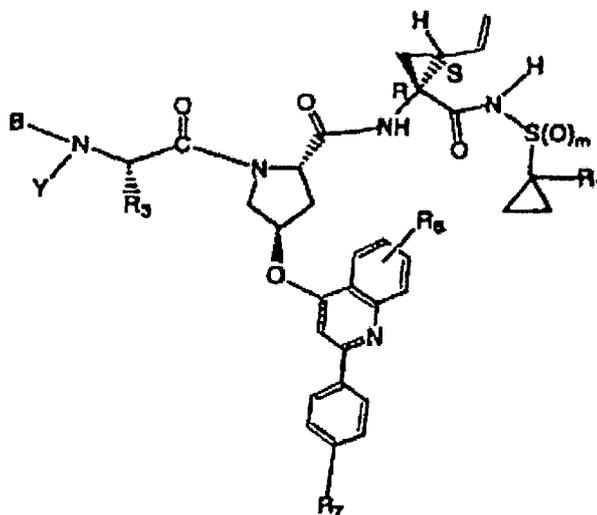
En otra realización preferida, compuestos de la presente invención tienen la estructura de fórmula III

35

40

45

50



Fórmula III

55

en la que R_3 , B , R_1 , R_6 , R_7 , m e Y son como se definieron en la fórmula I. La presente invención comprende además sales o solvatos de compuestos de fórmula III, así como también composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula III, o sales o solvatos de los mismos.

65

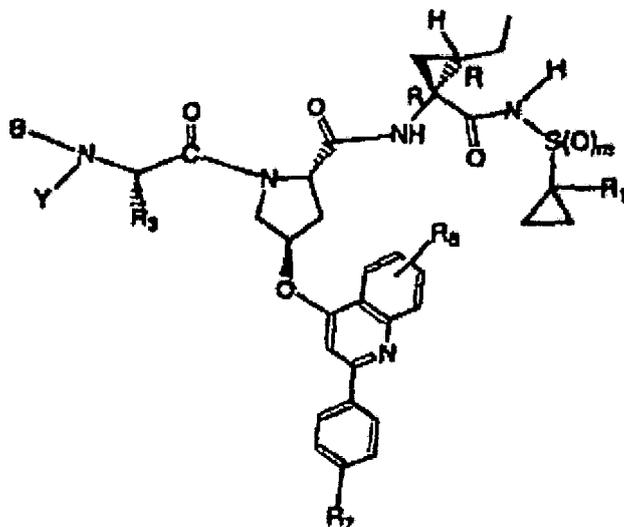
En otra realización preferida, compuestos de la presente invención tienen la estructura de fórmula IV

5

10

15

20



Fórmula IV

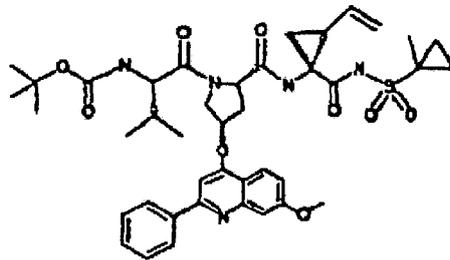
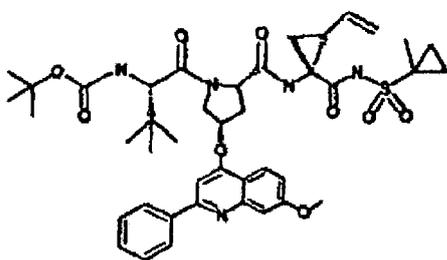
25

en la que R₃, B, R₁, R₆, R₇, m e Y son como se definieron en la fórmula I. La presente invención comprende además sales o solvatos de compuestos de fórmula IV, así como también composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula IV, o sales o solvatos de los mismos.

30

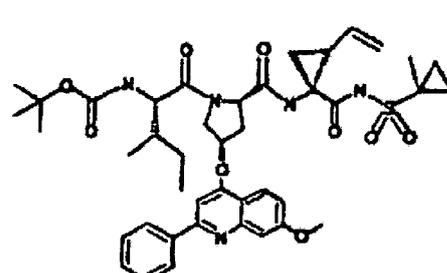
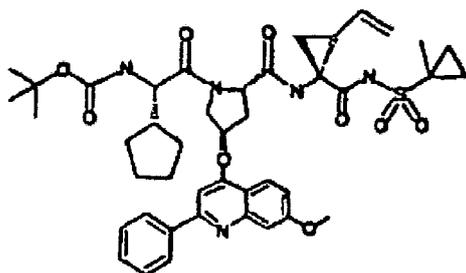
Realizaciones preferidas de la presente invención incluyen los siguientes compuestos, incluyendo sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables:

35



40

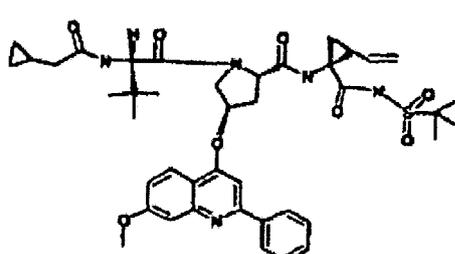
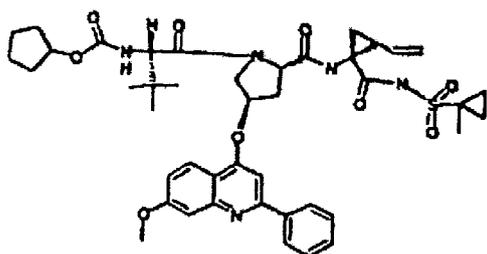
45



50

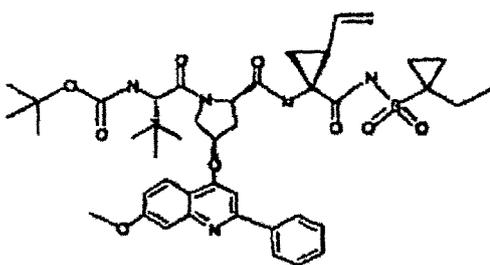
55

60

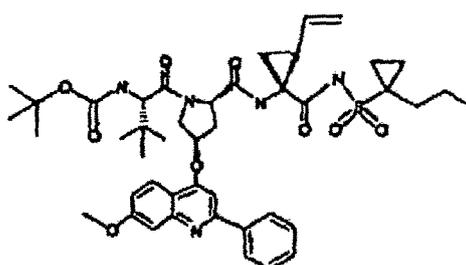


65

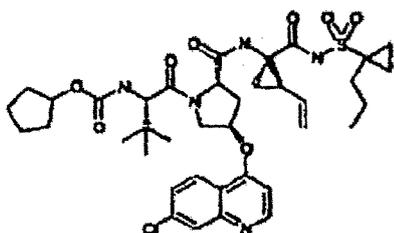
5



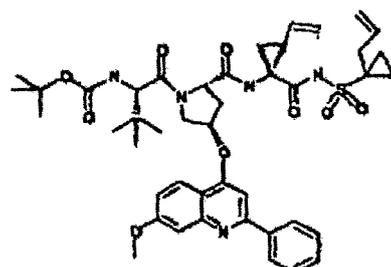
10



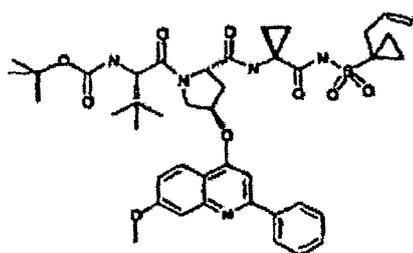
15



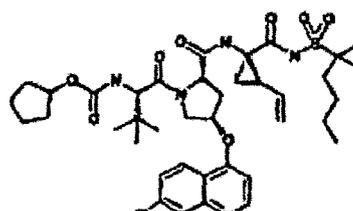
20



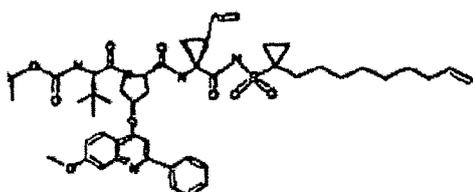
25



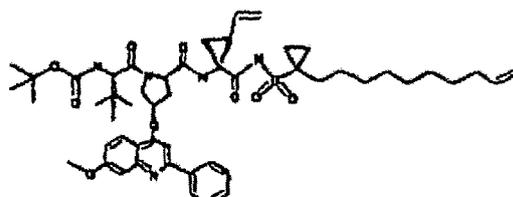
30



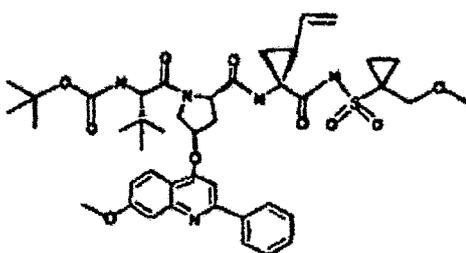
35



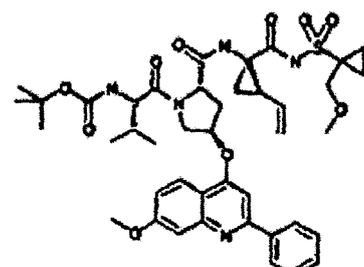
45



50

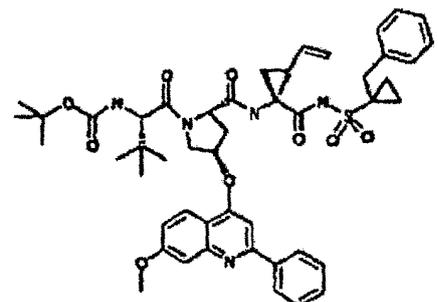
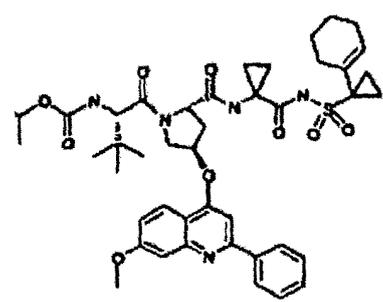
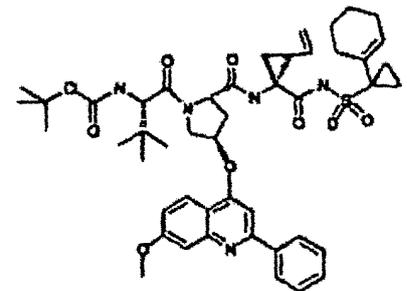
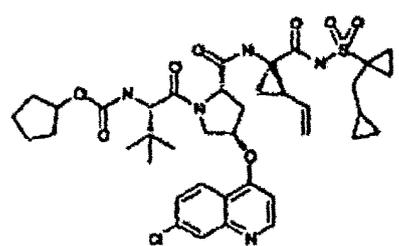
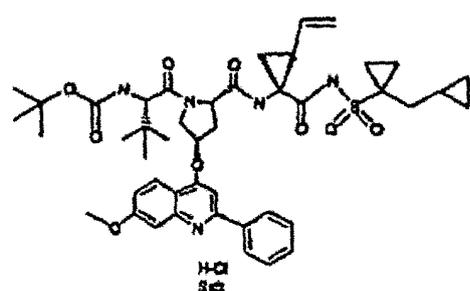
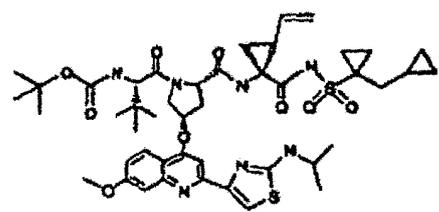
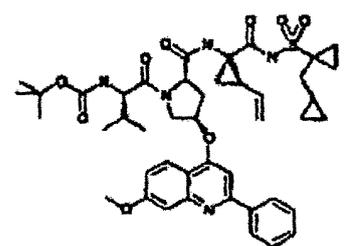
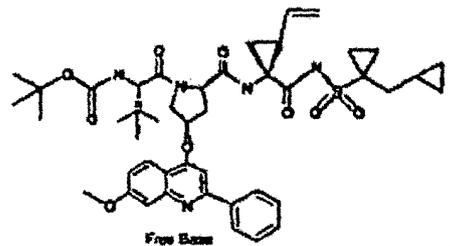
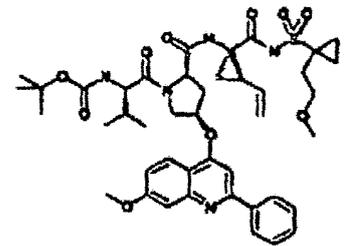
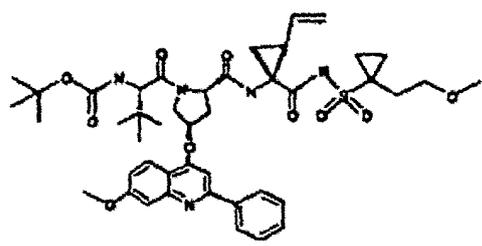


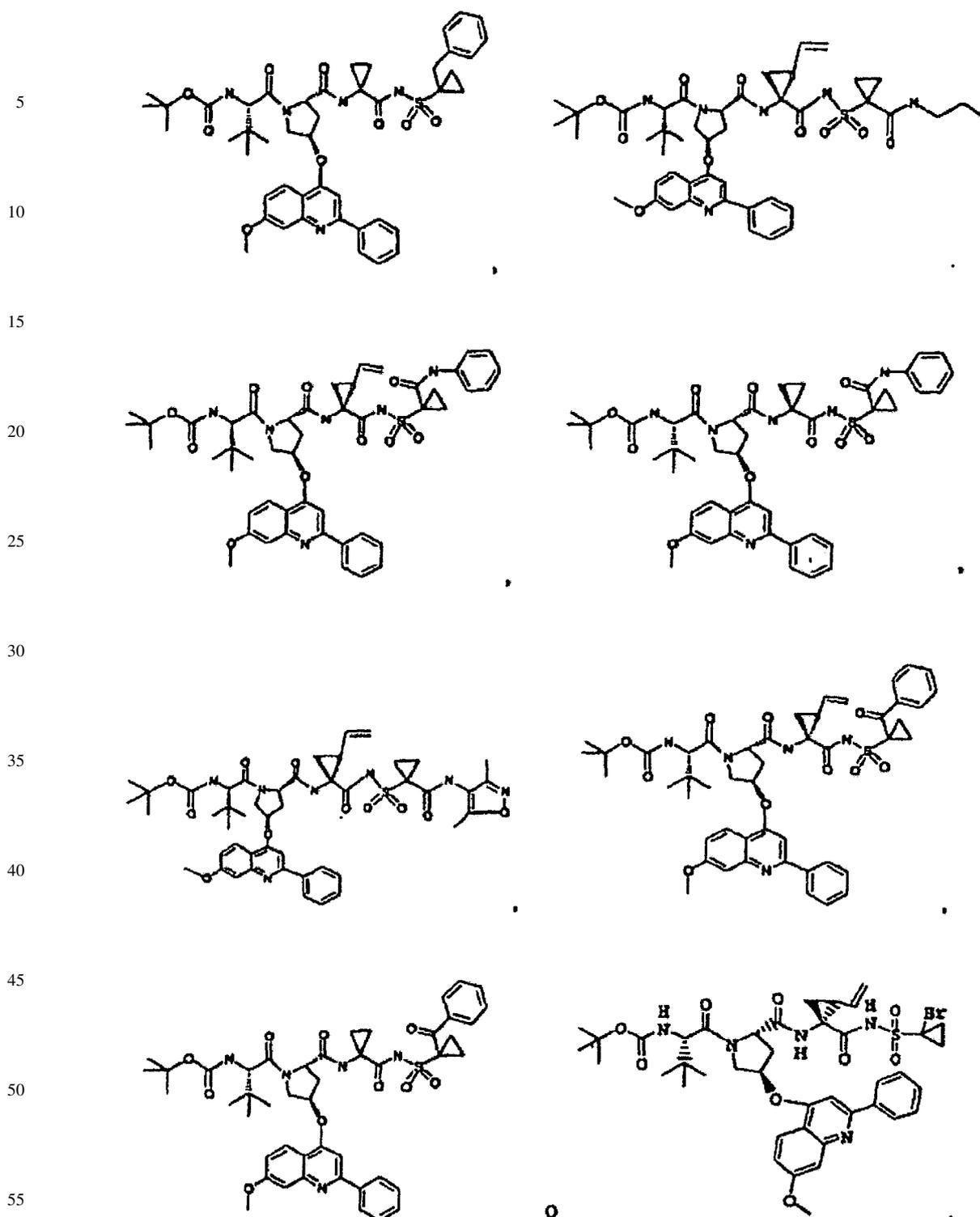
60



65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





Los compuestos de la presente invención, cuando se encuentran en forma básica, pueden formar sales mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido se forman a partir de un compuesto de fórmula I y un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a estos, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico u orgánico tal como p-toluenosulfónico, metanosulfónico, acético, benzoico, cítrico, malónico, fumárico, maleico, oxálico, succínico, sulfámico o tartárico. Por tanto, ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, citrato, acetato, malonato, fumarato, sulfamato y tartrato.

Salas de un grupo amino también pueden comprender sales de amonio cuaternarias en las que el nitrógeno del amino porta un grupo orgánico adecuado tal como un resto alquilo, alquenoilo, alquínilo o aralquilo.

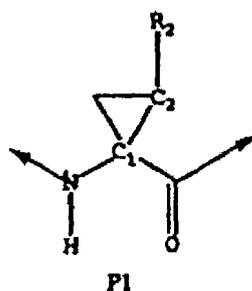
ES 2 315 568 T3

Compuestos de la presente invención, que están sustituidos con un grupo ácido, pueden existir como sales formadas mediante adición de base. Tales sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas que incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio. Además, sales de adición de base adecuadas incluyen sales de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, 2-hidroxiethylamina, bis-(2-hidroxiethyl)amina, tri-(2-hidroxiethyl)amina, procaína, dibencilpiperidina, N-bencil-β-fenethylamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-hidroabietilamina, glutamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, etilendiamina, omitina, colina, N,N'-bencilfenyletilamina, cloroprocaína, dietanolamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroxiethyl)aminometano e hidróxido de tetrametilamonio y aminoácidos básicos tales como lisina, arginina y N-metilglutamina. Estas sales se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica.

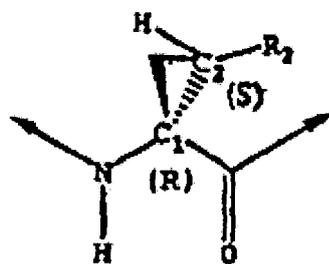
Ciertos compuestos de la presente invención, y sus sales, pueden existir también en la forma de solvatos con agua, por ejemplo, hidratos, o con disolventes orgánicos tales como metanol, etanol o acetonitrilo para formar, respectivamente, un metanolato, etanolato o acetonitrilo. La presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

Además los compuestos de la presente invención, o una sal o solvato de los mismos, pueden mostrar polimorfismo. La presente invención también comprende cualquier forma polimórfica.

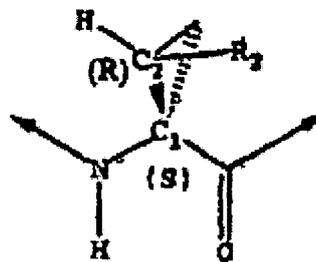
Los compuestos de la presente invención también contienen dos o más centros quirales. Por ejemplo, los compuestos pueden incluir el elemento ciclopropilo P1 de fórmula



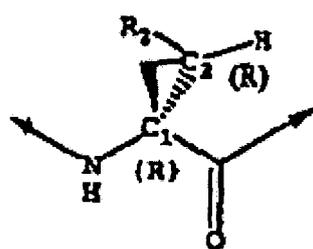
en la que C₁ y C₂ representan cada uno un átomo de carbono asimétrico en posiciones 1 y 2 del anillo de ciclopropilo. No obstante son posibles otros centros asimétricos en otros segmentos de los compuestos, la presencia de estos dos centros asimétricos significa que los compuestos pueden existir como mezclas racémicas de diastereómeros, tales como los diastereómeros en los que R₂ se configura bien *syn* respecto a la amida o *syn* respecto al carbonilo como se muestra a continuación.



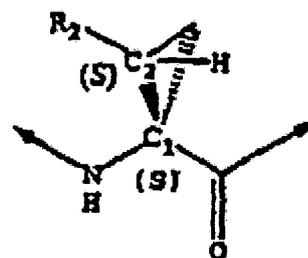
R₂ es *syn* respecto al carbonilo



R₂ es *syn* respecto al carbonilo



(1R, 2R)

 R_2 es syn respecto a la amida

(1S, 2S)

 R_2 es syn respecto a la amida

La presente invención incluye tanto enantiómeros como mezclas de enantiómeros tales como mezclas racémicas.

Los enantiómeros se pueden resolver mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas que se pueden separar mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o de líquidos, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado se transforma en otra entidad química mediante una técnica de separación, entonces se requiere una etapa adicional para formar la forma enantiomérica deseada. De forma alternativa se pueden sintetizar enantiómeros específicos mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante transformación de un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir también en diferentes formas conformaciones estables que se pueden separar. La asimetría torsional debida a la rotación restringida en torno a un enlace simple asimétrico, por ejemplo, debido al impedimento estérico o familia de anillo, puede permitirse la separación de conformeros diferentes. La presente invención incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

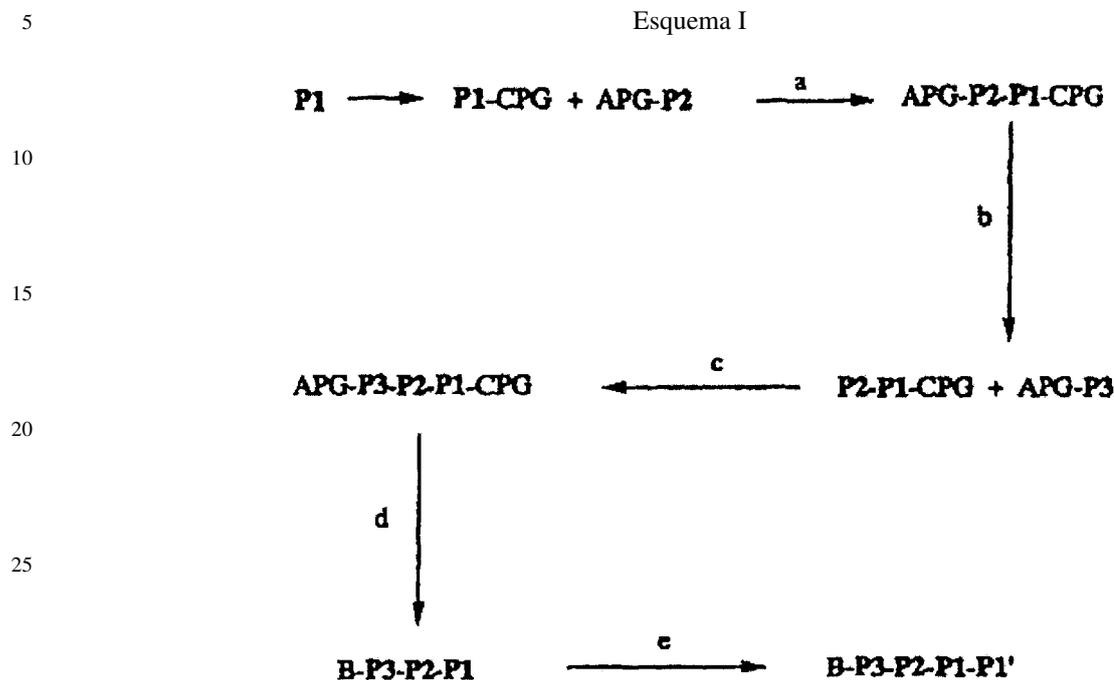
Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma de ión dipolar y la presente invención incluye cada forma de ión dipolar de estos compuestos y mezclas de los mismos.

El material de partida útil para sintetizar los compuestos de la presente invención es conocidos por el especialista en la técnica y se pueden producir fácilmente o se adquieren comercialmente.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n° 6.323.180 y la solicitud de patente de Estados Unidos 20020111313 A1. Los siguientes procedimientos descritos a continuación se proporcionan a título ilustrativo. Se reconocerá que puede preferirse o ser necesario preparar un compuesto en el que se proteja un grupo funcional usando un grupo protector convencional, luego eliminación del grupo protector proporcionando un compuesto de la presente invención. Los detalles relativos al uso de grupos protectores de acuerdo con la presente invención son conocidos por los especialistas en la técnica.

(Esquema pasa a página siguiente)

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados, por ejemplo, de acuerdo con un procedimiento general según se ilustra en el esquema I (en el que CPG es un grupo protector de carboxilo y APG es un grupo protector de amino):



Brevemente, los P1, P2, P3 se pueden unir mediante técnicas de acoplamiento de péptido bien conocidas. Los grupos P1, P2 y P3 pueden estar unidos juntos en cualquier orden en tanto el compuesto final corresponda a los péptidos de la invención. Por ejemplo, P3 puede estar unido a P2-P1; o P1 unido a P3-P2.

Por lo general los péptidos se alargan mediante desprotección del grupo α -amino del residuo terminal N y acoplamiento del grupo carboxilo no protegido del siguiente aminoácido protegido en N de forma adecuada mediante una unión de péptido usando los procedimientos descritos. Esta desprotección y procedimiento de acoplamiento se repite hasta que se obtiene la secuencia deseada. Este acoplamiento se puede llevar a cabo con los constituyentes aminoácidos en etapas, como ilustra el esquema I.

El acoplamiento entre dos aminoácidos, un aminoácido y un péptido, o dos fragmentos de péptido se puede llevar a cabo usando procedimientos de acoplamiento convencionales tales como el procedimiento de la azida, procedimiento del anhídrido de ácido carbónico-carboxílico mixtos (clorofornato de isobutilo), procedimiento de la carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o carbodiimida soluble en agua), procedimiento del éster activo (éster p-nitrofenílico, éster N-hidroxisuccínico imido), procedimiento de reactivo K de Woodward, procedimiento de carbonildiimidazol, reactivos de fósforo o procedimientos de oxidación-reducción. Algunos de estos procedimientos (especialmente el procedimiento de la carbodiimida) se pueden potenciar con la adición de 1-hidroxibenzotriazol o 4-DMAP. Estas reacciones de acoplamiento se pueden llevar a cabo en cualquier solución (fase líquida) o fase sólida.

De forma más explícita, la etapa de acoplamiento implica el acoplamiento por deshidratación de un carboxilo libre de un reactante con el grupo amino libre del otro reactante en la presencia de un agente de acoplamiento para formar un enlace amida de unión. Se encuentran descripciones de tales agentes de acoplamiento en libros de texto generales de la química de péptidos, por ejemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", segunda edición revisada, editorial Springer, Berlín, Alemania, (1993). Ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados son N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol en presencia de N,N'-diciclohexilcarbodiimida o N-etil-N'-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida. Un agente de acoplamiento práctico y útil es el hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfonio, bien tal cual o en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 4-DMAP. Otro agente de acoplamiento práctico y útil es el tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. Aún otro agente de acoplamiento práctico y útil es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo o dimetilformamida. Se añade un exceso de amina terciaria, por ejemplo, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina o 4-DMAP para mantener la mezcla de reacción a un pH de aproximadamente 8. La temperatura de reacción varía normalmente entre 0°C y 50°C y el tiempo de reacción normalmente varía entre 15 minutos y 24 horas.

Los grupos funcionales de los aminoácidos constituyentes se deben proteger por lo general durante las reacciones de acoplamiento para evitar la formación de enlaces no deseados. Se enumeran grupos protectores que se pueden usar,

ES 2 315 568 T3

por ejemplo, en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York (1981) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", volumen 3, Academic Press, Nueva York (1981).

El grupo α -amino de cada aminoácido que se va a acoplar con la cadena de péptido en crecimiento debe estar protegida (APG). Se puede usar cualquier grupo protector conocido en la técnica. Ejemplos de tales grupos incluyen: 1) grupos acilo tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; 2) grupos carbamato aromáticos tales como benciloxycarbonilo (Cbz o Z) y benciloxycarbonilos sustituidos, y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc); 3) grupos carbamato alifáticos tales como terc-butiloxycarbonilo (Boc), etoxycarbonilo, diisopropilmetoxycarbonilo y aliloxycarbonilo; 4) grupos carbamato de alquilo cíclicos tales como ciclopentiloxycarbonilo y adamantiloxycarbonilo; 5) grupos alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo; 6) trialkilsililo tales como trimetilsililo; y 7) grupos que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinilo. El grupo protector de α -amino preferido es bien Boc o Fmoc. Se encuentran comercialmente disponibles muchos derivados de aminoácido protegidos de forma adecuada para la síntesis de péptidos. El grupo protector de α -amino del residuo de aminoácido recién añadido se escinde antes del acoplamiento del siguiente aminoácido. Cuando se usa el grupo Boc, los procedimientos de elección son ácido trifluoroacético, puro o en diclorometano, o HCl en dioxano o en acetato de etilo. Se neutraliza luego la sal de amonio resultante bien antes del acoplamiento o *in situ* con soluciones básicas tales como tampones acuosos, o aminas terciarias en diclorometano o acetonitrilo o dimetilformamida. Cuando se usa el grupo Fmoc, los reactivos de elección son piperidina o piperidina sustituida en dimetilformamida, pero se puede usar cualquier amina secundaria. La desprotección se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente (rt o RT) normalmente de 20 a 22°C.

Cualquiera de los aminoácidos que tienen funcionalidades en cadena lateral deber ser protegidos durante al preparación del péptido usando cualquiera de los grupos anteriormente descritos. Los especialistas en la técnica apreciarán que la selección y uso de grupos protectores apropiados para estas funcionalidades de cadena lateral dependen del aminoácido y presencia de otros grupos protectores en el péptido. La selección de tales grupos protectores es importante en cuanto que el grupo se debe eliminar durante la desprotección y acoplamiento del grupo α -amino.

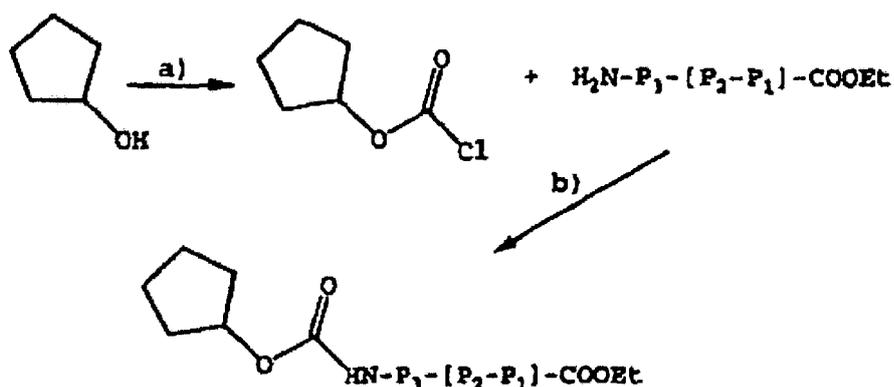
Por ejemplo, cuando se usa Boc como el grupo protector de α -amino, son adecuados los siguientes grupos protectores de cadena lateral: se pueden usar restos de p-toluenosulfonilo (tosilo) para proteger la cadena lateral amino de aminoácidos tales como Lys y Arg; se pueden usar acetamidometilo, bencilo (Bn), o restos de terc-butilsulfonilo para proteger la cadena lateral que contiene sulfuro de cisteína; se pueden usar éteres de bencilo (Bn) para proteger las cadenas laterales que contienen hidroxilo de serina, treonina o hidroxiprolina; y se pueden usar ésteres bencílicos para proteger las cadenas laterales de ácido aspártico y ácido glutámico que contienen carboxilo.

Cuando se selecciona Fmoc para la protección del α -amino, normalmente son aceptables grupos protectores basados en terc-butilo. Por ejemplo, se puede usar Boc para lisina y arginina, terc-butiléter para serina, treonina e hidroxiprolina, y éster terc-butílico para ácido aspártico y ácido glutámico. Se puede usar resto trifenilmetilo (trilito) para proteger la cadena lateral que contiene sulfuro de cisteína.

Una vez se complete el alargamiento del péptido se eliminan todos los grupos protectores. Cuando se usa una síntesis en fase líquida, se eliminan los grupos protectores de cualquier forma que se dictamine con la elección de los grupos protectores. Estos procedimientos son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Además, se puede seguir la siguiente guía en la preparación de compuestos de la presente invención. Por ejemplo, para formar un compuesto donde $R_4-C(O)-$, $R_4-S(O)_2$, se acopla un P3 protegido o todo el péptido o un segmento de péptido a un cloruro de acilo apropiado o cloruro de sulfonilo respectivamente, que bien se encuentra comercialmente disponible o bien es conocido en la técnica en cuanto a la síntesis. En la preparación de un compuesto en donde $R_4O-C(O)-$, se acopla P3 o todo el péptido o un segmento de péptido a un cloroformato apropiado que bien se encuentra comercialmente disponible o para el que la síntesis es bien conocida en la técnica. Para derivados de Boc se usa $(Boc)_2O$.

Por ejemplo:



ES 2 315 568 T3

Se trata ciclopentanol con fosgeno para producir el correspondiente cloroformato.

Se trata del cloroformato con el NH_2 -tripéptido deseado en presencia de una base tal como trietilamina dando el ciclopentilcarbamato.

5 En la preparación de un compuesto donde $\text{R}_4\text{-N}(\text{R}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-}$, o $\text{R}_4\text{-NH-C}(\text{S})\text{-}$, se trata un P3 protegido o todo el péptido o un segmento de péptido protegido con fosgeno seguido de amina como se describe en SynLett. Febrero 1995; (2); 142-144 o se hace reaccionar con el isocianato comercialmente disponible y una base adecuada tal como trietilamina.

10 En la preparación de un compuesto donde $\text{R}_4\text{-N}(\text{R}_5)\text{-S}(\text{O}_2)\text{-}$, se trata un P3 protegido o todo el péptido o un segmento de péptido bien con un cloruro de sulfamilo recién preparado o comercialmente disponible seguido de amina como se describe en la patente Ger. Offen. (1988), 84 pp. documentos DE19802350 o WO 98/32748.

15 El grupo α -carboxilo del residuo del terminal C se protege normalmente como un éster (CPG) que se puede escindir dando el ácido carboxílico. Grupos protectores que se pueden usar incluyen: 1) ésteres de alquilo tales como metilo, trimetilsililetilo y t-butilo, 2) ésteres de aralkilo tales como bencilo y bencilo sustituido, o 3) ésteres que se pueden escindir mediante tratamiento con base suave o agentes reductores suaves tales como ésteres de tricloroetilo y fenacilo.

20 El ácido α -carboxílico resultante (resultante de la escisión con ácido suave, tratamiento con base suave o agentes reductores suaves) se acopla con un $\text{R}_1\text{-SO}_2\text{NH}_2$ [preparado mediante tratamiento de $\text{R}_1\text{SO}_2\text{Cl}$ en solución de tetrahidrofurano saturada con amoníaco] en la presencia del agente de acoplamiento de péptido tal como CDI o EDAC en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) y/o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) para incorporar el resto P1', ensamblando de forma efectiva el tripéptido P1'-P1-P2-P3-APG. De forma típica, en este procedimiento se usan 1 a 5 equivalentes de agentes de acoplamiento P1'.

25 Además, si se elimina o reemplaza el grupo protector de P3 APG con un resto B mediante los procedimientos descritos anteriormente, y se acopla el ácido α -carboxílico resultante de la escisión (resultante de la escisión por tratamiento con ácido suave, base suave o agentes reductores suaves) con un $\text{R}_1\text{SO}_2\text{NH}_2$ [preparado por tratamiento de $\text{R}_1\text{SO}_2\text{Cl}$ en solución de tetrahidrofurano saturada con amoníaco o procedimientos alternativos aquí descritos] en presencia del agente de acoplamiento de péptido tal como CDI o EDAC en presencia de una base tal como 4-dimetilamonipiridina (4-DMAP) y/o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) para incorporar el resto P1', se prepara el tripéptido P1'-P1-P2-P3-B. De forma típica, en este procedimiento se usan de 1 a 5 equivalentes de agentes de acoplamiento P1'.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante muchos procedimientos que incluyen los descritos en los ejemplos, a continuación, y descritos en la patente de Estados Unidos número 6.323.180 y en la solicitud de patente de Estados Unidos número 10/001.850 presentada el 20 de Noviembre de 2001.

40 La presente invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un excipiente, o diluyente de vehículo.

45 El principio activo, es decir, el compuesto, se encuentra en tales composiciones comprendiendo de forma típica de 0,1 por ciento en peso a 99,9 por ciento en peso de la composición, y frecuentemente comprende de aproximadamente 5 a 95 por ciento en peso.

50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, o por vía de un depósito implantado. Se prefieren la administración por vía oral o administración por inyección. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de liberación. El término parenteral como se usa en esta invención incluye técnicas de inyección o infusión subcutáneas, intracutáneas, intravenosas, intramusculares, intra-articulares, intrasnoviales, intrasternales, intratecales, e intralesionales.

55 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los detalles relativos a la preparación de tales compuestos son conocidos por los especialistas en la técnica.

60 Cuando se administran por vía oral, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero sin limitarse a estas, cápsulas, comprimidos, y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso por vía oral, vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Se añaden también de forma típica agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para administración por vía oral en una forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran las suspensiones acuosas por vía oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

ES 2 315 568 T3

Se pueden encontrar otros vehículos adecuados para las composiciones anteriormente indicadas en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995. Son conocidos por los especialistas en la técnica más detalles relativos al diseño y preparación de formas de liberación adecuadas de las composiciones farmacéuticas de la invención.

5

Son típicos niveles de dosificación entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal al día, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal al día de los compuestos de la invención en una monoterapia para la prevención y tratamiento de enfermedad mediada por VHC. De forma típica las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o de forma alternativa, como una infusión continua. Tal administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración.

10

15

Como apreciará el especialista en la técnica, se pueden requerir dosis inferiores o superiores a las citadas anteriormente. Los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico usado, al edad, peso corporal, estatus general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y curso de la infección, la disposición del paciente respecto a la infección y el juicio del facultativo asistente. Por lo general el tratamiento se inicia con pequeñas dosificaciones, sustancialmente menores que la dosis óptima del péptido. Después de esto se aumenta la dosificación con pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. En general, el compuesto se administra de la forma más deseable a un nivel de concentración que dará por lo general resultados antivirales efectivos sin provocar daño alguno o efectos secundarios dañinos.

20

25

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional están presentes normalmente en niveles de dosificación entre aproximadamente 10 y 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 10 y 80% de la dosificación administrada normalmente en un régimen monoterapia.

30

Cuando estos compuestos o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se formulan junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar la composición resultante *in vivo* a animales, tales como hombre, para inhibir proteasa NS3 de VHC o para tratar o prevenir infección por virus VHC. Tal tratamiento se puede conseguir también usando los compuestos de esta invención en combinación con agentes que incluyen: agentes inmunomoduladores, tales como interferonas; otros agentes antivirales tales como ribavirina, amantadina; otros inhibidores de proteasa NS3 de VHC; inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida de VHC tales como helicasa, polimerasa, metaloproteasa, o sitio de entrada al ribosoma interno; o combinaciones de los mismos. Los agentes adicionales se pueden combinar con los compuestos de esta invención para crear una forma de dosificación simple. De forma alternativa estos agentes adicionales se pueden administrar por separado a un mamífero como parte de una forma de dosificación múltiple.

35

40

De acuerdo con lo anterior, otro aspecto de esta invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los sustituyentes son como se definieron anteriormente para la fabricación de un medicamento para la inhibición de actividad de proteasa NS3 de VHC en pacientes.

45

En una realización preferida, estos medicamentos son útiles en la reducción de la actividad de proteasa NS3 de VHC en el paciente. Si la composición farmacéutica comprende sólo un compuesto de esta invención como el componente activo, tales medicamentos pueden administrarse adicionalmente con un agente seleccionado de un agente inmunomodulador, un agente antiviral, un inhibidor de proteasa de VHC, o un inhibidor de otras dianas en el ciclo de vida del VHC tales como, por ejemplo, helicasa, polimerasa o metaloproteasa. Tales agentes adicionales se pueden administrar al paciente antes de, de forma concurrente con, o tras la administración de los compuestos de esta invención.

50

55

En un aspecto preferido alternativo estos medicamentos son útiles para la inhibición de la replicación viral en un paciente. Tales medicamentos se pueden usar en el tratamiento o prevención de enfermedad por VHC.

60

Los compuestos de la invención se pueden usar también como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser instrumentales para proporcionar herramientas de investigación para diseño de ensayos de replicación viral, validación de sistema de ensayo animal y estudio biológicos estructurales para potenciar adicionalmente el conocimiento de los mecanismos de enfermedad por VHC.

65

Los compuestos de esta invención se pueden usar también para tratar o prevenir la contaminación viral de materiales y por tanto reducir el riesgo de infección viral de laboratorio o personal médico o pacientes que entren en contacto con tales materiales, por ejemplo, sangre, tejidos, instrumentos y prendas quirúrgicos, instrumentos y prendas de laboratorio, y colección de sangre o equipos y materiales de transfusión.

Ejemplos

Los ejemplos específicos que siguen ilustran la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los procedimientos se pueden adaptar a variaciones con el fin de producir compuestos comprendidos por esta invención pero no descritos de forma específica. Además, serán evidentes para el especialista en la técnica variaciones de los procedimientos que dan los mismos compuestos de forma un poco diferente.

Abreviaturas químicas usadas habitualmente para identificar compuestos químicos en la bibliografía incluyen Bn: bencilo, Boc: terc-butiloxycarbonilo {Me₃COC(O)}; BSA: albúmina de suero bovino; CDI: carbonildiimidazol; DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno; CH₂Cl₂=DCM: cloruro de metileno; DEAD: dietilazodicarboxilato; DIAD: diisopropilazodi-carboxilato; DIEA: diisopropiletilamina; DIPEA: diisopropiletilamina; 4-DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida; DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforilazida; EDAC: clorhidrato de etildimetilaminopropilcarbodiimida; EDTA: ácido etilendiaminotetracético; Et: etilo; EtOH: etanol; EtOAc: acetato de etilo; Et₂O: dietiléter; catalizador de Crubb: dicloruro de bis(triciclohexilfosfin) bencilidenuclio (IV); HATU: [O-7-azabenzotriazol-1-il)-1, HBTU: hexafluorofosfato de [O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; BYBROP: hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio; HOAT, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; EM: espectrometría de masas; Me: metilo; MeOH. Metanol; NMM: N-metilmorfolina; NMP: N-metilpirrolidina; Pr: propilo; tales como: 3-carboxipropanoilo; PPA: ácido polifosfórico; TBAF: fluoruro de tetra-n-butilamonio; 1,2-DCE o DCE: 1,2-dicloroetano; TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; TFA: ácido trifluoroacético; THE: tetrahidrofurano.

Los porcentajes en solución expresan una relación peso a volumen, y las relaciones de solución expresan una relación volumen a volumen, a menos que se indique de otro modo. Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en un espectrómetro Bruker a 300, 400 o 500 MHz; se facilitan los desplazamientos químicos (δ) en partes por millón. Se llevó a cabo cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SiO₂) evidente para un especialista en la técnica. Se registraron todos los datos de cromatografía líquida (CL) en un cromatógrafo de líquidos LC-10AS de Shimadzu usando un detector UV-vis SPD-10AV y se determinaron los datos de espectrometría de masas (EM) con un Micromass Platform para CL en modo de electropulverización (ES+). Se llevó a cabo la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SiO₂) evidente para un especialista en la técnica (véase W.C. Still y col., J. Org. Chem., (1978), 43, 2923).

Se registraron todos los datos de cromatografía de líquidos (CL) en un cromatógrafo de líquidos LC-10AS de Shimadzu usando un detector UV-vis SPD-10AV y se determinaron los datos de espectrometría de masas (EM) con un Micromass Platform para CL en modo de electropulverización (ES+).

Lo siguiente describe la construcción de compuestos representativos de la presente invención. Se debería observar que esta parte de la patente está dividida en secciones, a saber, Sección A, Sección B etc. Se debería observar que los números de compuestos encontrados en la presente invención no son contiguos. Tal ruptura en la numeración está marcada por una nueva sección (por ejemplo, yendo de la Sección B a la Sección C).

Sección A

A menos que se indique de otro modo, se analizó cada compuesto por CL/EM usando una de siete metodologías, que tienen las siguientes condiciones.

Columnas: (procedimiento A) - YMC ODS S7 C18 3,0 x 50 mm
 (procedimiento B) - YMC ODS-A S7 C18 3,0 x 50 mm
 (procedimiento C) - YMC S7 C18 3,0 x 50 mm
 (procedimiento D) - YMC Xterra ODS S7 3,0 x 50 mm
 (procedimiento E) - YMC Xterra ODS S7 3,0 x 50 mm
 (procedimiento F) - YMC ODS-A S7 C18 3,0 x 50 mm
 (procedimiento G) - YMC C18 S5 4,6 x 50 mm
 (procedimiento H) - Xterra S7 3,0 x 50 mm
 (procedimiento I) - Xterra S7 C18 3,0 x 50 mm

Gradiente: 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B

Tiempo de gradiente: 2 min (A, B, D, F, G, H, I); 8 min (C, E)

Tiempo de retención: 1 min (A, B, D, F, G, H, I); 2 min (C, E)

ES 2 315 568 T3

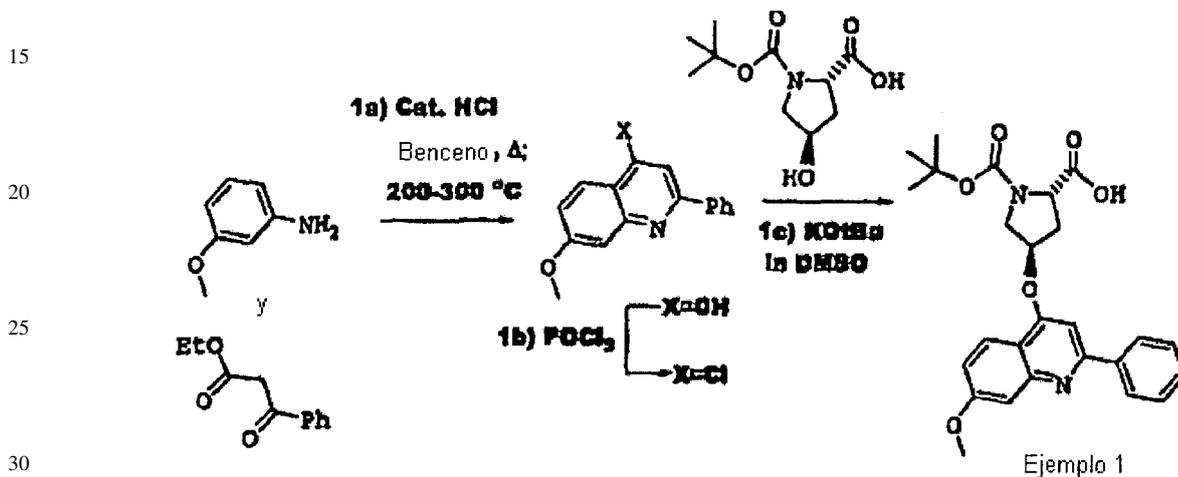
Flujo: 5 ml/min

Longitud de onda del detector: 220 nm

5 Disolvente A: 10% de MeOH/90% de H₂O/0,1% de TFA

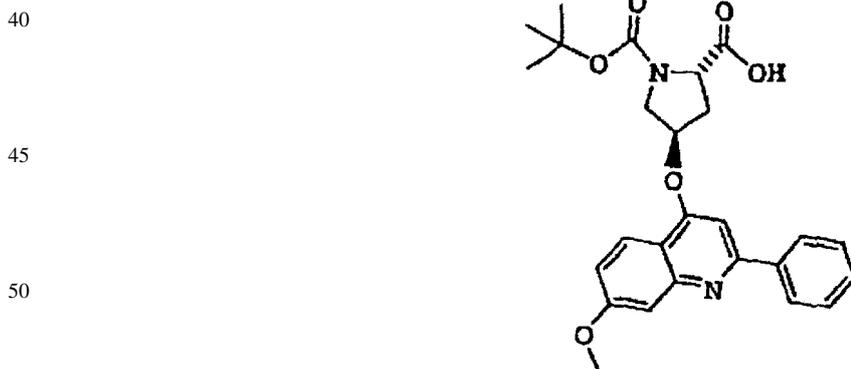
Disolvente B: 10% de H₂O/90% de MeOH/0,1% de TFA

10 Se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos los compuestos e intermedios químicos de la presente invención, descritos en los siguientes ejemplos.



Ejemplo 1

35 Se preparó como se describe en las etapas 1a-c Boc-(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina, mostrada a continuación



Etapas 1a

55 Preparación de 4-hidroxi-2-fenil-7-metoxiquinolina, mostrada a continuación



ES 2 315 568 T3

Se añadió a una solución de m-anisidina (300 g, 2,44 mol) y benzoilacetato de etilo (234 g, 1,22 mol) en tolueno (2,0 l), HCl (4,0 N en dioxano, 12,2 ml, 48,8 mmol). Se sometió a reflujo la solución resultante durante 6,5 horas usando un equipo Dean-Stark (se recogió aproximadamente 56 ml de solución acuosa). Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se repartió múltiples veces con HCl acuoso (10%, 3 x 500 ml), NaOH acuoso (1,0 N, 2 x 200 ml), agua (3 x 200 ml), y se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró a vacío dando un residuo aceitoso (329,5 g). Se calentó el producto bruto en un baño de aceite (280°C) durante 80°C usando un equipo Dean-Stark (se recogió aproximadamente 85 ml de líquido). Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se trituró el residuo sólido con CH₂Cl₂ (400 ml), se filtró la suspensión resultante, y se lavó la torta del filtro con más CH₂Cl₂ (2 x 150 ml). Se secó a vacío el sólido resultante (50°C; 1 mm de Hg; 1 día) dando 4-hidroxi-7-metoxi-2-fenilquinolina analíticamente puro como un sólido pardo claro (60,7 g, 20% en total). RMN ¹H δ (DMSO): 3,86 (s, 3H), 6,26 (s, 1H), 6,94 (dd, J=9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H), 7,80-7,84 (m, 2H), 8,00 (d, J=9,0 Hz, 1H), 11,54 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ : 55,38, 99,69, 107,07, 113,18, 119,22, 126,52, 127,17, 128,97, 130,34, 134,17, 142,27, 149,53, 161,92, 176,48. CL-EM (tiempo de retención: 1,26, procedimiento D), EM m/z 252 (M⁺+1).

15 Etapa 1b

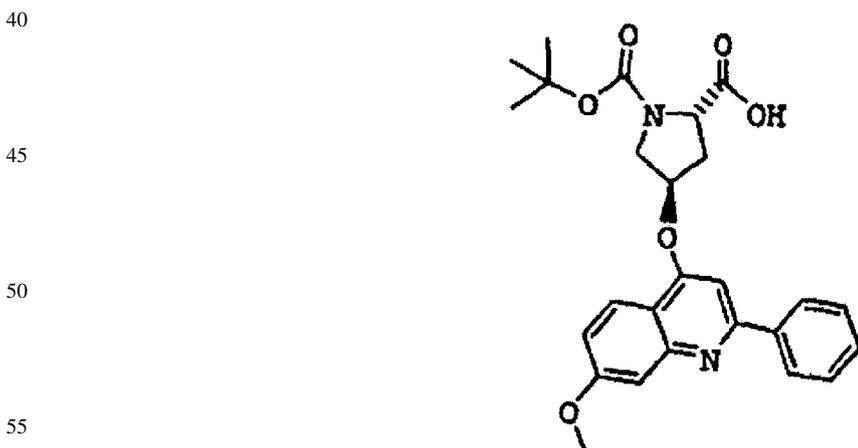
Preparación de 4-cloro-7-metoxi-2-fenilquinolina, mostrada a continuación



Se suspendió el producto de la etapa 1a (21,7 g, 86,4 mol) en POCl₃ (240 ml). Se sometió a reflujo durante 2 horas. Tras eliminación del POCl₃ a vacío, se repartió el residuo entre EtOAc (1 l) y NaOH acuoso frío (generado a partir de 200 ml de NaOH 1,0 N y 20 ml de NaOH 10,0 N) y se agitó durante 15 min. Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío para dar 4-cloro-2-fenil-7-metoxiquinolina (21,0 g, 90%) como un sólido pardo claro. RMN ¹H δ (DMSO-d₆): 3,97 (s, 3H), 7,36 (dd, J=9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 8,08 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,26-8,30 (m, 2H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ : 55,72, 108,00, 116,51, 119,52, 120,48, 124,74, 127,26, 128,81, 130,00, 137,58, 141,98, 150,20, 156,65, 161,30. CL-EM (tiempo de retención: 1,547 procedimiento D), EM m/z 270 (M⁺+1).

35 Etapa 1c

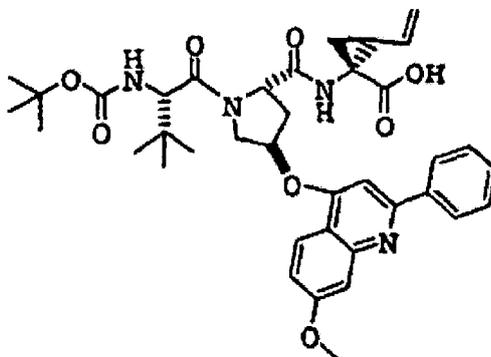
Preparación de Boc-(4R)-(2-fenil-7-metoxi-quinolin-4-oxo)-S-prolina, mostrada a continuación



Se añadió a una suspensión de Boc-4R-hidroxi-prolina (16,44 g, 71,1 mmol) en DMSO (250 ml), t-BuOK (19,93 g, 177,6 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla generada durante 1,5 horas y luego se añadió el producto de la etapa 1b (21,02 g, 77,9 mmol) en tres porciones durante 1 hora. Se agitó la reacción durante un día, se vertió la mezcla de reacción en agua fría (1,5 l) y se lavó con Et₂O (4 x 200 ml). Se acidificó la solución acuosa hasta pH 4,6, se filtró obteniendo un sólido blanco, y se secó a vacío dando el producto, Boc (4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)prolina (32,5 g, 98%). RMN ¹H δ (DMSO-d₆): 1,32 1,35 (dos s (rotámeros) 9H), 2,30 - 2,42 (m, 1H), 2,62 - 2,73 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,33-4,40 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 7,15 (dd, J=9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 4H), 7,94-7,99 (m, 1H), 8,25-8,28 (2s, 2H), 12,53 (sa, 1H); CL-EM (tiempo de retención: 1,40, procedimiento D), EM m/z 465 (M⁺+1).

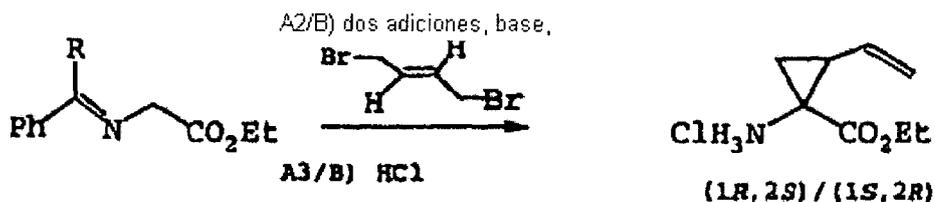
Ejemplo 2

Se preparó como se describe en las etapas 2a-e el isómero (1R,2S) P1 del ácido 1-[[1-2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetilbutiril]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-2-carbonil]amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico, mostrado a continuación



Etapa 2a

Preparación de clorhidrato de éster etílico del ácido (1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico mostrado a continuación



Procedimiento A: R=H (de la etapa A1)
Procedimiento B: R=Ph (Aldrich)

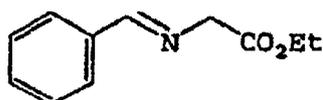
Etapa 2a (preparación general)
del procedimiento A (etapas A1-A3) o
Procedimiento B (procedimiento en una vez)



Se preparó el compuesto citado mediante alguno de los siguientes procedimientos A y B.

Procedimiento A

A.1) Preparación de N-bencilimina de éster glicetílico, mostrado a continuación



Se suspendió clorhidrato de éster glicetílico (303,8 g, 2,16 mol) en terc-butilmetiléter (1,6 l). Se añadieron benzaldehído (231 g, 2,16 mol) y sulfato de sodio anhidro (154,6 g, 1,09 mol) y se enfrió la mezcla a 0°C usando un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota trietilamina (455 ml, 3,26 mol) durante 30 minutos y se agitó la mezcla durante 48 horas a temperatura ambiente. Se interrumpió luego la reacción mediante adición de agua enfriada con hielo (1 l) y se separó la capa orgánica. Se extrajo la fase acuosa con terc-butilmetiléter (0,5 l) y se lavaron las fases orgánicas reunidas con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado (1 l) y salmuera (1 l). Se secó la solución sobre MgSO₄, se concentró a vacío dando 392,4 g del producto N-bencilimina como un aceite amarillo espeso que se usó directamente en la siguiente etapa RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3H), 4,24 (c, J=7,1 Hz, 2H), 4,41 (d, J=1,1 Hz, 2H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,78-7,81 (m, 2H), 8,31 (s, 1H).

ES 2 315 568 T3

A.2) Preparación de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico



10 Se añadió gota a gota a una suspensión de terc-butoxido de litio (84,06 g, 1,05 mol) en tolueno seco (1,2 l), una mezcla de la N-bencilimina del éster glicinetílico (100,4 g, 0,526 mol) y trans-1,4-dibromo-2-buteno (107,0 g, 0,500 mol) en tolueno seco (0,6 l) durante 60 minutos. Tras completarse la adición, se interrumpió la mezcla roja oscura mediante adición de agua (1 l) y terc-butilmetiléter (TBME, 1 l). Se separó la fase acuosa y se extrajo una segunda vez con TBME (1 l). Se reunieron las fases orgánicas, se añadió HCl 1 N (1 l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó la fase orgánica y se extrajo con agua (0,8 l). Se reunieron luego las fases acuosas, se saturó con sal (700 g), se añadió TBME (1 l) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se basificó luego la mezcla agitada hasta pH 14 mediante adición gota a gota de NaOH 10 N, se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con TBME (2 x 500 ml). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (MgSO₄) y se concentraron hasta un volumen de 1 l. Se añadió a esta solución de amina libre, bicarbonato de di-terc-butilo (131,0 g, 0,6 mol) y se agitó la mezcla durante 4 días a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de di-terc-butilo adicional (50 g, 0,23 mol) a la reacción, se sometió la mezcla a reflujo durante 3 horas, y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se secó la mezcla de reacción sobre MgSO₄ y se concentró a vacío dando 80 g del material bruto. Se purificó este residuo mediante cromatografía ultrarrápida (2,5 kg de SiO₂, se eluyó con MeOH/CH₂Cl₂ de 1% a 2%) dando 57 g (53%) de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico como un aceite amarillo que solidifica mientras se agita en el refrigerador. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,76-1,82 (m a, 1H), 2,14 (c, J=8,6 Hz, 1H), 4,18 (c, J=7,2 Hz, 2H), 5,12 (dd, J=10,3, 1,7 Hz, 1H), 5,25 (s a, 1H), 5,29 (dd, J=17,6, 1,7 Hz, 1H), 5,77 (ddd, J=17,6, 10,3, 8,9 Hz, 1H); EM m/z 254,16 (M⁺-1).

30 A.3 Preparación de clorhidrato de éster etílico del ácido (1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico



40 Se disolvió éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (9,39 g, 36,8 mmol) en HCl 4 N/dioxano (90 ml, 360 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción dando el clorhidrato de éster etílico del ácido (1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico en rendimiento cuantitativo (7 g, 100%). RMN ¹H (metanol-d₄) δ 1,32 (t, J=7,1 3H), 1,72 (dd, J=10,2, 6,6 Hz, 1H), 1,81 (dd, J=8,3, 6,6 Hz, 1H), 2,38 (c, J=8,3 Hz, 1H), 4,26-4,34 (m, 2H), 5,24 (dd, J=10,3, 1,3 Hz, 1H), 5,40 (d, J=17,2, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H).

45 Procedimiento B

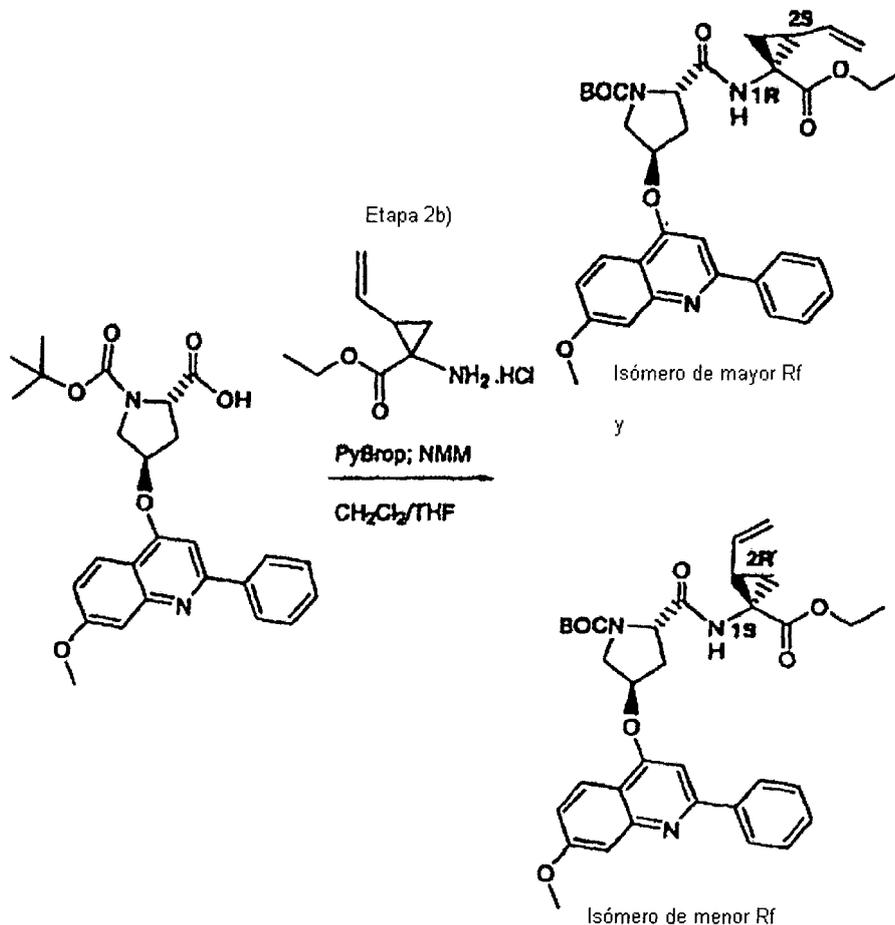


55 Se añadió a una solución de terc-butoxido de potasio (11,55 g, 102,9 mmol) en THF (450 ml) a -78°C la N,N-dibencilimina de éster glicinetílico disponible comercialmente (25,0 g, 29,53 mmol) en THF (112 ml). Se calentó la reacción a 0°C, se agitó durante 40 minutos y se enfrió de nuevo hasta -78°C. Se añadió a esta solución trans-1,4-dibromo-2-buteno (20,0 g, 93,50 mmol), se agitó la mezcla durante 1 hora a 0°C, y se volvió a enfriar a -78°C. Se añadió terc-butoxido de potasio (11,55 g, 102,9 mmol), se calentó inmediatamente la mezcla hasta 0°C, y se agitó una hora más antes de concentrarse a vacío. Se recogió el producto bruto en Et₂O (530 ml), se añadió solución de HCl 1 N ac. (106 ml, 106 mmol) y se agitó la mezcla bifásica resultante durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con Et₂O (2 veces) y se basificó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se extrajo la amina deseada con Et₂O (3 veces) y se lavó el extracto reunido con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío obteniendo la amina libre. Se trató este material con una solución de HCl 4 N en dioxano (100 ml, 400 mmol) y se concentró dando clorhidrato de éster etílico del ácido (1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico como un semisólido pardo (5,3 g, 34% de rendimiento) idéntico al material obtenido del procedimiento A, excepto por la presencia de una pequeña impureza aromática no identificada (8%).

ES 2 315 568 T3

Etapa 2b

Preparación del isómero (1R,2S) P1 de éster terc-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamil-4-(7-metoxil-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxílico o designación alternativa éster terc-butílico del ácido 2(S)-(1(R)-etoxicarbonil-2(S)-vinilciclopropilcarbamoil)-4(R)-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico, mostrado a continuación

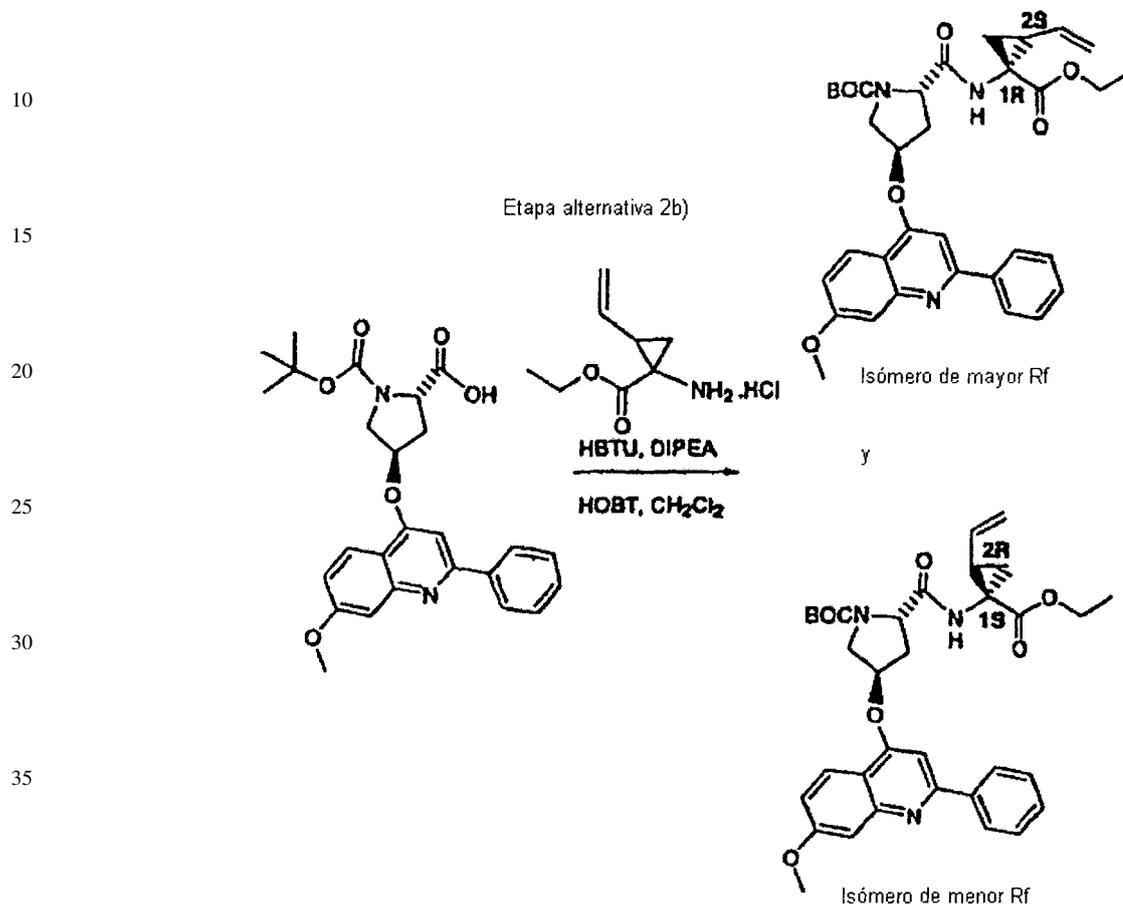


Se añadió a una solución de Boc-4(R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)prolina de la etapa 1c (11,0 g, 23,7 mmol), sal clorhidrato de una mezcla racémica de diastereómeros derivados de (1R,2S) y (1S,2R) P1 de la etapa 2a, (5,40 g, 28,2 mol), NMM (20,8 ml, 18,9 mmol) en 500 ml de CH₂Cl₂/THF al 50%, el reactivo de acoplamiento ByBrop o hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio (16,0 g, 34,3 mmol) en tres porciones en 10 min a 0°C. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante un día y luego se lavó con tampón a pH 4,0 (4 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ acuosa saturada (100 ml), se extrajo las aguas de lavado acuosas con acetato de etilo (150 ml) y se lavó nuevamente la capa orgánica con tampón a pH 4,0 (50 ml), y NaHCO₃ acuosa saturada (50 ml). Se secó la solución orgánica (MgSO₄), se concentró y se purificó usando una columna 65M de Biotage (eluyendo con BtOAc/hexanos al 50%) dando aproximadamente 7,5 g de una mezcla 1:1 de isómeros (1R,2S) y (1S,2R) P1 de éster terc-butílico del ácido 2-(1-(etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxílico (50% en total) o de forma alternativa elución en una columna 65M de Biotage usando un gradiente lento de 15% a 60% de EtOAc en hexanos dando 3,54 g (25%) de isómero (1R,2S) P1 eluído con Rf elevado, y 3,54 g (25%) del isómero (1S,2R) P1 eluído con bajo Rf.

Datos para el isómero (1R,2S) P1: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,21 (t, J=7 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,57 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,05-2,19 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,71-3,98 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,04-4,24 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,13 (d, J=10, 1H), 5,22-5,40 (m, 1H), 5,29 (d, J=17 Hz, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H), 7,02 (sa, 1H), 7,09 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,41-7,52 (m, 4H), 8,95 (d, J=9 Hz, 1H), 8,03, 8,05 (2s, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 14,22, 22,83, 28,25, 33,14, 33,58, 39,92, 51,84, 55,47, 58,32, 61,30, 75,86, 81,27, 98,14, 107,42, 115,00, 117,84, 118,27, 122,63, 123,03, 127,50, 128,72, 129,26, 133,39, 140,06, 151,23, 159,16, 160,34, 161,35, 169,78, 171,68. CL-EM (tiempo de retención: 1,62, procedimiento D), EM m/z 602 (M⁺+1).

ES 2 315 568 T3

Datos para el isómero (1S,2R) P1: RMN ¹H δ 1,25 (t, J=7 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,46-1,52 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,05-4,17 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,15 (d, J=10,8, 1H), 5,33 (d, J=17 Hz, 1H), 5,30-5,43 (m, 1H), 5,72-5,85 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,13 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,46-7,60 (m, 4H), 7,98 (d, J=9, 1H), 8,06-8,10 (m, 2H). CL-EM (tiempo de retención: 1,66, procedimiento D), EM m/z 602 (M⁺+1).



Etapa alternativa 2b

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 2(S)-(1R)-etoxicarbonil-2(S)-vinilciclopropilcarbamoil)-4(R)-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico, mostrado a continuación

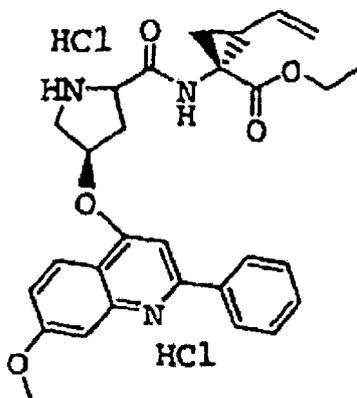
Se combinó el producto de la etapa 2a, clorhidrato de éster etílico del ácido (1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (7,5 g, 39,1 mmol) con diisopropiletilamina (32,5 ml, 186 mmol) en diclorometano (150 ml). Se añadió a la mezcla resultante HOBT hidratado (6,86 g, 44,7 mmol) y el producto de la etapa 1c, Boc-4(R)-(2-fenil-7-metoxiquinolona-4-oxo)prolina (17,3 g, 37,3 mmol), seguido de adición de HBTU (16,96 g, 44,7 mmol). Tuvo lugar inmediatamente una ligera exotermia, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró luego la mezcla a vacío y se redisolvió en acetato de etilo (600 ml). Se lavó la solución con agua (2 x 200 ml), luego con bicarbonato de sodio acuoso al 10% (2 x 200 ml), luego con agua (150 ml) y finalmente con salmuera (150 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró el filtrado a vacío hasta un sólido vítreo beige. Se llevó a cabo la purificación en múltiples lotes (7 g cada vez) mediante cromatografía ultrarrápida en un cartucho Flash 75M de Biotage (66% de hexanos/acetato de etilo) dando el isómero (1R,2S) de vinil Acca P1 de éster etílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico como el isómero eluido inicialmente (9,86 g en total, 44,0% de rendimiento), seguido de elución del isómero (1S,2R) vinil Acca P1 de éster etílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico como el isómero eluido en segundo lugar (10,43 g en total, 46,5% de rendimiento). Se recuperaron un total de 1,97 g de fracciones mixtas dando una conversión total del 99,3% de los dos diastereómeros.

Isómero (1R,2S) - RMN ¹H (metanol-d₄) δ 81,23 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,4 (s, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,73 (dd, J=7,9, 1,5 Hz, 0,4H), 1,79 (dd, J=7,8, 2,4 Hz, 0,6 H), 2,21 (c, J=8,2 Hz, 1H), 2,44-2,49 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 0,4H), 2,73-2,78 (m, 0,6H), 3,93-3,95 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,10-4,17 (m, 2H), 4,44 (c, J=7,8 Hz, 1H), 5,13 (d, J=10,7, 1H), 5,31 (d, J=17,7 Hz, 0,4H), 5,32 (d, J=17,4 Hz, 1H), 5,49 (sa, 1H), 5,66-5,82 (m, 1H), 7,16 (dd, J=9,2-2,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,42 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 8,02-8,05 (m, 3H). EM m/z 602 (M⁺+1).

ES 2 315 568 T3

Etapa 2c

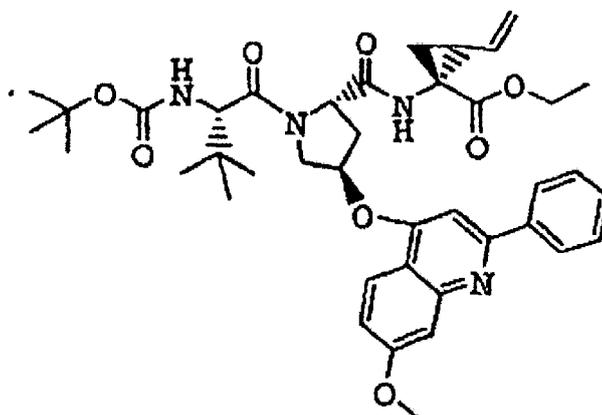
Preparación del diastereómero (1R,2S) P1 de diclorhidrato de éster etílico del ácido 1-[[4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidín-2-carbonil]-1-amino]-2-vinilciclopropanocarboxílico, mostrado a continuación



Se disolvió el producto de la etapa 2b (5,88 g, 9,77 mmol), el isómero (1R,2S) vinil Acca P1 de éster terc-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidín-1-carboxílico en HCl/dioxano (4,0 M, 200 ml) y se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción dando el producto del título. RMN ¹H (metanol-d₄) δ 1,24 (t, J=7 Hz, 3H), 1,50 (dd, J=10,5 Hz, 1H), 1,78 (dd, J=8,4, 5,5 Hz, 1H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 3,05 (dd, J=14,6, 7,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,15 (c, J=7 Hz, 2H), 4,76 (dd, J=10,6, 7,3 Hz, 1H), 5,13 (dd, J=10,2, 1,8 Hz), 5,32 (dd, J=17,2 Hz), 5,70-5,83 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 7,48 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,65-7,79 (m, 5H), 8,12-8,15 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,5 Hz, 1H); RMN ¹³C (metanol-d₄) δ: 14,77, 23,23, 34,86, 37,25, 1,19, 43,90, 52,66, 60,35, 62,32, 62,83, 68,27, 12,58, 73,70, 81,20, 100,70, 102,44, 116,13, 118,67, 122,25, 126,93, 130,27, 130,94, 133,19, 134,14, 134,89, 143,79, 158,39, 166,84, 167,14, 169,57, 171,33. CL-EM (tiempo de retención: 1,55, procedimiento D), EM m/z 502 (M⁺+1).

Etapa 2d

Preparación del isómero (1R,2S) P1 del éster etílico del ácido 1-[[1-2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butiril]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)p-pirrolidín-2-carbonil]amino]-2-vinilciclopropanocarboxílico, mostrado a continuación



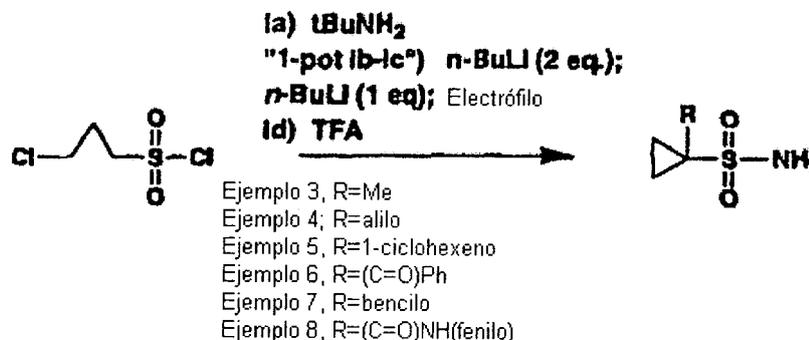
Se añadió HATU (1,55 g, 4,08 mmol) a 0°C a una suspensión del producto de la etapa 2c, el isómero (1R,2S) vinil Acca P1 del éster etílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)pirrolidín-1-carboxílico (1,95 g; 3,4 mmol), N-BOC-L-terc-leucina (0,94 g, 4,08 mmol), NMM (1,87 ml, 17 mmol) en DMF (15 ml). Después de agitar durante 2 días se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (200 ml), se lavó con tampón a pH 4,0 (2 x 30 ml), NaHCO₃ acuosa saturada (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄), se purificó mediante una columna 40M de Biotage (eluida con 15% a 60% de EtOAc en hexanos) dando el producto del título como un sólido blanco (2,21, 90%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,05 (s, 9H), 1,20 (t, J=7 Hz, 3H), 1,38-1,43 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,80-1,85 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 1H), 3,90-4,01 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,12 (c, J=7 Hz, 2H), 4,36 (d, J=10 Hz, 1H), 4,45 (d, J=12 Hz, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 5,21-5,34 (m, 2H), 5,69-5,81 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,42-7,54 (m, 5H), 8,01-8,05 (m, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 14,30, 22,85, 26,40, 28,25, 32,20, 34,09, 35-39, 39,97, 53,86, 55,47, 58,28, 58,86, 61,29, 75,94, 79,86, 97,98, 107,43, 115,06, 117,98, 118,38, 123,03, 127,52, 128,76, 129,24, 133,40, 140,26, 151,44, 155,74, 159,16, 160,09, 161,32, 169,55, 170,64, 172,63. CL-EM (tiempo de retención: 1,85, procedimiento D), EM m/z 715 (M⁺+1).

ES 2 315 568 T3

Etapa 2e

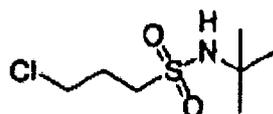
Preparación del producto del título, ejemplo 2, el isómero (1R,2S) P1 del ácido 1-[[1-2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetilbutiril]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-2-carbonil]-amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico

Se añadió LiOH (1,32 g, 55,2 mmol) a una suspensión del producto de la etapa 2d, el isómero (1R,2S) P1 del éster etílico del ácido 1-[[1-2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetilbutiril]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-2-carbonil]amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico (2,63 g, 3,68 mmol) en THF (150 ml), CH₃OH (80 ml) y H₂O (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante dos días, se acidificó hasta pH neutro, y se concentró a vacío hasta que sólo quedaba la capa acuosa. Se acidificó el residuo acuoso resultante hasta pH 3,0 mediante adición de HCl acuoso 1,0 N, y se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Se lavó el disolvente orgánico reunido con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío dando el producto del título, ejemplo 2, el isómero (1R,2S) P1 del ácido 1-[[1-2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetilbutiril]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-2-carbonil]amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico como un sólido blanco (2,41 g, 96%). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 1,01 (dos s (rotámeros), 9H), 1,40, 1,42 (dos s (rotámeros) 9H), 1,35-1,47 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 2,45-2,52 (m, 1H), 2,64-2,78 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,96-4,12 (m, 1H), 4,34 (d, J=10 Hz, 1H), 4,52 (d, J=11 Hz, 1H), 4,58-4,64 (m, 1H), 5,10 (d, J=12 Hz, 1H), 5,24 (d, J=16 Hz, 1H), 5,34 (d, J=10 Hz, 1H), 5,68-5,86 (m, 2H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40-7,54 (m, 4H), 7,97-8,03 (m, 3H); CL-EM (tiempo de retención: 1,64, procedimiento D), EM m/z 687 (M⁺+1).



Procedimiento I (etapas a-d)

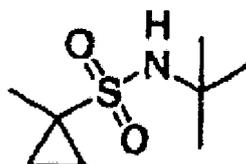
Preparación de ciclopropanosulfonamidas sustituidas en posición 1 requeridas para etapas 3e-8e de acoplamiento de N-acilsulfonamida (ejemplos 3 a 8 usados para preparar compuestos 1 a 6 respectivamente)



Etapa Ia

N-terc-butil-(3-cloro)propilsulfonamida

Etapa Ia) Se disolvió una solución pura de terc-butilamina (315,3 ml, 3,0 mol) en THF (2,5 l), se enfrió hasta -20°C, y se añadió lentamente cloruro de 3-cloropropanosulfonylo (182,4 ml, 1,5 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (2,0 l). Se lavó la solución resultante con HCl 1 N (1,0 l), agua (1,0 l), salmuera (1,0 l) y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró y se concentró a vacío dando un sólido ligeramente amarillo que se cristalizó en hexano dando el producto como un sólido blanco (316,0 g, 99%); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 2,30-2,27 (m, 2H), 3,22 (t, J=7,35 Hz, 2H), 3,68 (t, J=6,2 Hz, 2H), 4,35 (s a, 1H).



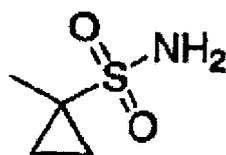
ES 2 315 568 T3

Etapas 3Ib a 3Ic

Preparación de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida

5 Etapas 3Ib a 3Ic) Se disolvió una solución de N-terc-butil-(3-cloro)propilsulfonamida (4,3 g, 20 mmol) en THP seco (100 ml) y se enfrió hasta -78°C . Se añadió a esta solución n-BuLi (17,6 ml, 44 mmol, 2,5 M en hexano) lentamente. Se retiró el baño de hielo seco y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante un periodo de 1,5 horas. Se enfrió luego esta mezcla hasta -78°C , y se añadió una solución de n-BuLi (20 mmol, 8 ml, 2,5 M en hexano). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se enfrió de nuevo a -78°C durante un periodo de 2 horas y se añadió una solución pura de yoduro de metilo (5,68 g, 40 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción durante la noche, se interrumpió con NH_4Cl (100 ml) a temperatura ambiente. Se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando un aceite amarillo que cristalizó en hexano dando el producto como un sólido ligeramente amarillo (3,1 g, 81%); RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,79 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,52 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 4,10 (s a, 1H).

15



20

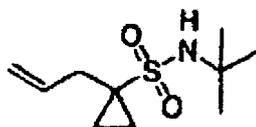
Etapas 3Id

25

Preparación del ejemplo 3, 1-metilciclopropilsulfonamida

Etapas 3Id) Se disolvió una solución de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida (1,91 g, 10 mmol) en TFA (30 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a vacío dando un aceite amarillo que cristalizó en EtOAc/hexano (1:4, 40 ml) dando el ejemplo 3, 1-metilciclopropilsulfonamida, como un sólido blanco (1,25 g, 96%); RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,84 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 4,65 (s a, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: C, 35,54; H, 6,71; N, 10,36. Encontrado: C, 35,67; H, 6,80; N, 10,40.

30



35

Etapas 4Id-4Ic

Preparación de N-terc-butil-(1-alil)ciclopropilsulfonamida

Etapas 4Ib-4Ic) Se obtuvo este compuesto, N-terc-butil-(1-alil)ciclopropilsulfonamida con rendimiento del 97% de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida excepto por el uso de 1,25 equivalentes de bromuro de alilo como electrófilo. Se llevó el compuesto directamente a la siguiente reacción sin purificación. RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,83 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 2,64 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 4,25 (s a, 1H), 5,07-5,10 (m, 2H), 6,70-6,85 (m, 1H).

50



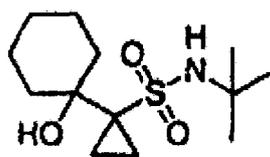
55

Etapas 4Id

Preparación del ejemplo 4, 1-alilciclopropilsulfonamida

60 Etapas 4Id) Se obtuvo este compuesto, ejemplo 4, 1-alilciclopropilsulfonamida, con rendimiento del 40% a partir de N-terc-butil-(1-alil)ciclopropilsulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna en SiO_2 usando MeOH al 2% en CH_2Cl_2 como el eluyente: RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,88 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 2,66 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,16 (m, 2H), 5,82 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 11,2, 35,6, 40,7, 119,0, 136,6.

65



5

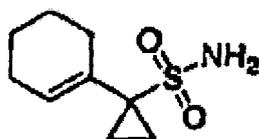
Etapas 5Ib-5Ic

10

Preparación de N-terc-butil[1-(1-hidroxi)ciclohexil]-ciclopropilsulfonamida

Etapas 5Ib-5Ic) Se obtuvo este compuesto con rendimiento del 84% usando el procedimiento descrito para la síntesis de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida excepto por el uso de 1,30 equivalente de ciclohexanona, seguido de recristalización en la mínima cantidad de EtOAc al 20% en hexano: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,05 (m, 4H), 1,26 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,57-1,59 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,87 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H).

15



20

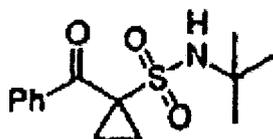
Etapas 5Id

25

Preparación del ejemplo 5, 1-(1-ciclohexenil)ciclopropilsulfonamida

Etapas 5Id) Se obtuvo este compuesto, 1-(1-ciclohexenil)ciclopropilsulfonamida, con rendimiento del 85% a partir de N-terc-butil-[1-(1-hidroxyciclohexil)ciclopropilsulfonamida usando el procedimiento descrito para la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida, seguido de la recristalización en la cantidad mínima de EtOAc y hexano: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,82 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 6,46 (s, 2H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 11,6, 21,5, 22,3, 25,0, 27,2, 46,9, 131,6, 132,2; LR-EM (ESI): 200 (M⁺-1) .

35



40

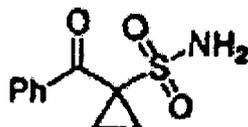
Etapas 6Ib-6Ic

Preparación de N-terc-butil-(1-benzoil)ciclopropilsulfonamida

45

Etapas 6Ib-6Ic) Se obtuvo este compuesto con rendimiento del 66% usando el procedimiento descrito para la síntesis de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida excepto por el uso de 1,2 equivalentes de benzoato de metilo como el electrófilo. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna en SiO₂ usando de 30% a 100% de CH₂Cl₂ en hexano: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H), 1,52 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 4,16 (s a, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,05 (d, J=8,5 Hz, 2H).

50



55

Etapas 6Id

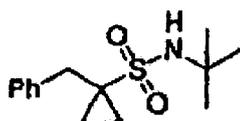
60

Preparación del ejemplo 6, 1-benzoilciclo-propilsulfonamida

Etapas 6Id) Se obtuvo este compuesto, ejemplo 6, 1-benzoilciclo-propilsulfonamida, con rendimiento del 87% a partir de terc-butil(1-benzoil)ciclopropil-sulfonamida usando el procedimiento descrito para la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida, seguido de recristalización en la mínima cantidad de EtOAc en hexano: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,39 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,53 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,65 (t, J=7,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,2 Hz, 2H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 12,3, 48,4, 128,1, 130,0, 133,4, 135,3, 192,0.

65

ES 2 315 568 T3



5

Etapas 7Ib-7Ic

10 *Preparación de N-terc-butyl-(1-bencil)ciclopropilsulfonamida*

Etapas 7Ib-7Ic) Se obtuvo este compuesto con rendimiento del 60% usando el procedimiento descrito para la síntesis de N-terc-butyl-(1-metil)ciclopropilsulfonamida excepto por el uso de 1,05 equivalentes de bromuro de bencilo, seguido de trituración con EtOAc al 10% en hexano: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,92 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 3,25 (s, 2H), 4,62 (s a, 1H), 7,29-7,36 (m, 5H).

15



20

Etapas 7Id

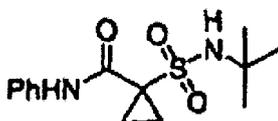
25

Preparación del ejemplo 7, 1-bencilciclo-propilsulfonamida

Etapas 7Id) Se obtuvo este compuesto, ejemplo 7, 1-bencilciclo-propilsulfonamida, con rendimiento del 66% a partir de N-terc-butyl-(1-bencil)ciclopropilsulfonamida usando el procedimiento descrito para la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida, seguido de recristalización en la mínima cantidad de EtOAc al 10% en hexano; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,90 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,34 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 11,1, 36,8, 41,9, 127,4, 128,8, 129,9, 136,5.

30

35



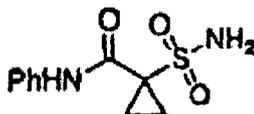
40

Etapas 8Ib-8Ic

Preparación de N-terc-butyl-(1-fenilaminocarboxi)-ciclopropilsulfonamida

Etapas 8Ib-8Ic) Se obtuvo este compuesto con rendimiento del 42% usando el procedimiento descrito para la síntesis de N-terc-butyl-(1-metil)ciclopropilsulfonamida usando 1 equivalente de fenilisocianato, seguido de recristalización en la mínima cantidad de EtOAc en hexano. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 1,67-1,71 (m, 4H), 4,30 (s a, 1H), 7,10 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,53 (t, J=7,5 Hz, 2H).

50



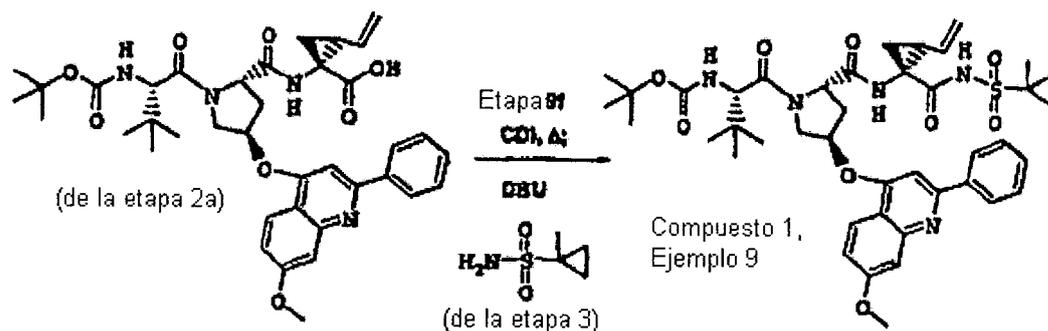
55

Etapas 8Id

60 *Preparación del ejemplo 8, 1-(fenilaminocarboxi)ciclopropilsulfonamida*

Etapas 8Id) Se obtuvo este compuesto, ejemplo 8, 1-(fenilaminocarboxi)ciclopropilsulfonamida, con rendimiento del 75% a partir de N-terc-butyl-(1-fenilaminocarboxi)ciclopropilsulfonamida usando el procedimiento descrito para la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida, seguido de recristalización en la mínima cantidad de EtOAc en hexano. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,70 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,16 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,53 (t, J=8,2 Hz, 2H), 9,25 (s, 1H).

65

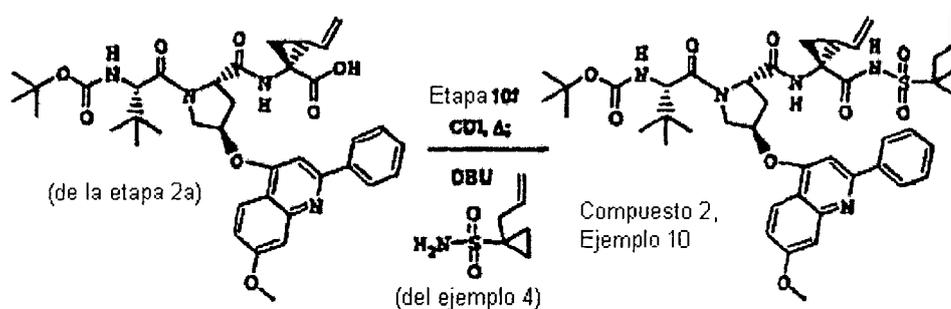


15 Compuesto 1, ejemplo 9

20 *Compuesto 1, ejemplo 9, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂(1-metilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 1, el isómero (1R,2S) P1 de éster terc-butílico del ácido (1-[4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-metilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}carbámico, mostrado más abajo, se preparó de la siguiente manera*

25 Etapa 9f) Se sometió a reflujo una solución de CDI (0,068 g, 0,43 mmol) y el producto de la etapa 2e (0,250 g, 0,364 mmol) en THF (5 ml) durante 60 minutos y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Un total de 0,069 g (0,51 mmol) de 1-metilciclopropanosulfonamida (preparada de acuerdo con el ejemplo 3), seguida de la adición de una solución de DBU puro (0,078 ml, 0,51 mmol). Se agitó la reacción durante 18 horas, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con tampón a pH 4,0 (3 x 10 ml), se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó sobre tres placas de TLC preparativas 1000 δ M de Analtech (20x40 cm), eluyendo secuencialmente con 1% a 4% de MeOH en CH₂Cl₂ dando el ejemplo 9, compuesto 1 (0,1374 g, 47%): RMN ¹H (metanol-d₄, 300 MHz) δ 0,70-0,80 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 1,24-1,29 (m, 11H), 1,43-1,47 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,77-1,89 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,04-4,16 (m, 1H), 4,22-4,28 (m, 1H), 4,49-4,64 (m, 3H), 5,00-5,08 (m, 1H), 5,23 (d, J=17 Hz, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,73-5,93 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 8,03-8,12 (m, 3H). CL-EM (tiempo de retención: 1,59, procedimiento D), EM m/z 804 (M⁺+1).

35



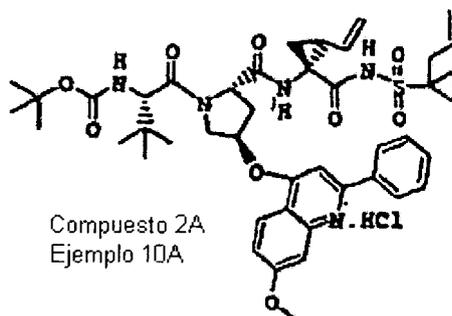
50

Compuesto 2, ejemplo 10

55 *Compuesto 2, ejemplo 10, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂(1-alilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 2, el isómero (1R,2S) P1 de éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-alilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}carbámico*

60 Etapa 10f) Se preparó este compuesto con rendimiento del 83% a partir del producto de ácido tripeptídico de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 9, excepto en el uso de 1-alilciclopropanosulfonamida (preparada en el ejemplo 4) en lugar de 1-metilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (metanol-d₄) δ 0,80-0,82 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 1,26-1,28 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,38 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,90-2,07 (m, 1H), 2,38-2,52 (m, 1H), 2,56-2,65 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,96-4,13 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,43 (d, J=11,6 Hz), 4,56 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 2H), 5,07-5,15 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 5,54-5,91 (m, 3H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,93-8,00 (m, 3H). HREM m/z (M+H)⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₅SO₉: 830,3799 encontrado: 830,3812, CL-EM (tiempo de retención: 1,68, procedimiento 1), EM m/z 830 (M⁺+1).

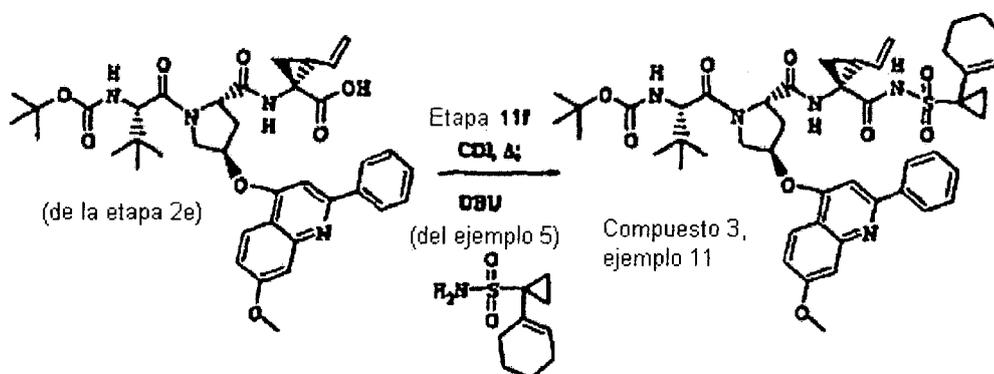
65



15 Compuesto 2A, ejemplo 10A

Compuesto 2, ejemplo 11, sal clorhidrato de BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂(1-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 2A, el isómero (1R,2S) P1 de clorhidrato de éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-alilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}carbámico

Sal clorhidrato del producto de la etapa 10f) Se preparó este compuesto en rendimiento cuantitativo a partir del compuesto 2 (ejemplo 10) disolviendo en CH₂Cl₂ (50 mg/ml), enfriando hasta -78°C, añadiendo 5 equivalentes molares de HCl/dioxano 4 N y luego concentrando inmediatamente a vacío. RMN ¹H (metanol-d₄) δ 0,83-0,98 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 1,19 (s, 9H), 1,36-1,60 (m, 3H), 1,81-1,88 (m, 1H), 2,22-2,35 (m, 1H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,59-2,70 (m, 2H), 2,74-2,84 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,08-4,16 (m, 2H), 4,61-4,69 (m, 2H), 5,16-5,18 (m, 3H), 5,28-5,37 (m, 1H), 5,63-5,80 (m, 2H), 5,82-5,89 (m, 1H), 7,38 (d, J=9,5, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 8,08-8,11 (m, 2H), 8,34 (d, J=9,5 Hz, 1H). HREM m/z (M+H)⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₅SO₉: 830,3799 encontrado: 830,3812, CL-EM (tiempo de retención: 1,68, procedimiento D con cambio de tiempo de retención de 2 a 3 minutos), EM m/z 830 (M⁺+1).

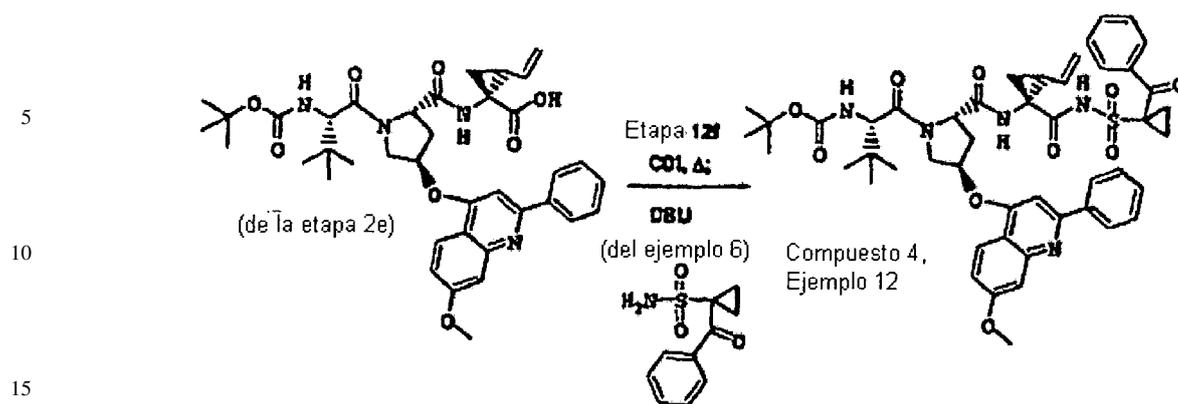


50 Compuesto 3, ejemplo 11

Compuesto 3, ejemplo 11, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂(1-ciclohex-1-enil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 1, el isómero (1R,2S) P1 de éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-ciclohex-1-enilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}carbámico

Etapa 11f) Se preparó este compuesto con rendimiento del 74% a partir del producto de ácido tripeptídico de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 9 excepto que se usó 1-(1-ciclohexenil)ciclopropilsulfonamida (preparada en el ejemplo 5) en lugar de 1-metilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 0,70-1,10 (m, 3H), 1,00 (m, 2H), 1,17-1,61 (m, 6H), 1,32 (s, 9H), 1,87-2,27 (m, 5H), 2,34-2,52 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 4,00-4,04 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,35-4,48 (m, 1H), 4,48-4,66 (m, 1H), 4,88-5,03 (m, 1H), 5,07-5,20 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,73-5,94 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,93-7,99 (m, 3H). HREM m/z (M+H)⁺ calculado para C₄₇H₆₀N₅SO₉: 870,4112 encontrado: 870,4119, CL-EM (tiempo de retención: 1,82, procedimiento I), EM m/z 870 (M⁺+1).

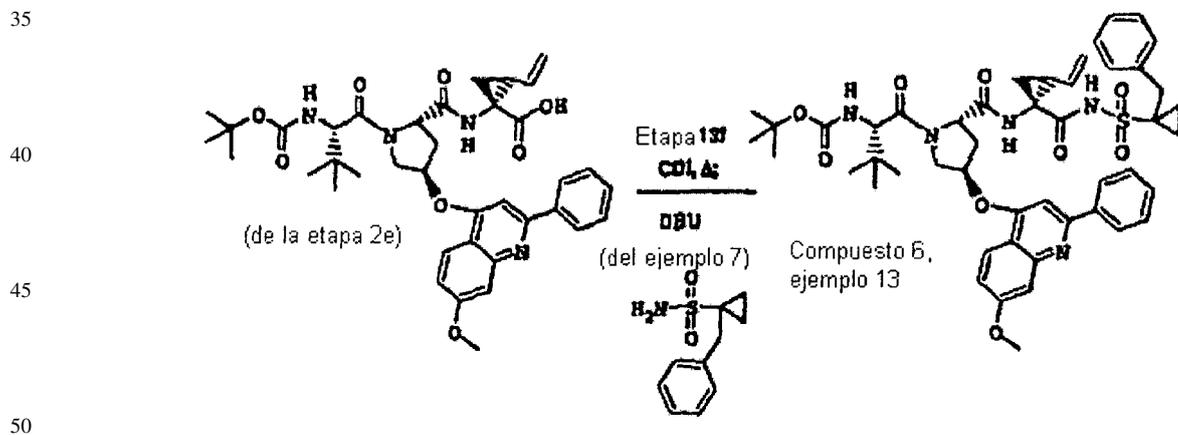
65



Compuesto 4, ejemplo 12

20 *Compuesto 4, ejemplo 12, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S*
vinil Acca)-CONBSO₂(1-benzoilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 4, el isómero (1R,2S) P1
de éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-benzoilcicloprapanosulfonil-aminocarbonil)-2-vinilciclopropilcabamoil]-
4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico

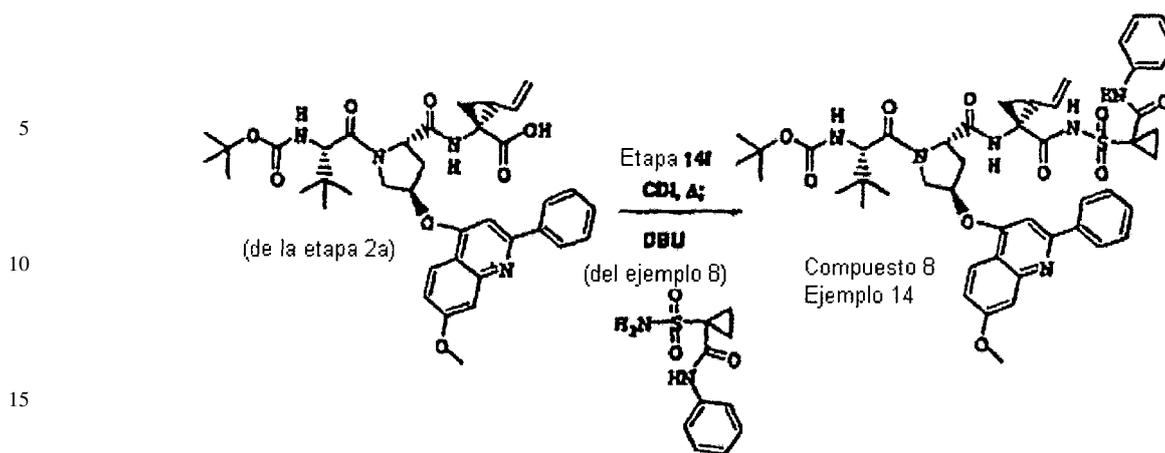
25 Etapa 12f) Se preparó este compuesto con 77% de rendimiento a partir del producto ácido tripeptídico de la etapa
 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 9 excepto en el uso de 1-benzoilciclo-propilsulfona-
 mida (preparada en el ejemplo 6) en lugar de 1-metilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 0,95
 30 (s, 9H), 1,13-1,35 (m, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,54-1,75 (m, 3H), 1,81-1,98 (m, 1H), 2,38-2,59 (m, 2H), 3,87 (s, 3H),
 3,99-4,02 (m, 1H), 4,20-4,26 (m, 1H), 4,33-4,41 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 4,77-4,90 (m, 1H), 4,99-5,11 (m, 1H),
 5,22-5,30 (m, 1H), 5,52-5,72 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,20-7,47 (m, 7H), 7,91-7,98 (m, 3H), 7,98-8,04(m, 2H).
 HREM m/z (M+H)⁺ calculado para C₄₈H₅₆N₅O₉S: 894,3748 encontrado: 894,3756, CL-EM (tiempo de retención:
 1,72, procedimiento 1), EM m/z 894 (M⁺+1).



Compuesto 5, ejemplo 13

55 *Compuesto 5, ejemplo 13, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S*
vinil Acca)-CONHSO₂(1-bencilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 5, el isómero (1R,2S) P1
de éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-bencilcicloprapanosulfonil-aminocarbonil)-2-vinilciclopropilcabamoil]-4-(7-
metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico

60 Etapa 12f) Se preparó este compuesto con 26% de rendimiento a partir del producto ácido tripeptídico de la etapa
 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 9 excepto en el uso de 1-bencilciclo-propilsulfona-
 mida (preparada en el ejemplo 7) en lugar de 1-metilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 0,80-1,42
 65 (m, 5H), 1,02 (s, 9H), 1,35 (s, 9H), 1,75-2,08 (m, 2H), 2,41-2,54 (m, 1H), 2,57-2,71 (m, 1H), 3,26-3,30 (m, 2H), 3,93
 (s, 3H), 4,03-4,18 (m, 1H), 4,45(d, J=12 Hz, H), 4,47-4,67 (m, 1H), 4,96-5,04 (m, 1H), 5,11-5,20 (m, 1H), 5,34 (m,
 1H), 5,78-6,04 (m, 1H), 6,99-7,20 (m, 6H), 7,38-7,50 (m, 5H), 7,95-8,05 (m, 3H). HREM m/z (M+H)⁺ calculado para
 C₄₈H₅₈N₅O₉S: 880,3955 encontrado: 880,3939, CL-EM (tiempo de retención: 1,78, procedimiento 1), EM m/z 880
 (M⁺+1).



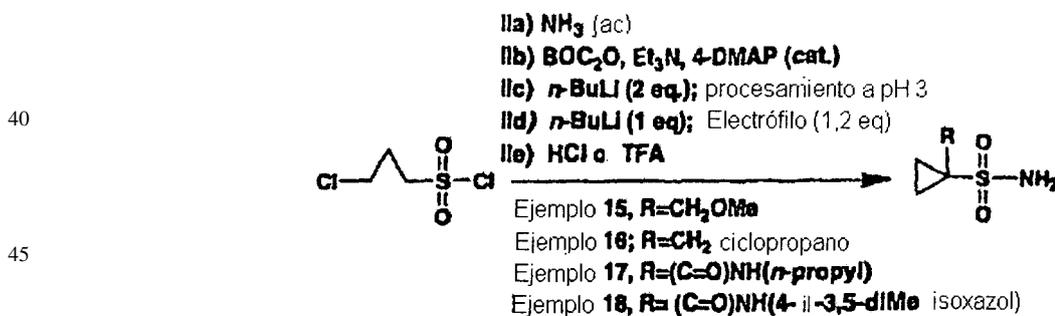
20 Compuesto 6, ejemplo 14

25 *Compuesto 6, ejemplo 14, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂(1-fenilcarbamoil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 6, el isómero (1R,2S) P1 de éster terc-butílico del ácido (1-[4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-fenilcarbamoil-cicloprapano-sul-*

30 *fonil-aminocarbonil)-2-vinilciclopropilcabamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2,2-dimetil-propil)-carbámico*

Etapa 14f) Se preparó este compuesto con 78% de rendimiento a partir del producto ácido tripeptídico de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 9 excepto en el uso de 1-fenilcarbamoilciclopropanosulfonamida (preparada en el ejemplo 8) en lugar de 1-metilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 0,97 (s, 9H), 1,19-1,40 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,61-1,74 (m, 1H), 1,89-1,94 (m, 1H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,37-4,49 (m, 1H), 4,81-4,89 (m, 1H), 5,05-5,11 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,81-5,88 (m, 1H), 6,93-7,06 (m, 3H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,43-7,56 (m, 5H), 7,92-8,06 (m, 3H). HREM m/z (M+H)⁺ calculado para C₄₈H₅₇N₆O₁₀S: 909,3857 encontrado: 909,3857. CL (tiempo de retención: 1,73, procedimiento I). LREM m/z 909 (M⁺+1).

35

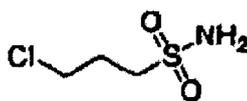


50 Procedimiento II (etapas a-e)

55 *Preparación de ciclopropanosulfonamidas sustituidas en la posición 1 requeridas para etapas de acoplamiento 15e a 18e de N-acilsulfonamida (ejemplos 15 a 18 usados para preparar los compuestos 7 a 10, respectivamente)*

55

60



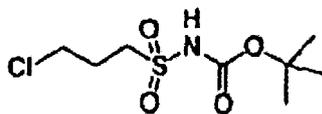
65 Etapa IIa

3-cloropropilsulfonamida

Etapa IIa) Se disolvió una solución de cloruro de 3-cloropropanosulfonylo (55 g, 310,7 mmol) en THF (200 ml) y se añadió gota a gota durante 30 minutos a una solución de NH₄OH (200 ml) enfriada hasta 0°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, y se repartió la capa acuosa múltiples veces

ES 2 315 568 T3

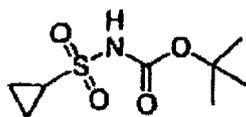
con CH_2Cl_2 (4 x 500 ml). Se lavó la capa de CH_2Cl_2 reunida con HCl 1 N (150 ml), agua (150 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. Se recristalizó el sólido bruto en la mínima cantidad de CH_2Cl_2 en hexanos dando la 3-cloropropilsulfonamida como un sólido blanco (45,3 g, 93%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,34 (m, 2H), 3,32 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,70 (t, J=6,2 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H); RMN ^{13}C (CDECl_3) δ 27,10, 42,63, 52,57



Etapa IIb

terc-butilcarbamato de 3-cloropropilsulfonilamina

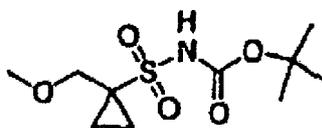
Etapa IIb) Se añadió lentamente gota a gota a una solución de 3-cloropropilsulfonamida (30,2 g, 191,5 mmol), Et_3N (30,2 ml, 217,0 mmol), y 4-DMAP (2,40 g, 19,6 mmol) en CH_2Cl_2 (350 ml) enfriada a 0°C , una solución de BOC_2O (47,2 g, 216,9 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) durante 30 minutos. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante 3 horas y se repartió con HCl 1 N (300 ml), agua (300 ml), salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío dando el producto bruto. Se trituró este material con 70 ml de CH_2Cl_2 al 5% en hexanos dando *terc-butilcarbamato de 3-cloropropilsulfonilamina* como un sólido blanquecino (47,2 g, 96%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,51 (s, 9H), 2,23 (m, 2H), 3,60 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,68 (t, J=6,21 Hz, 2H), RMN ^{13}C (CDECl_3) δ 26,50, 27,95, 42,37, 50,40, 84,76, 149,53.



Etapa IIc

Preparación de terc-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina

Etapa IIc) Se disolvió una solución *n*-BuLi (74,4 ml, 119,5 mmol, 1,6 M en hexanos) en THF seco (105 ml) y se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de argón. Se añadió a esta solución lentamente gota a gota una solución de *terc-butilcarbamato de 3-cloropropilsulfonilamina* (14 g, 54,3 mmol) en THF seco (105 ml) durante 20 a 30 minutos. Se retiró el baño de hielo seco y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. Se interrumpió la mezcla de reacción con AcOH glacial (3,4 ml), se concentró a vacío, y se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4), y se concentró a vacío dando el *terc-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina* como un sólido blanquecino ceroso (12,08 g, 100%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,10 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 2,88 (m, 1H), 7,43 (s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 6,21, 28,00, 31,13, 84,07, 149,82.



Etapa 15IId

Preparación de terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropil-sulfonilamina

Etapa 15IId) Se añadió a una solución de *terc-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina* (1,0 g, 4,5 mmol) disuelto en THF (30 ml) enfriada a -78°C , *n*-BuLi (6,4 ml, 10,2 mmol, 1,6 M en hexano) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió a esta solución una solución de clorometilmetiléter puro (0,40 ml, 5,24 mmol) y se dejó calentar la mezcla lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se ajustó el pH de la solución a 3 usando HCl acuoso 1 N y se extrajo luego con EtOAc (porciones de 4 x 50 ml). Se secaron los extractos reunidos (MgSO_4) y se concentraron dando el ejemplo 18, *terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropil-sulfonilamina*, como un sólido ceroso (1,20 g, 100%), que se llevó directamente a la siguiente reacción sin más purificación: RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,03 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 11,37, 28,29, 40,39, 58,94, 73,43, 83,61, 149,57.

ES 2 315 568 T3



5

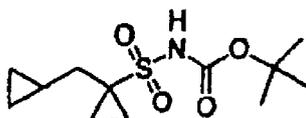
Etapa 15Iie

Preparación del ejemplo 15, 1-metoximetilciclopropilsulfonamida

10

Etapa 15Iie) Se disolvió una solución de terc-butylcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina (1,14 g, 4,30 mmol) en una solución de TFA al 50%/CH₂CL₂ (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a vacío y se sometió el residuo a cromatografía en 80 g de SiO₂ (eluyendo con 0% a 60% de EtOAc/hexanos dando el ejemplo 15, 1-metoxi-metilciclopropil-sulfonamida, como un sólido blanco (0,55 g, 77% en el total de las dos etapas): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,95 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), RMN ¹³C (CDECl₃)δ 11,17, 40,87, 59,23, 74,80; CLEM m/z 183 (M⁺+NH₄).

15



20

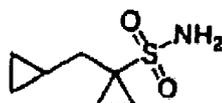
Etapa 16IId

Preparación de terc-butylcarbamato de 1-ciclopropilmetilciclopropilsulfonilamina

25

Etapa 16IId) Se obtuvo este compuesto, terc-butylcarbamato de 1-ciclopropilmetilciclo-propilsulfonilamina, con 92% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butylcarbamato de 1-metoximetilciclopropil-sulfonplamina (etapa 15IId) excepto en que se usaron 1,10 equivalentes de bromuro de ciclopropilmetilo como electrófilo. Se llevó el compuesto directamente a la siguiente reacción sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,10 (m, 2H), 0,51 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,87 (d, J=7,0 Hz, 2H).

30



35

Etapa 16Iie

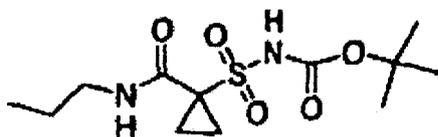
Preparación del ejemplo 16, 1-ciclopropilmetilciclopropilsulfonamida

40

Etapa 16IId) Se obtuvo este compuesto, ejemplo 16, 1-ciclopropilmetilciclopropilsulfonamida, con rendimiento del 65% a partir de terc-butylcarbamato de 1-ciclopropilmetilciclo-propilsulfonilamina (de la etapa 16IId) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-metoximetilciclopropilsulfonamida (etapa 15Iie). Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna en SiO₂ usando de 0% a 60% de EtOAc en hexanos como el eluyente: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,15 (m, 2H), 0,51 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 1,34 (m, 3H), 1,86 (d, J=7,0 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H); RMN ¹³C (CDECl₃)δ 4,65, 7,74, 11,26, 35,62, 41,21; CLEM m/z 193 (M⁺+NH₄).

45

50



55

Etapa 17IId

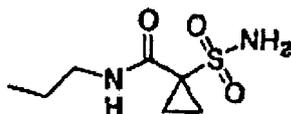
Preparación de terc-butylcarbamato de 1-propilcarbamoilciclopropanosulfonamida

60

Etapa 17IId) Se obtuvo este compuesto, terc-butylcarbamato de 1-propilcarbamoilciclopropanesulfonamida, con un rendimiento del 100% bruto de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de terc-butyl-carbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina (etapa 15IId) excepto en el uso de 1,10 equivalentes de isocianato de n-propilo como el electrófilo. Se llevó el compuesto directamente a la siguiente reacción sin purificación: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,10 (m, 2H), 0,51 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,87 (d, J=7,0 Hz, 2H).

65

ES 2 315 568 T3



5

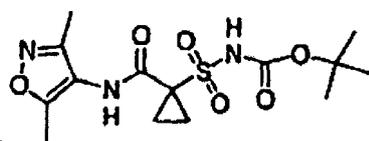
Etapa 17Ile

Preparación del ejemplo 17, 1-propilcarbamoylciclopropanosulfonamida

10

Etapa 17Ile) Se obtuvo este compuesto, ejemplo 17, 1-propilcarbamoylciclopropanosulfonamida, con un rendimiento optimizado del 50% a partir de terc-butylcarbamato de propilcarbamoylciclopropanosulfonamida (de la etapa 17IId) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-metoximetilciclopropilsulfonamida (etapa 15Ile), excepto que no se usó cromatografía cuando el material se recrystalizó en la cantidad mínima de CH₂Cl₂/hexanos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,15 (m, 2H), 0,51 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 1,34 (m, 3H), 1,86 (d, J=7,0 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 4,65, 7,74, 11,26, 35,62, 41,21; CLEM m/z 193 (M⁺+NH₄).

15



20

25

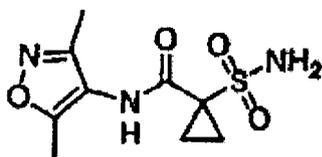
Etapa 18IId

Preparación de terc-butylcarbamato de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbamoylciclopropanosulfonamida

30

Etapa 18IId) Se obtuvo este compuesto, terc-butylcarbamato de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbamoylciclopropanosulfonamida, en un rendimiento bruto del 100% de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de terc-butylcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonamida (etapa 15IId) excepto en el uso de 1,20 equivalentes de 3,5-dimetilisoxazol-4-isocianato como el electrófilo. Se llevó el compuesto directamente a la siguiente reacción sin purificación.

35



40

45

Etapas 18Ile

Preparación del ejemplo 18, 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbamoylciclopropanosulfonamida

50

Etapa 18Ile) Se obtuvo este compuesto, ejemplo 18, 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbamoylciclopropanosulfonamida, con 50% de rendimiento (580 mg) a partir de 1,62 g (4,52 mmol) de terc-butylcarbamato de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbamoylciclopropanosulfonamida usando 30 ml (120 mmol) de HCl/dioxanos 4 N, se agita durante la noche, se concentra y somete a cromatografía sobre un columna 40M de Biotage (eluyendo con 0% a 5% de MeOH/CH₂Cl₂): RMN ¹H (metanol-d₄) δ 1,57 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); RMN ¹³C (metanol-d₄)δ 9,65, 10,94, 15,01, 46,11, 114,82, 159,45, 165,55, 168,15; CLEM m/z 260 (M⁺+NH).

55



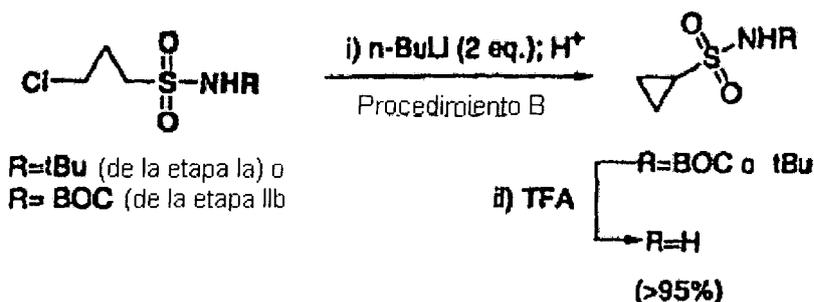
60

(Array Biopharma)

(>95%)

65

ES 2 315 568 T3



Procedimiento general para la preparación de ciclopropilsulfonamida no sustituida (procedimiento A o procedimiento B)

Procedimiento A

Se burbujeó una solución de 100 ml de THF enfriada a 0°C en amoníaco acuoso hasta que se alcanzó la saturación. Se añadió a esta solución 5 g (28,45 mmol) de cloruro de cloropropilsulfonilo (adquirido en Array Biopharma) en 50 ml de THF, se calentó la solución hasta temperatura ambiente durante la noche y se agitó un día más. Se concentró la mezcla hasta que quedó 1 a 2 ml de disolvente, se aplicó sobre 30 g de tampón de SiO₂ (eluido con 30% a 60% de EtOAc/hexanos) dando 3,45 g (100%) de ciclopropilsulfonamida como un sólido blanco.

Procedimiento B, etapa i (R=tBu)

Se disolvió una solución de n-BuLi (86,7 ml, 138,8 mmol, 1,6 M en hexano) en THF seco (120 ml) y se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota lentamente a esta solución una solución de N-terc-butil-(3-cloro)propilsulfonamida de la etapa Ia (14,5 g, 67,8 mmol) en THF seco (160 ml) durante 60 minutos. Se retiró el baño de hielo seco y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. Se interrumpió la mezcla de reacción con AcOH glacial (3,4 ml), se concentró a vacío, y se repartió entre CH₂Cl₂ (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 N acuoso (150 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando la N-terc-butil-ciclopropilsulfonamida como un sólido blanquecino ceroso (12 g, 100%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,98 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 2,45 (m, 1H), 4,45 (s a, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 6,5, 30,6, 33,5, 54,2. EM (ESI) 176 (M⁺-H).

Procedimiento B, etapa ii (R=tBu a H)

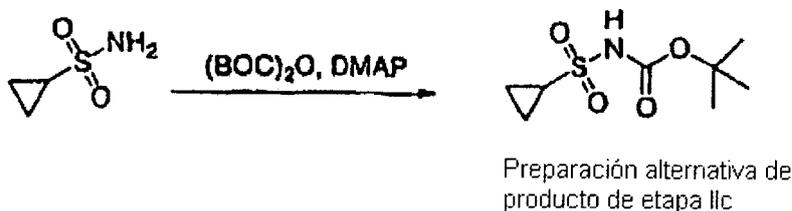
Se obtuvo de forma rutinaria un rendimiento > 95% de ciclopropilsulfonamida siguiendo el mismo procedimiento de desprotección con TFA usado en la etapa 3Id, excepto en el uso de N-terc-butilciclopropilsulfonamida en lugar de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropil-sulfonamida.

Procedimiento B, etapa i igual que etapa IIc (R=BOC)

Ya se describió en la etapa IIc (100%) la preparación de terc-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina a partir de terc-butilcarbamato de 3-cloropropilsulfonilamina.

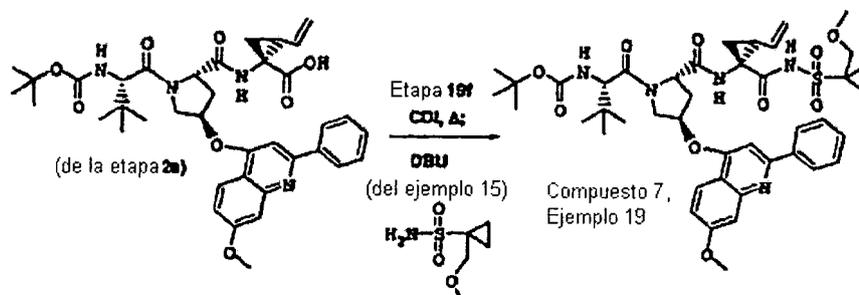
Procedimiento B, etapa ii (R=BOC a R=H)

La preparación de terc-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina. Se obtuvo de forma rutinaria un rendimiento > 95% de ciclopropilsulfonamida siguiendo el mismo procedimiento de desprotección con TFA usado en la etapa 3Id, excepto en el uso de N-terc-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina en lugar de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropil-sulfonamida. Datos para ciclopropilsulfonamida: RMN ¹H (metanol-d₃) δ 0,94-1,07 (m, 4H), 2,52-2,60 (m, 1H); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,88 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 6,70 (s a, 2H); RMN ¹³C (metanol-d₄) δ 5,92, 33,01; RMN ¹³C (DMSO-d₆) 84,85, 31,80. Análisis calculado para C₃H₇NO₂S: C, 29,74; H, 5,82; N, 11,56. Encontrado: C, 29,99; H, 5,89; N, 11,50.



Preparación alternativa del producto de la etapa IIc: terc-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina

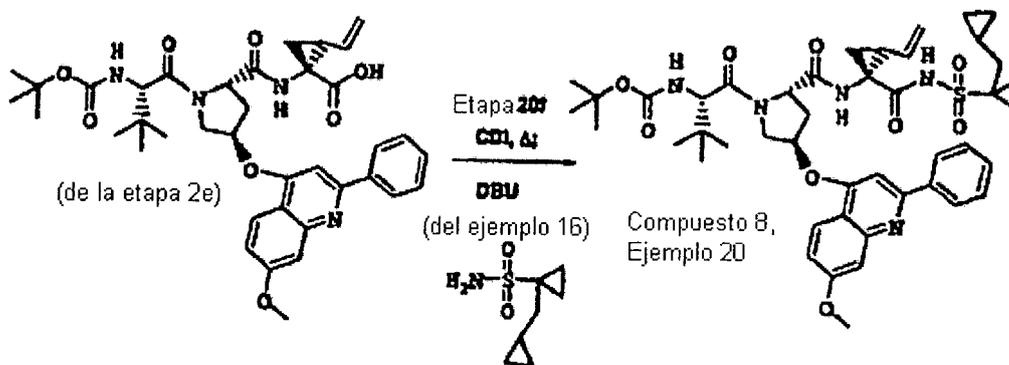
Etapa ii) Se añadió a una solución de ciclopropilsulfonamida (6,0 g, 50,0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml), BOC₂O (13,0 g, 59,0 mmol), Et₃N (7,5 ml, 74 mmol) y 4-MAP (0,30 g, 2,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (300 ml), se repartió con HCl 1 N (3 x 100 ml) se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío dando 9,3 g (85%) de terc-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina como un sólido blanco que presenta datos idénticos a su preparación en la etapa IIc.



Compuesto 7, ejemplo 19

Compuesto 7, ejemplo 19, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂(1-metoximetil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 7, el isómero (1R,2S) P1 de éster terc-butílico del ácido [1-[2-[1-(1-metoximetilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbámico

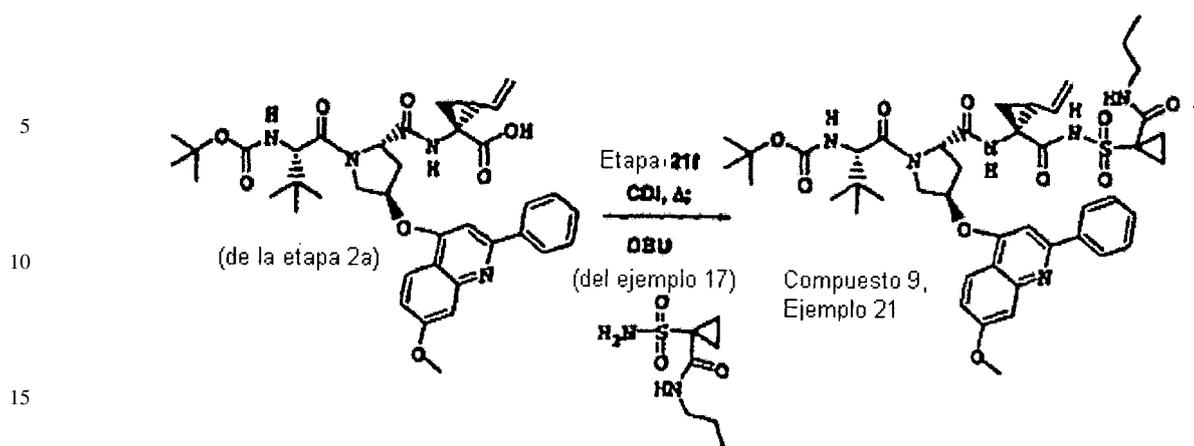
Etapa 19f) Se preparó este compuesto con 63,4% de rendimiento a partir del producto ácido tripeptídico de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 9 excepto que se usó 1-metoximetilciclopropanosulfonamida (preparada en el ejemplo 15) en lugar de 1-metilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (metanol-d₄) δ 0,94-1,11 (m, 1H), 1,05 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,38-1,66 (m, 3H), 1,78-1,87 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 1H), 2,17-2,36 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,08 (d, J=10 Hz, 1H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,52-4,57 (m, 2H), 5,09 (d, J=11 Hz, 1H), 5,22-5,31 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,71-5,86 (m, 1H), 7,07 (d, J=9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,38 (d, J=2 Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 8,04-8,12 (m, 3H). HREM m/z (M-H) calculado para C₄₃H₅₄N₅O₁₀S: 832,3591, encontrado: 832,3592. CL-EM (tiempo de retención: 1,61, procedimiento A). EM m/z 833 (M⁺+1).



Compuesto 8, ejemplo 20

Compuesto 8, ejemplo 20, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂(1-ciclopropilmetil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 8, el isómero (1R,2S) P1 de éster terc-butílico del ácido [1-[2-[1-(1-ciclopropilmetil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbámico

Etapa 20f) Se preparó este compuesto con 71% de rendimiento a partir del producto ácido tripeptídico de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 9 excepto en el uso de 1-ciclopropilmetilciclopropanosulfonamida (preparada en el ejemplo 16) en lugar de 1-metilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (metanol-d₄) δ 0,00-0,14 (m, 2H), 0,38-0,53 (m, 2H), 0,61-0,74 (m, 1H), 0,83-1,65 (m, 5H), 1,04 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,72-1,96 (m, 3H), 2,18-2,40 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,10 (d, J=10 Hz, 1H), 4,26 (d, J=9 Hz, 1H), 4,46-4,59 (m, 2H), 5,09 (d, J=11 Hz, 1H), 5,23-5,33 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,65-5,77 (m, 1H), 7,08 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,39 (d, J=2 Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 8,04-8,09 (m, 3H). HREM m/z (M-H) calculado para C₄₅H₅₆N₅O₉S: 844,3955, encontrado: 844,3804. CL-EM (tiempo de retención: 1,76, procedimiento I). EM m/z 844 (M⁺+1).

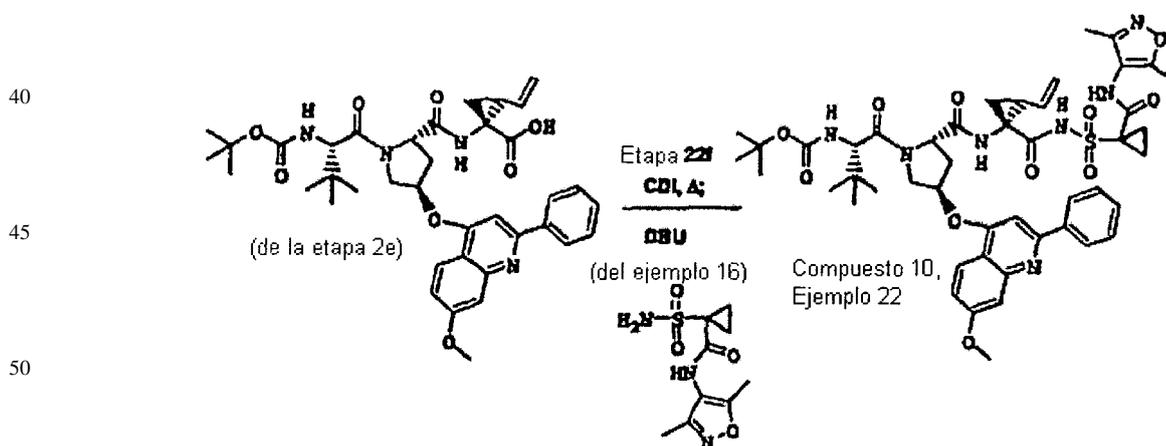


20 Compuesto 9, ejemplo 21

25 *Compuesto 9, ejemplo 21, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂(1-propilcarbamoil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 9, el isómero (1R,2S) P1 de éster terc-butílico del ácido {1-[2-[4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-propilcarbamoil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]-carbámico*

30 Etapa 21f) Se preparó este compuesto en rendimiento del 59% a partir del producto ácido tripeptídico de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 9 excepto que se usó 1-propilcarbamoilciclopropanosulfonamida (preparada en el ejemplo 17) en lugar de 1-metilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (metanol-d₄) δ 0,89-0,96 (m, 3H), 1,05 (s, 9H) 1,21 (s, 9H), 1,29-1,85 (m, 8H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,42-2,54 (m, 1H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,14-3,25 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,60-4,71 (m, 2H), 5,10-5,15 (m, 1H), 5,23-5,33 (m, 1H), 5,58-5,71 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 7,36 (dd, J=9, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68-7,77 (m, 3H), 8,07-8,10 (m, 2H), 8,34 (d, J=9 Hz, 1H). HREM m/z (M-H) calculado para C₄₅H₅₇N₅O₁₀S: 873,3857, encontrado: 873,3895. CL-EM (tiempo de retención: 1,69, procedimiento 1). EM m/z 875 (M⁺+1).

35



55 Compuesto 10, ejemplo 22

60 *Compuesto 10, ejemplo 22, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂(1-propilcarbamoil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 10, el isómero (1R,2S) P1 de éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-[1-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilcarbamoil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]-carbámico*

65 Etapa 22f) Se preparó este compuesto en rendimiento del 53% a partir del producto ácido tripeptídico de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 9 excepto que se usó 1-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilcarbamoil)ciclopropanosulfonamida (preparada en el ejemplo 18) en lugar de 1-metilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (metanol-d₄) δ 0,98 (s, 9H) 1,01 (m, 1H), 1,27-1,41 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,54-1,59 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,14-2,16 (2s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,46-2,51 (m, 1H), 2,68 (dd, J=14,8 Hz, 1H), 3,83-

ES 2 315 568 T3

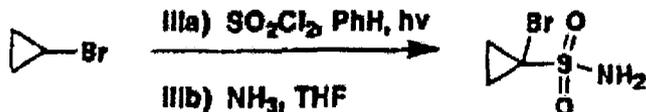
3,86 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,20-4,24 (m, 1H), 4,46 (d, J=12 Hz, 1H), 4,51-4,54 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 5,11-5,18 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,84-5,99 (m, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 8,05-8,09 (m, 3H). HREM m/z (M-H) calculado para C₄₇H₅₆N₇O₁₁S: 926,3786, encontrado: 926,3777. CL (tiempo de retención: 1,35, procedimiento I).

5

Procedimiento III (etapas IIIa a IIIb)

Formación de ejemplo 23, 1-bromociclopropanosulfonamida

10

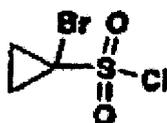


15

Etapa IIIa

Formación de cloruro de 1-bromociclopropanosulfonilo

20



25

Etapa IIIa) Se disolvió bromuro de ciclopropilo (10 ml, 125 mmol) en benceno (11,2 ml). Se añadió a esta solución 2 gotas de piridina. Se agitó la mezcla resultante y se irradió con una lámpara de 250 w, a dos pulgadas desde el matraz mientras se añadía gota a gota cloruro de sulfonilo (5,0 ml, 62,4 mmol) durante 14 minutos. Después de 15 minutos más de agitación con irradiación, se concentró la reacción a vacío. Tras dejar reposar durante una hora, se formaron cristales que se filtraron y se desecharon. El aceite residual se destiló luego a alto vacío (60°C, 0,5 mm) dando el producto del título 1,18 g (4,3%) como un aceite amarillo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,73 (2H, t), 2,15 (2H, t); RMN ¹³C (CDCl₃) 49,1, 20,3.

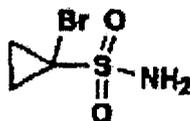
30

35

Etapa IIIb

Formación de ejemplo 23, 1-bromociclopropanosulfonamida

40



45

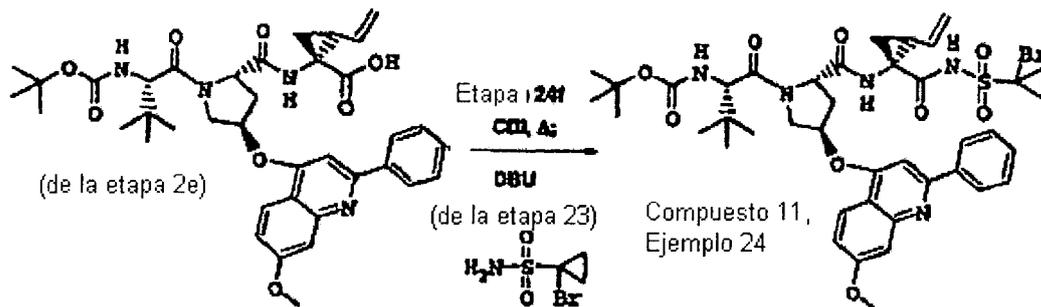
Etapa IIIb) Se disolvió cloruro de 1-bromociclopropanosulfonilo (0,9 g, 4,10 mmol) en 15 ml de THF saturado con NH₃. Se agitó la solución durante la noche y luego se filtró el NH₄Cl. Se concentró el filtrado dando el ejemplo 23, 1-bromociclopropanosulfonamida, 980 mg (91%) como un sólido tostado: RMN ¹H (acetona-d₄) δ 1,70 (2H, t), 1,41 (2H, t). EM m/z 201 (M+H).

50

Compuesto 11, ejemplo 24

Preparación de compuesto 11, ejemplo 24, BocNH-P3(t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S) vinyl Acca)-CONHSO₂(1-bromo-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 11, el isómero (1R,2S) P1 de éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-bromociclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropil-carbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico

55

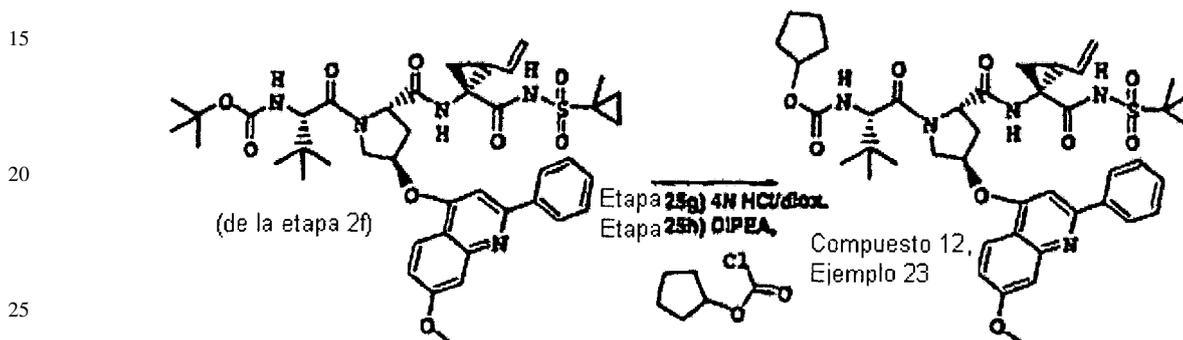


60

65

ES 2 315 568 T3

Etapa 24f) Se disolvió el producto del ejemplo 2 (etapa 2e), BocNH-P3(t-BuGly)-P2[(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinyl Acca)-OH (18 mg, 0,026) en 500 μ l de THF. Se añadió a esta solución DBU (8 μ l, 0,052 mmol) y CDI (6 mg, 0,034 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 40 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se preparó 1-bromociclopropanosulfonamida (13 mg, 0,066 mmol) en el ejemplo 23 usando el procedimiento (III) (etapas a a b), se añadió luego y se llevó la solución a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar se diluyó la solución con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Se purificó el producto mediante columna de sílice 40M de Biotage eluyendo con acetato de etilo:metanol 95:5 dando el compuesto 11, ejemplo 24, 19 mg (83%) como un sólido blanco: RMN ¹H (metanol-d₄) δ 8,03-8,09 (m, 3H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,57 (d, 1H, J=8,9 Hz.), 5,99 (m, 1H), 5,54 (s a, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,02 (d, 1H, J=10,4 Hz.), 4,50-4,58 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,31-1,36 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,04 (s, 9H), 0,91 (m, 2H). EM m/z 868,47 (M+H).



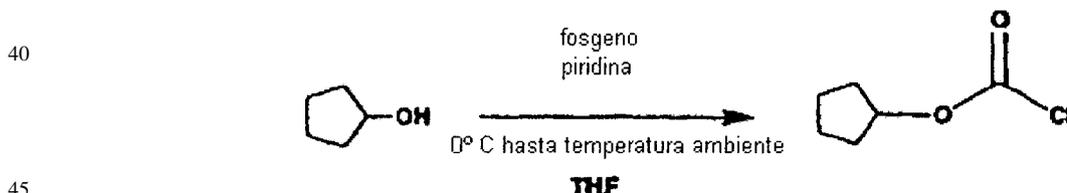
Compuesto 12, ejemplo 25

30

35

Compuesto 12, ejemplo 25, (ciclopentil-O(C=O)NH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂(1-metil-ciclopropano) o designación alternativa, compuesto 12, el isómero (1R,2S) P1 de éster ciclopentílico del ácido (1-[4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-metilciclopropanosulfonil-aminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico

Preparación de cloroformato de ciclopentilo



50

55

Se usó este procedimiento para la preparación de cloroformatos no comercialmente disponibles. Se añadió a una solución de (5,8 g, 67,6 mmol) de reactivos comercialmente disponibles (Aldrich) de ciclopentanol y piridina (5,8 ml; 72 mmol) en THF (150 ml) enfriada a 0°C, una solución 1,93 M de fosgeno en tolueno (48 ml, 92,6 mmol) durante 10 minutos en argón. Se dejó calentar la solución resultante hasta temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró el sólido resultante, y se concentró cuidadosamente el licor madre a vacío a temperatura ambiente hasta que se obtuvo la masa teórica. Se disolvió el residuo resultante en 100 ml de THF para preparar una solución para conservar de 0,68 M de cloroformato de ciclopentilo que se pudo almacenar en el refrigerador hasta uso. De forma análoga se pudieron transformar otros alcoholes comercialmente disponibles en soluciones para conservar 0,68 M de los cloroformatos correspondientes.

60

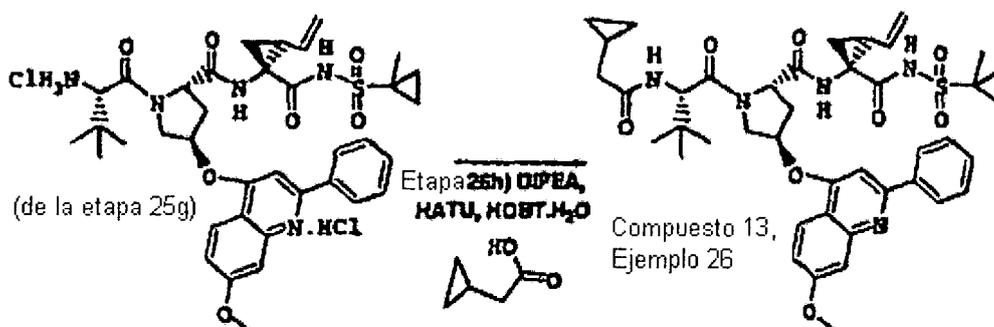
Etapa 25g) Se trató una solución de 172 mg (0,214 mmol) del producto de la etapa 2f, diastereómero (1R,2S) P1 del éster terc-butílico del ácido (1-[4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-metil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil)carbámico con 8 ml (32 mmol) de HCl 4 N en dioxano durante 2 horas y luego se concentró a vacío dando 168 mg del producto bis HCl. CL-EM (tiempo de retención: 1,23, procedimiento A (tiempo de retención cambiado de 2 minutos a 3 minutos), EM m/z 704 (M⁺-1).

65

Etapa 25h) Se añadió a una suspensión de 80 mg (0,103 mmol) del producto de sal bis HCl de la etapa 25g y 67 mg (0,52 mmol) de DIPEA en 2 ml de CH₂Cl₂, 0,34 ml (0,24 mmol) de una solución 0,68 M de cloroformato de ciclopentilo, y se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió MeOH y se concentró la mezcla. Se sometió de nuevo el producto bruto a condiciones de reacción y se añadió MeOH para interrumpir. Se concentró la mezcla a vacío y se cromatografió el residuo en dos placas de PTLC de 1000 μ de Analtech (cada una de 20 x 40 cm, eluyendo secuencialmente con

ES 2 315 568 T3

0% a 3% de MeOH en CH₂Cl₂) dando 40 mg (48%) del carbamato P4 deseado, compuesto 12, ejemplo 25, el isómero (1R,2S) P1 de éster ciclopentílico del ácido (1-{4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-metilciclopropanosulfonil-aminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico. RMN ¹H (metanol-d₄) δ 0,63-0,80 (m, 2H), 0,87-0,95 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 1,10-1,85 (m, 13H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,41-2,57 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 3,92-3,93 (dos s, 3H), 3,99-4,12 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,56-4,61 (m, 1H), 4,67-5,74 (m, 1H), 4,94-5,06 (m, 1H), 5,20 (d, J=17 Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,82-6,05 (m, 1H), 7,06 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,37-7,38 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 3H), 8,04-8,08 (m, 3H).



25 Compuesto 13, ejemplo 26

Preparación de P4(ciclopropilCH₂(C=O)NH)-P3(t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂(1-metil-1-ciclopropano) o designación alternativa, compuesto 13, el isómero (1R,2S) P1 de [1-(1-metilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropil]amida del ácido 1-[2-(2-ciclopropil-acetilmido)-3,3-dimetilbutiril]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico

Etapa 26h) Se añadió 47 mg (0,124 mmol) de HATU a una suspensión de 80 mg (0,103 mmol) del producto sal bis HCl de la etapa 25g, 19 mg (0,12 mmol) de HOBT·H₂O, 12,4 mg (0,124 mmol) de ácido ciclopilacético (Aldrich) y 67 mg (0,52 mmol) de DIPEA en 2 ml de CH₂Cl₂, y se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se sometió el residuo a cromatografía sobre dos placas de PTLC de 1000 μ de Analtech (cada una de 20 x 40 cm, eluyendo secuencialmente con 0% a 3% de MeOH en CH₂Cl₂) dando 51 mg (63%) del carbamato P4 deseado, compuesto 13, ejemplo 26, el isómero (1R,2S) P1 de [1-(1-metilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropil]amida del ácido 1-[2-(2-ciclopropil-acetilmido)-3,3-dimetilbutiril]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico: RMN ¹H (metanol-d₄) δ 0,09-0,13 (m, 2H), 0,30-0,46 (m, 2H), 0,74-0,98 (m, 5H), 1,06 (s, 9H), 1,34-1,39 (m, 1H), 1,84 (dd, J=7,9, 5,2, Hz, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,13-2,20 (m, 1H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,08-4,16 (m, 1H), 4,42-4,46 (m, 1H), 4,54-4,59 (m, 2H), 4,63-4,66 (m, 1H), 5,03-5,08 (m, 1H), 5,23-5,27 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,76-5,84 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,30 (d, J=2 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 8,01-8,06 (m, 3H).

45 Sección B

Se usaron las siguientes columnas y condiciones en los ejemplos citados en la sección B.

- 50 Columnas: (procedimiento A) - YMC ODS S7 C18 3,0 x 50 mm
 (procedimiento B) - YMC ODS-A S7 C18 3,0 x 50 mm
 (procedimiento C) - YMC S7 C18 3,0 x 50 mm
 55 (procedimiento D) - YMC Xterra ODS S7 3,0 x 50 mm
 (procedimiento E) - YMC Xterra ODS S7 3,0 x 50 mm
 (procedimiento F) - YMC ODS-A S7 C18 3,0 x 50 mm
 60 (procedimiento H) - Xterra S7 3,0 x 50 mm
 (procedimiento I) - Xterra S7 C18 3,0 x 50 mm
 (procedimiento G) - YMC C18 S5 4,6 x 50 mm
 65 (procedimiento J) - Xterra ODS S7 3,0x50 mm

ES 2 315 568 T3

(procedimiento K) - YMC ODS-A S7 C18 3,0 x 50 mm

(procedimiento L) - Xterra ODS S7 3,0 x 50 mm

5

(procedimiento M) - Xterra ODS S5 3,0 x 50 mm

(procedimiento N) - Xterra C-18 S5 4,6 x 50 mm

Gradiente: 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B

10

Tiempo de gradiente: 2 min (A, B, D, F, G, H, I, L); 8 min (C, E); 4 min (J); 3 min (K)

Tiempo de retención: 1 min (A, B, D, F, G, H, I, J, K, L, N); 2 min (C, E)

15

Caudal: 5 ml/min (A, B, C, D, E, F, G)

Caudal: 4 ml/min (J, K, N)

Longitud de onda del detector: 220 nm

20

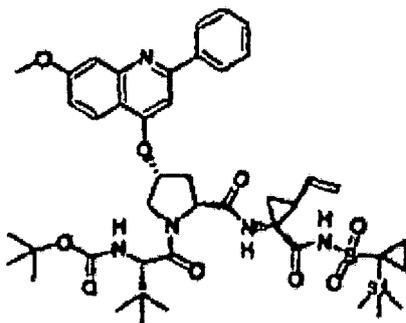
Disolvente A: 10% de MeOH/90% de H₂O/0,1% de TFA

Disolvente B: 10% de H₂O/90% de MeOH/0,1% de TFA

25

Compuesto 27, ejemplo 27

30



40

Compuesto 27

45

Compuesto 27, ejemplo 27, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂(1-trimetil-1-silanilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 27, ejemplo 27, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[2-etil-1-(1-trimetilsilanilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico

50

Etapla 27a

N-terc-butil-(1-trimetilsilanil)ciclopropilsulfonamida

55



60

Compuesto 27a

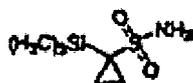
65

Etapla 27a) Se obtuvo este compuesto con rendimiento del 84% a partir de *N*-terc-butil-(3-cloro)propilsulfonamida de acuerdo con el procedimiento de las etapas 31b a 31c (ejemplo 2) descrito en la síntesis de *N*-terc-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida y se usó 2,0 equivalentes de cloruro de trimetilsililo como electrófilo. Se usó el compuesto en bruto.

Etapa 27b

Preparación de (1-trimetilsilanil)ciclopropilsulfonamida

5



Compuesto 27b

10

Etapa 27b) Se obtuvo este compuesto en rendimiento del 73% a partir de N-terc-butil-(1-trimetilsilanil)ciclopropilsulfonamida de acuerdo con el procedimiento de las etapas 3Id (ejemplo 2) descrito en la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida. Se recristalizó el compuesto en EtOAc/hexanos: RMN ¹H (CLOROFORMO-D) δ 0,17 (s, 9H), 0,91 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 4,47 (s, 2H).

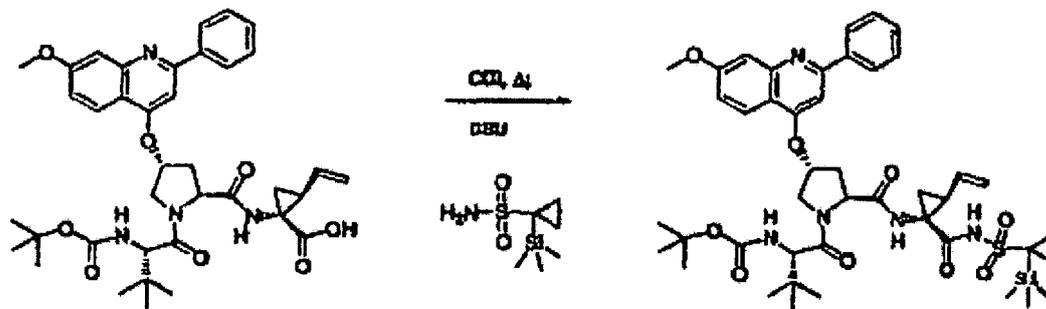
15

Etapa 27c

20

Preparación de compuesto 27, ejemplo 27, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂(1-trimetilsilanilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 27, ejemplo 27, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[2-etil-1-(1-trimetilsilanilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico

25



30

35

Compuesto 14

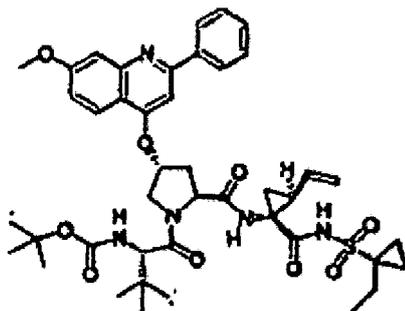
40

Etapa 27c) Se añadió a una solución del ácido tripeptídico (0,080 g, 0,116 mmol) del producto de la etapa 2e (ejemplo 2) en THF (2 ml), CDI (0,0264 g, 0,16 mmol) y se calentó la solución resultante a 72°C durante 1 hora y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron 1-trimetilsilanilciclopropilsulfonamida (0,027 g, 0,14 mmol) y DBU puro (0,024 ml, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas, se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con tampón a pH 4,0 (2 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄/MgSO₄), se concentró. Se purificó el residuo sobre placas de PTLC de 1000δ 20x40 cm de Analtech (MeOH/CH₂Cl₂: 2 a 4%) dando el producto deseado (compuesto 27) 0,0811 g (88%) como una espuma blanca: RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ ppm 0,12 (s, 9H), 1,04 (m, 24H), 1,76 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,25 (d, J=4,88 Hz, 1H), 4,43 (d, J=11,29 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,84 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,95 (m, 3H). HREM m/z (M+H)⁺ calculado para C₄₄H₆₀N₅SSiO₉: 862,3881, encontrado: 863,3888. CL-EM (tiempo de retención: 1,78, procedimiento 1). EM m/z 862 (M⁺+1).

50

Compuesto 28, ejemplo 28

55



60

65

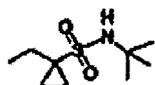
Compuesto 28

ES 2 315 568 T3

Etapa 28a

Preparación de N-terc-butil-1-etil-ciclopropilsulfonamida

5



Compuesto 28A

10

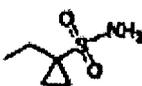
Etapa 28a) Se preparó este compuesto a partir de N-terc-butil-(3-cloro)propilsulfonamida (59 g, 27 mmol) y yoduro de etilo (86,11 g, 552 mmol) de acuerdo con el procedimiento de las etapas 31b a 31c (ejemplo 2) descrito en la síntesis de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida. Se usó el producto en bruto RMN ¹H (CLOROFORMO-D) δ ppm 0,82 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,48 Hz, 3H), 1,33 (m, 11H), 1,92 (c, J=7,53 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H).

15

Etapa 28b

Preparación de 1-etil-ciclopropilsulfonamida

20



Compuesto 28b

25

Etapa 28b) Se obtuvo este compuesto con rendimiento del 49% (19 g) en dos etapas de acuerdo con el procedimiento de las etapas 31d (ejemplo 2) descrito en la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida. Se recrystalizó el compuesto en EtOAc/hexanos como un sólido blanco: RMN ¹H (CLOROFORMO-D) δ ppm 0,85 (m, 2H), 1,03 (t, J=7,48 Hz, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,96 (c, J=7,32 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H).

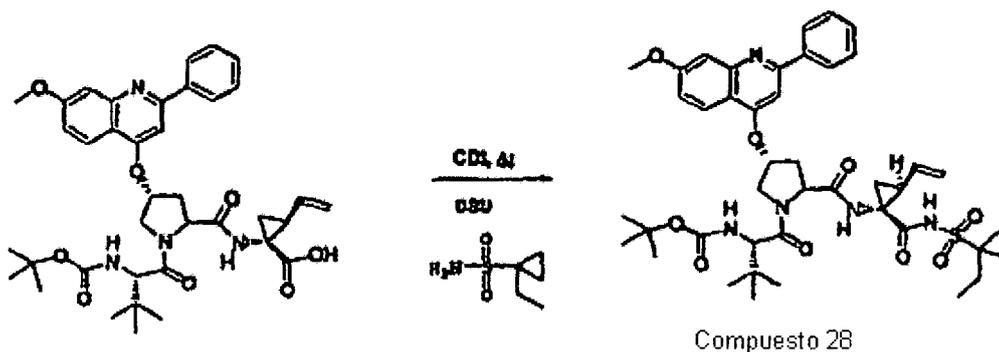
30

Etapa 28c

Preparación de compuesto 28, ejemplo 28, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂(1-etil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 28, ejemplo 28, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[2-etil-1-(1-etil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico

35

40



45

50

Compuesto 28

55

Etapa 28c) Se preparó el compuesto 28 con 63% de rendimiento (0,1878 g) a partir del ácido tripeptídico (0,25 g, 0,36 mmol) del producto de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de la amida del ácido 1-etil-ciclopropanosulfónico en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,91 (m, 2H), 0,96 (t, J=7,48 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,47 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,08 (d, J=10,38 Hz, 1H), 4,24 (dd, J=16,79, 9,16 Hz, 1H), 4,52 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,68 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,85 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 8,05 (m, 3H). HREM m/z (M-H)⁻ calculado para C₄₃H₅₄N₅SO₉: 816,3642, encontrado: 816,3651. CL-EM (tiempo de retención: 1,65, procedimiento 1). EM m/z 818 (M⁺+1).

60

65

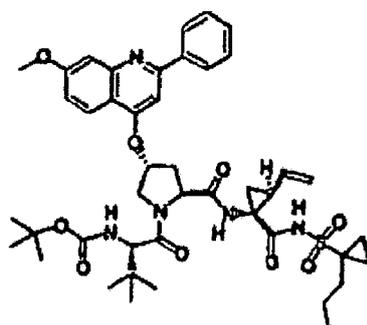
ES 2 315 568 T3

Compuesto 29, ejemplo 29

5

10

15



Compuesto 29

Etapa 29a

Preparación de *N*-terc-butil-1-propil-ciclopropilsulfonamida

20



25

Compuesto 29a

Etapa 29a) Se preparó este compuesto en 70% (42,2 g) a partir de *N*-butil-3-cloropropanosulfonamida (59 g, 276 mmol) y bromuro de propilo (562 mmol) de acuerdo con el procedimiento de las etapas 3Ib a 3Ic (ejemplo 2) descrito en la síntesis de *N*-terc-butil(1-metil)ciclopropilsulfonamida. Se usó el compuesto en bruto: RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,82 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,32 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,82 (m, 2H), 3,90 (s 1H).

30

Etapa 29b

Preparación de 1-propil-ciclopropilsulfonamida

35



40

Compuesto 29b

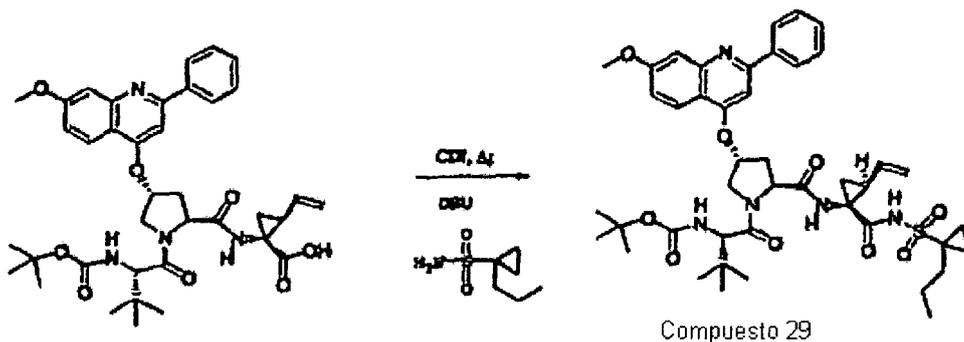
Etapa 29b) Se preparó este compuesto a partir del compuesto 29a en rendimiento del 80% (25,15 g) a partir de *N*-terc-butil-(1-propil)-ciclopropilsulfonamida (42,2 g, 193 mmol) de acuerdo con el procedimiento de las etapas 3Id (ejemplo 2) descrito en la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida. Se recristalizó el compuesto en EtOAc/hexanos como un sólido blanco: RMN ¹H (CLOROFORMO-D) δ ppm 0,85 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,32 Hz, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 4,42 (s 2H).

45

Etapa 29c

Preparación de compuesto 29, ejemplo 29, BOCNH-P3(L-*t*-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-*S*-prolina]-P1 (1*R*,2*S* vinil Acca)-CONHSO₂(1-propil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 29, ejemplo 29, éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi]-2-[1-(1-propilciclopropanosulfonilamino-carbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2,2-dimetil-propil)-carbámico

55



60

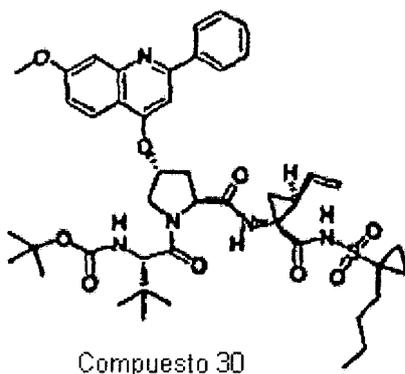
65

Compuesto 29

ES 2 315 568 T3

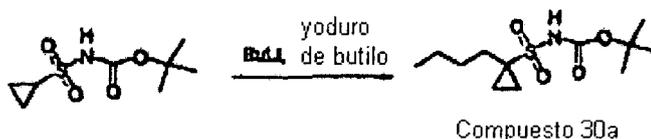
Etapa 29c) Se preparó este compuesto con rendimiento del 62% (0,190 g) a partir del ácido tripeptídico (0,250 g, 0,36 mmol) del producto de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de amida del ácido 1-propil-ciclopropanosulfónico en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,87 (m, 5H), 1,05 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,45 (m, 5H), 1,80 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,69 (dd, J=15,00, 8,05 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 4,26 (d, J=8,78 Hz, 1H), 4,53 (m, 2H), 5,07 (d, J=10,98 Hz, 1H), 5,24 (d, J=16,83 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 7,07 (dd, J=8,97, 2,01 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,39 (d, J=2,20 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 8,05 (m, 3H). HREM m/z (M-H)⁻ calculado para C₄₄H₅₆N₅SO₉: 830,3799, encontrado: 830,3816. CL (tiempo de retención: 1,83, procedimiento H), EM m/z 833 (M⁺+1).

Compuesto 30, ejemplo 30



Etapa 30a

Preparación de terc-butilcarbamato de 1-butil-ciclopropanosulfonamida



Etapa 30a) Se obtuvo este compuesto, terc-butilcarbamato de 1-butil-ciclopropanosulfonamida, en rendimiento del 89% (1,12 g) a partir de 1,0 g (4,5 mmol) de terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina (etapa 15IIId) excepto en el uso de 1,1 equivalentes de yoduro de metilo como electrófilo. Se purificó el compuesto mediante cromatografía ultrarrápida en SiO₂ usando EtOAc/hexanos (0% a 50%) como el eluyente. RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,91 (m, 5H), 1,31 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 6,77 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm 12,36, 13,93, 22,80, 28,06, 28,48, 31,33, 40,65, 83,92, 149,25.

Etapa 30b

Preparación de 1-butil-ciclopropanosulfonamida

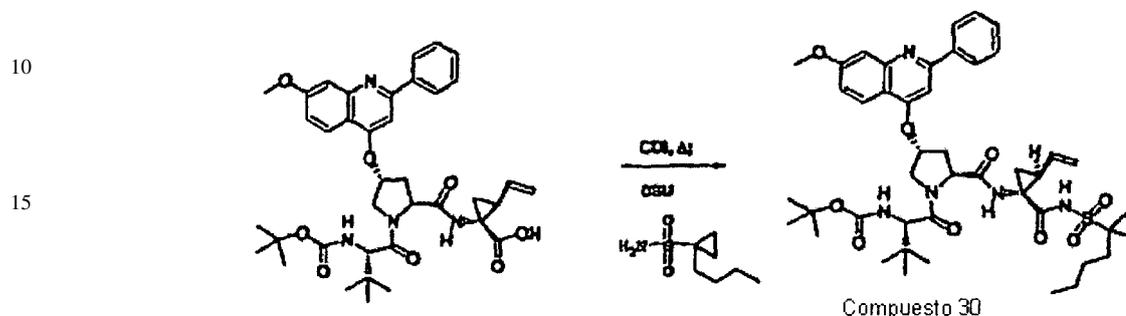


Etapa 30b) Se agitó una mezcla de terc-butilcarbamato de 1-butil-ciclopropilsulfonilamina (1,2 g, 4,3 mmol) y TFA (2 ml, 26 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se sometió el residuo a cromatografía en SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos (de 0% a 50%) dando amida del ácido 1-butil-ciclopropanosulfónico, como un sólido blanco (0,69 g, 90%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,83 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,32 Hz, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,87 (m, 2H); RMN ¹³C (metanol-d₄) δ ppm 12,09, 14,25, 23,93, 29,82, 32,38, 41,92.

ES 2 315 568 T3

Etapa 30c

Preparación de compuesto 30, ejemplo 30, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂(1-butil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, Compuesto 30, ejemplo 30, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-butilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico



25

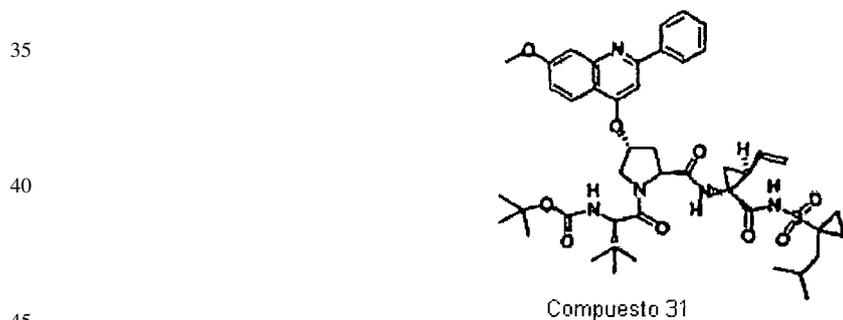
30

Etapa 30c) Se preparó el compuesto en rendimiento del 30% (22,1 g) a partir del ácido tripeptídico (0,060 g, 0,09 mmol) del producto de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto que se usó 1-butilciclopropanosulfonamida (etapa 30b) en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida y se purificó mediante PTLC (MeOH/CH₂Cl₂) y HPLC preparativa (disolvente B: 35% a 85%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,83 (m, 5H), 1,03 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,34 (m, 7H), 1,82 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,68 (dd, J=12,99, 7,14 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 5,02 (d, J=10,61 Hz, 1H), 5,20 (d, J=16,83 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 7,04 (d, J=8,78 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 8,04 (m, 3H). CL-EM (tiempo de retención: 1,80, procedimiento 1), EM m/z 846 (M⁺+1).

35

40

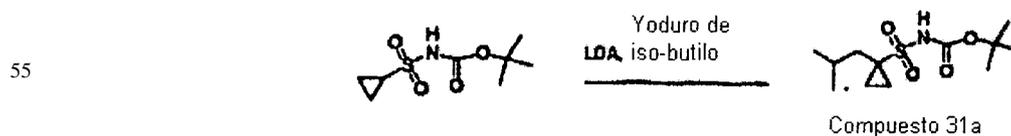
Compuesto 31, ejemplo 31



Etapa 31a

50

Preparación de terc-butilcarbamato de 1-isobutil-ciclopropanosulfonamida



60

65

Etapa 31a) Se añadió a una solución de N,N-diisopropilamina (1,1 ml, 9,54 mmol) disuelta en THF (10 ml) enfriada a -78°C, n-BuLi (1,6 M en hexano, 5,9 ml, 9,54 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 hora, y se añadió gota a gota una solución de THF (10 ml) de terc-butilcarbomato de ciclopropilsulfonilamina (1,0 g, 4,52 mmol), se agitó la solución generada durante 1 hora. Se añadió a esta solución yoduro de iso-butilo puro (0,57 ml, 5,0 mmol). Se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en tampón a pH 4,0 frío y se ajustó el pH a < 4 y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se secaron los extractos reunidos (MgSO₄) y se concentraron. Se sometió el residuo a cromatografía en SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos (0% a 50%) dando el producto en rendimiento del 69% (0,87 g) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,92 (m, 2H), 0,95 (d, J=6,71 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,69 (m, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,95 (m, 1H), 6,80 (s, 1H).

ES 2 315 568 T3

Etapa 31b)

Preparación de iso-butil-ciclopropanosulfonamida

5



Compuesto 31b

10

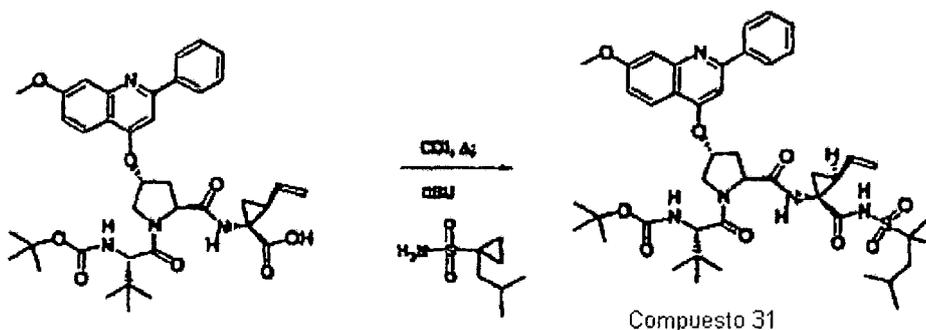
Etapa 31b) Se obtuvo este compuesto, amida del ácido 1-isobutil-ciclopropanosulfónico, en rendimiento del 69% (0,40 g) a partir de 0,61 g (2,2 mmol) de terc-butilcarbamato de 1-iso-butilciclopropanosulfonamida (etapa 30b, ejemplo 30) dando el producto como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,83 (m, 2H), 0,96 (d, J=6,71 Hz, 6H), 1,39 (m, 2H), 1,72 (d, J=7,32 Hz, 2H), 2,01 (m, 1H), 4,51 (s, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm 12,94, 23,40, 27,34, 40,32, 42,60.

15

Etapa 31c

20 *Preparación de compuesto 31 ejemplo 31, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂(1-butil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 31, ejemplo 31, éster terc-butílico del ácido [1-[2-[1-(1-isobutil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoyl]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]-carbámico*

25



30

35

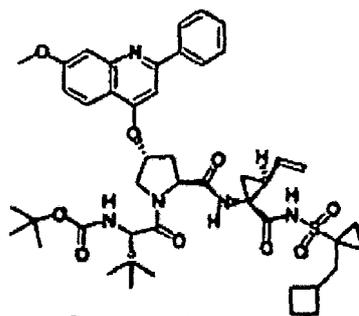
Compuesto 31

40 Etapa 31c) Se preparó el compuesto 31 con rendimiento del 48% (0,0352 g) del ácido tripeptídico (0,060 g, 0,09 mmol) del producto de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c (ejemplo 27) excepto en el uso de 1-isobutil-ciclopropanosulfonamida (etapa 31b) en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida y se purificó mediante placas de PTLC de Analtech (catálogo n° 2053) usando MeOH/CH₂Cl₂ como eluyente (50% a 0% a 5%) y placas EM (catálogo n°5744-7) usando MeOH/CH₂Cl₂ como eluyente (MeOH/CH₂Cl₂: 1% a 2,5%) proporcionando el producto como una espuma blanca: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,87 (m, 2H), 0,95 (d, J=6,71 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H), 1,29 (m, 9H), 1,50 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 2,06 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,68 (dd, J=13,58, 7,17 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,14 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 7,06 (dd, J=9,16, 2,14 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 8,05 (m, 3H). CL-EM (tiempo de retención: 1,79, procedimiento 1), EM m/z 846 (M⁺+1).

50

Compuesto 32, ejemplo 32

55



60

65

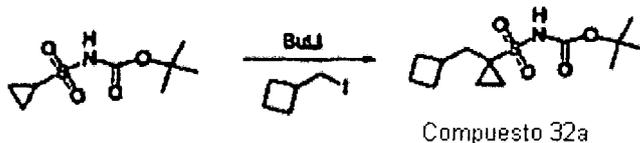
Compuesto 32

ES 2 315 568 T3

Etapa 32a

Preparación de *terc-butilcarbamato de 1-ciclobutilmetil-ciclopropanosulfonamida*

5



10

Etapa 32a) Se obtuvo este compuesto, *terc-butilcarbamato de 1-ciclobutilmetil-ciclopropanosulfonamida*, con rendimiento del 55% (0,72 g) a partir de 1,0 g (4,52 mmol) de *terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida* de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de 1-butilciclopropanosulfonamida (etapa 30a) excepto en el uso de 1,10 equivalentes de yoduro de ciclobutilmetilo como electrófilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,89 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,55 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,02 (d, J=7,32 Hz, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,37 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃)δ ppm 11,29, 18,75, 27,96, 29,14, 32,84, 37,29, 39,44, 83,78, 149,31.

15

20

Etapa 32b

Preparación de *(1-ciclobutilmetil-ciclopropano)sulfonamida*

25



Compuesto 32b

30

Etapa 32b) Se obtuvo este compuesto, amida del ácido 1-ciclobutilmetil-ciclopropanosulfónico, con rendimiento del 99% (0,136 g) a partir de 0,21 g (0,76 mmol) de *terc-butilcarbamato de 1-ciclobutilmetil-ciclopropanosulfonamida*, de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de 1-butil-ciclopropanosulfonamida (etapa 30b, ejemplo 30) dando el producto como un sólido blanco: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,82 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (d, J=7,32 Hz, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,51 (dd, J=15,87, 7,93 Hz, 1H); RMN ¹³C (metanol-d₄) δ ppm 11,12, 19,67, 30,20, 34,52, 38,48, 40,82.

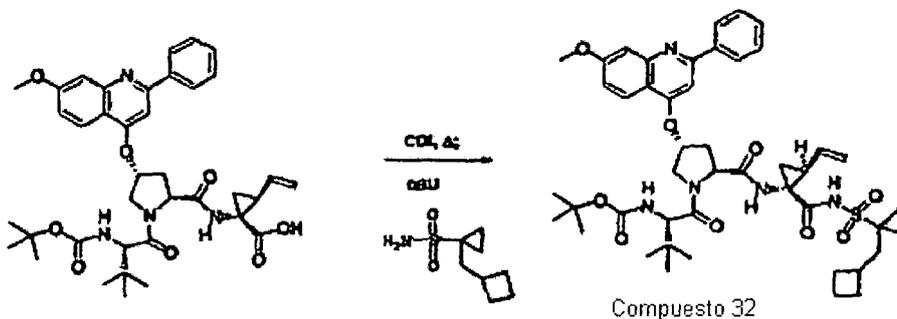
35

40

Etapa 32c

Preparación de compuesto 32 ejemplo 32, BOCNH-P3(L-*t*-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂(1-ciclobutilmetil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 32, ejemplo 32, éster *terc-butílico* del ácido {1-[2-[1-(1-ciclobutilmetilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico

45



50

55

60

Etapa 32c) Se preparó el compuesto 32 en rendimiento del 34% (0,0255 g) en producto de ácido tripeptídico (0,060 g, 0,09 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de amida del ácido 1-ciclobutilmetil-ciclopropanosulfónico en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: de 35% a 85%) dando el producto como una espuma: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,70 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,33 (m, 3H), 1,70 (m, 5H), 2,04 (m, 5H), 2,38 (m, 2H), 2,69 (dd, J=13,54, 6,95 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 5,02 (d, J=10,98 Hz, 1H), 5,20 (d, J=17,20 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,37 (d, J=1,83 Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 8,05 (m, 3H). CL-EM (tiempo de retención: 1,91, procedimiento D), EM m/z 858 (M⁺+1).

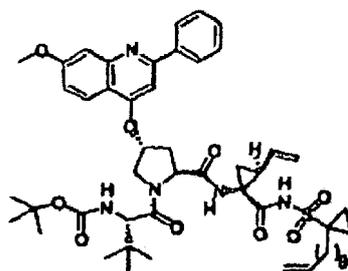
65

Compuesto 33, ejemplo 33

5

10

15



Compuesto 33

20

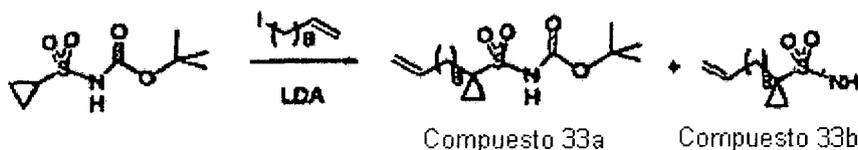
Preparación de éster *tert*-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-*non*-9-enil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico

Etapa 33a

25

Preparación de *tert*-butilcarbamato de 1-*dec*-9-enil-ciclopropanosulfonamida

30



Compuesto 33a

Compuesto 33b

35

40

45

Etapa 33a) Se añadió a una solución de diisopropilamina (2,5 ml) en THF (30 ml) enfriada a -78°C , *n*-BuLi (10,6 ml, 17 mmol, 1,6 M en hexano). Se agitó la mezcla durante 1 hora, y se añadió gota a gota una solución de THF (10 ml) de *tert*-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina (1,5 g, 6,78 mmol). Después se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, se añadió yoduro de 1-*dec*-9-enilo puro (1,42 ml, 7,46 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en tampón a pH 4,0 frío y se ajustó el pH a < 4 y se extrajo luego con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos reunidos (MgSO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna en SiO_2 usando EtOAc/hexanos (de 0% a 80%) como el eluyente dando 1,41 g (59%) de rendimiento del compuesto 33a como un sólido blanco y 0,22 g (13%) de compuesto 33b como un sólido ámbar. Compuesto 33a: RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 0,87 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,43 (m, 17H), 2,01 (m, 2H), 4,92 (d, $J=10,38$, Hz, 1H), 4,98 (dd, $J=17,24$, 1,68 Hz, 1H); compuesto 33b: RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 0,85 (m, 3H), 1,27 (s, 8H), 1,35 (m, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,92 (dd, $J=9,61$, 1,68 Hz, 1H), 5,80 (m, 1H).

Etapa 33b

50

Preparación de 1-*dec*-9-enil-ciclopropanosulfonamida

55



Compuesto 33b

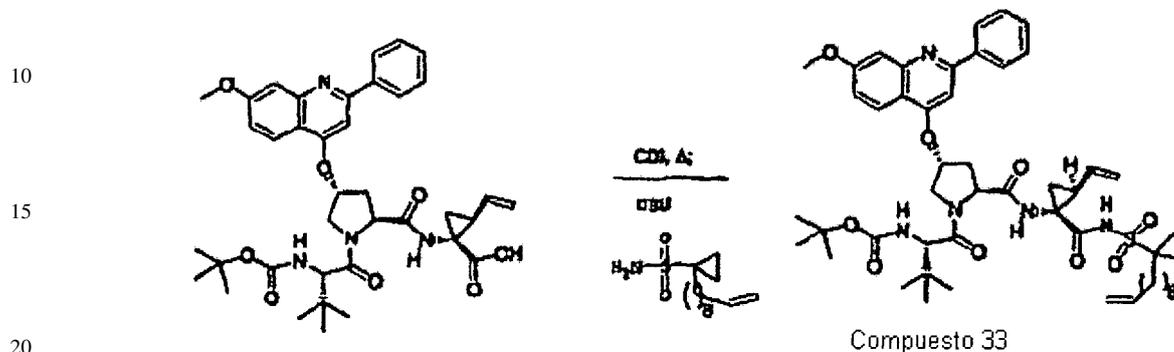
60

65

Etapa 33b) Se obtuvo también el compuesto 33b en el siguiente procedimiento. Se añadió *tert*-butilcarbamato de 1-*dec*-9-enil-ciclopropanosulfonamida 0,49 g (2,6 mmol) en una solución de HCl/dioxano (30 ml, 120 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío y se sometió el residuo a cromatografía en SiO_2 usando EtOAc/hexanos (de 0% a 50%) como el eluyente dando 0,51 g (75%) del compuesto 33b como un sólido blanco.

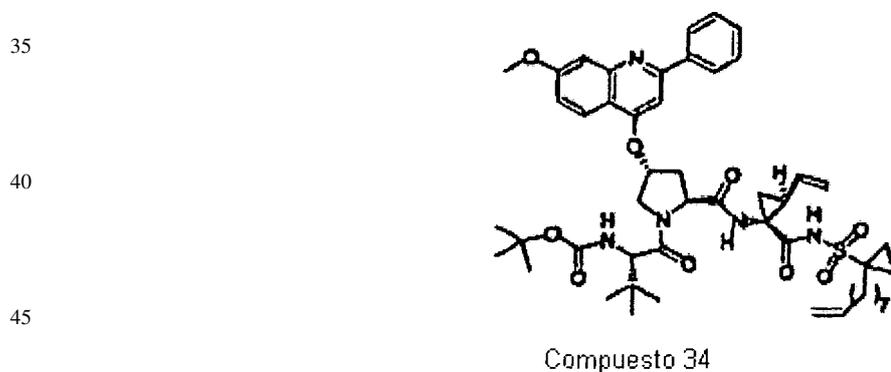
Etapa 33c

Preparación de compuesto 33 ejemplo 33, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(1-dec-9-enil)ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 33, ejemplo 33, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-dec-9-enil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico



Etapa 33c) Se preparó el compuesto 33 con 63% de rendimiento (0,170 g) a partir de ácido tripeptídico (0,200 g, 0,29 mmol) del producto de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c (ejemplo 27) excepto en el uso de amida del ácido 1-dec-9-enil-ciclopropanosulfónico en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida y se purificó sobre placas de PTLC de Analtech (catálogo n° 2050) usando MeOH/CH₂Cl₂ como eluyente (de 1% a 5%) como una espuma blanca. RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,07 (s, 9H), 1,72 (m, 27H), 1,84 (m, 3H), 2,04 (m, 4H), 2,59 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,14 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,89 (s, 3H), 4,95 (m, 3H), 5,20 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,51 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,39 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H). HREM m/z (M-H)⁻ calculado para C₅₁H₆₈N₅SO₉: 926,4738, encontrado: 926,4750. CL-EM (tiempo de retención: 2,10, procedimiento F).

Compuesto 34, ejemplo 34



Etapa 34a

Preparación de terc-butylcarbamato de 1-non-8-enil-ciclopropanosulfonamida



Etapa 34a) Se obtuvieron estos compuestos, terc-butylcarbamato de 1-non-8-enil-ciclopropanosulfonamida (compuesto 33a) en 50% de rendimiento (1,17 g) y amida del ácido non-8-enil-ciclopropanosulfónico (33b) en 2% (0,41 g) a partir de 1,5 g (6,78 mmol) de terc-butylcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento de la etapa 33a (ejemplo 33) descrito en la síntesis de preparación de terc-butylcarbamato de 1-dec-9-enil-ciclopropanosulfonamida excepto en el uso de 1,10 equivalentes de yoduro de 1-non-8-enilo como electrófilo. Compuesto 34a: RMN ¹H δ ppm 0,91 (m, 2H), 1,34 (m, 12H), 1,49 (s, 7H), 1,60 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,02 (c, J=7,02 Hz, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 7,07 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm 12,30, 26,27, 28,01, 28,84, 28,98, 29,24, 29,58, 31,53, 33,73, 40,62, 83,83, 114,25, 139,07, 149,34; compuesto 33b: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,85 (m, 2H), 1,36 (m, 13H), 1,87 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,98 (m, 1H).

ES 2 315 568 T3

Etapa 34b

Preparación de 1-non-8-enil-ciclopropanosulfonamida

5



10

Compuesto 34b

15

Etapa 33b) Se obtuvo también este compuesto, amida del ácido 1-non-8-enil-ciclopropanosulfónico, con 60% de rendimiento (0,193 g) a partir de 0,451 g (1,31 mmol) de terc-butilcarbamato de 1-non-8-enil-ciclopropanosulfonamida, de acuerdo con el procedimiento de la etapa 33b (ejemplo 33) descrito en la síntesis de 1-dec-9-enil-ciclopropanosulfonamida como un sólido blanco.

20

Etapa 34c

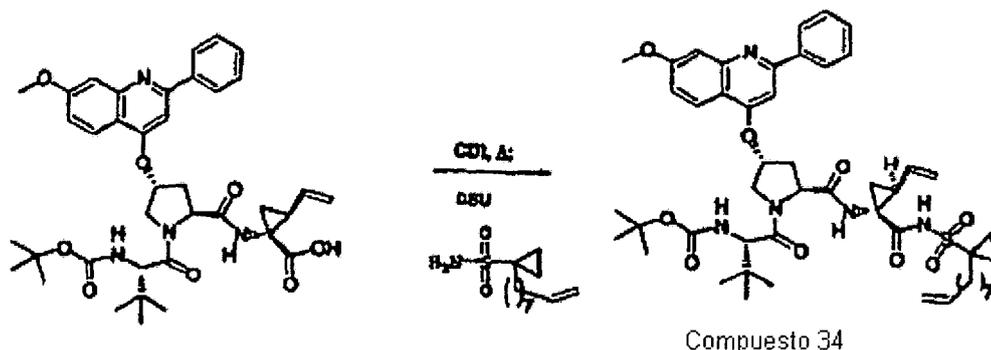
25

Preparación de compuesto 34 ejemplo 34, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂[1-(1-non-8-enil)ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 34, ejemplo 34, éster terc-butílico del ácido (1-[4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-non-8-enil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2,2-dimetil-propil}-carbámico

30

35

40



Compuesto 34

45

Etapa 34c) Se preparó el compuesto 34 con 61% de rendimiento (0,1619 g) a partir del producto ácido tripeptídico (200 g) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c (ejemplo 27) excepto se usó 1-non-8-enil-ciclopropanosulfonamida en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,71 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 1,28 (m, 22H), 1,85 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,95 (m, 3H), 5,18 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 8,08 (m, 3H). HREM m/z (M-H)⁻ calculado para C₅₀H₆₆N₅SO₉: 912,4581, encontrado: 912,4564. CL-EM (tiempo de retención: 2,03, procedimiento F).

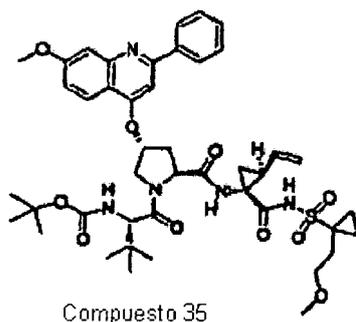
50

Compuesto 35, ejemplo 35

55

60

65

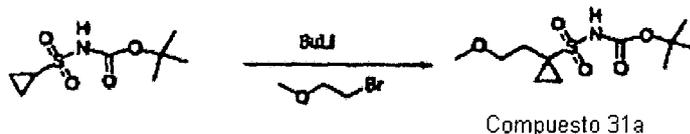


Compuesto 35

ES 2 315 568 T3

Etapa 35a

Preparación de *tert*-butilcarbamato de 1-(2-metoxi-etil)-ciclopropanosulfonamida



10
15
Etapa 35a) Se obtuvo este compuesto, *tert*-butilcarbamato de 1-(2-metoxi-etil)-ciclopropanosulfonamida en 96% de rendimiento (1,55 g) a partir de 1,28 g (6,78 mmol) de *tert*-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de *tert*-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina (etapa 15IIId) excepto en el uso de 1,10 equivalentes de bromuro de 2-metoxi-etilo como electrófilo. Se llevó el compuesto directamente a la siguiente reacción sin purificación: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,00 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 2,14 (t, J=6,22 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,57 (t, J=6,40 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H).

Etapa 35b

Preparación de 1 de amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-ciclopropanosulfónico

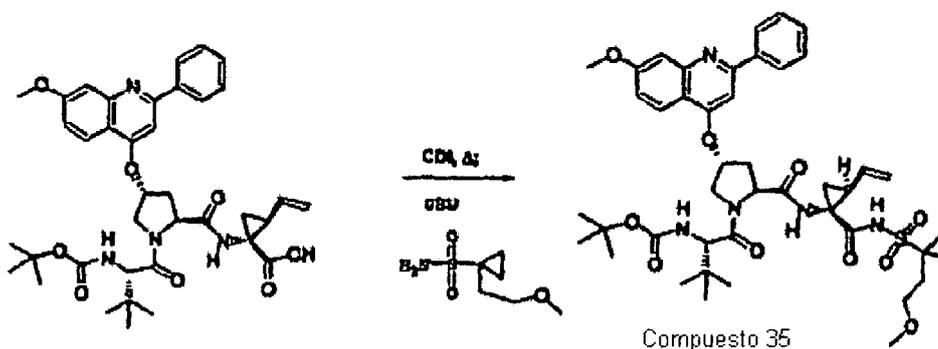


Compuesto 35b

30
35
Etapa 35b) Se obtuvo este compuesto, 1 de amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-ciclopropanosulfónico, con 45% de rendimiento a partir de 1,25 g (5,55 mmol) de *tert*-butilcarbamato de 1-ciclobutilmetil-ciclopropanosulfonamida, de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de amida del ácido 1-butil-ciclopropanosulfónico (etapa 30d, ejemplo 30) pero ser cromatografió en SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos (de 15% a 60%) y seguido de recristalización en la mínima cantidad de MeOH/CH₂Cl₂/hexanos: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,88 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 2,11 (t, J=5,67 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,59 (t, J=5,67 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm 12,82, 32,64, 40,37, 58,46, 70,56.

Etapa 35c

40
45
Preparación de compuesto 35 ejemplo 35, HOCNH-P3(L-*t*-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(2-metoxietil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 35, ejemplo 35, éster *tert*-butílico del ácido {1-[2-{1-[1-(2-metoxi-etil)ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil}-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico



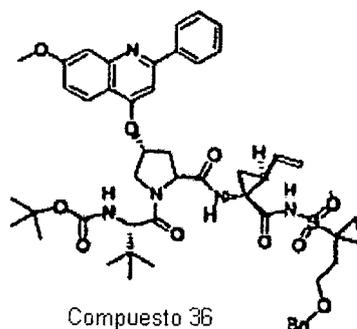
60
65
Etapa 35c) Se preparó el compuesto 35 en 71% de rendimiento (0,1103 g) a partir de ácido tripeptídico (0,125 g, 0,18 mmol) del producto de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c (ejemplo 27) excepto en el uso de 1-(2-metoxi-etil)-ciclopropanosulfonamida (compuesto 35b, ejemplo 35) en lugar de 1-trimetilmetilsilanilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,96 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,42 (m, 3H), 1,81 (dd, J=7,68, 5,12 Hz, 1H), 2,09 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,68 (dd, J=13,91, 6,95 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 5,07 (d, J=10,61 Hz, 1H), 5,24 (d, J=16,83 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,76 (m, 1H), 7,06 (d, J=9,15 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,53 (m, 3H), 8,07 (m, 3H). CL-EM (tiempo de retención: 1,64, procedimiento B), EM m/z 848 (M⁺+1).

Compuesto 36, ejemplo 36

5

10

15



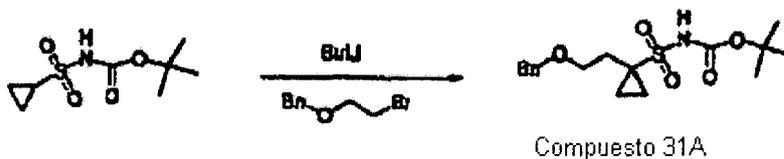
20

Etapa 36a

Preparación de *terc-butilcarbamato de 1-(2-benciloxi-etil)-ciclopropanosulfonamida*

25

30



35

Etapa 36a) Se obtuvo este compuesto, *terc-butilcarbamato de 1-(2-benciloxi-etil)-ciclopropanosulfonamida*, con 47% de rendimiento (1,15 g) en 1,5 (6,78 mmol) de *terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida* de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de *terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina* (etapa 15IId) excepto en el uso de 1,10 equivalentes de (2-bromo-etoxi)-benceno como electrófilo. RMN ¹H (CLOROFORMO-D) δ ppm 1,05 (s, 2H), 1,48 (m, 11H), 2,16 (t, J=6,59 Hz, 2H), 3,69 (t, J=6,77 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,32 (m, 5H).

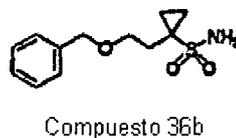
40

Etapa 36b

Preparación de *amida del ácido 1-(2-benciloxi-etil)-ciclopropanosulfónico*

45

50



55

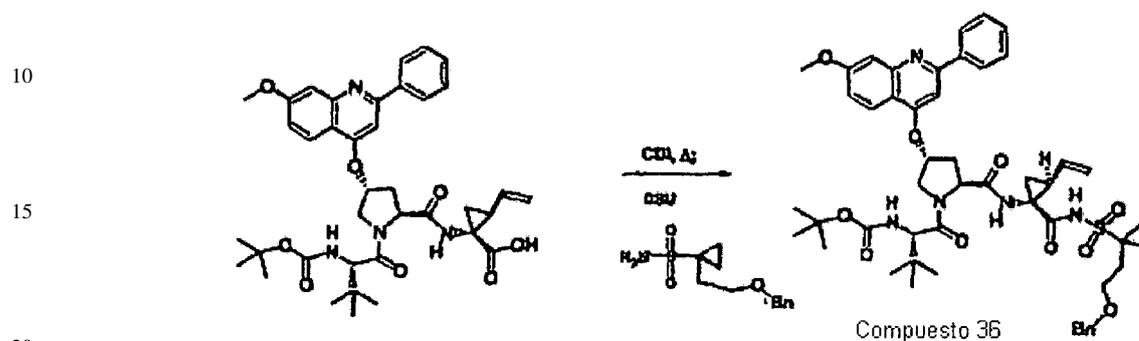
60

Etapa 36b) Se obtuvo, *amida del ácido 1-(2-benciloxi-etil)-ciclopropanosulfónico*, con 8% de rendimiento (0,702 g) a partir de 1,15 g (3,24 mmol) de *terc-butilcarbamato de 1-ciclobutilmetil-ciclopropanosulfonamida*, de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de *amida del ácido 1-butilciclopropanosulfónico* (etapa 30b, ejemplo 30) y se purificó el compuesto sobre Biotage 40 M usando EtOAc/hexanos (de 0% a 60%) como eluyente. RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,94 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 2,18 (t, J=6,56 Hz, 2H), 3,72 (t, J=6,56 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,32 (m, 4H); RMN ¹³C (metanol-d₄) δ ppm 12,42, 32,79, 69,31, 74,02, 128,72, 128,92, 129,39, 139,56. RMN ¹H metanol-d₄) δ ppm 0,94 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 2,18 (t, J=6,56 Hz, 2H), 3,72 (t, J=6,56 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,32 (m, 4H).

65

Etapa 36c

Preparación de compuesto 36 ejemplo 36, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(2-benzoxietil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 36, ejemplo 36, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-[1-(2-benciloxi-etil)ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-[7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico

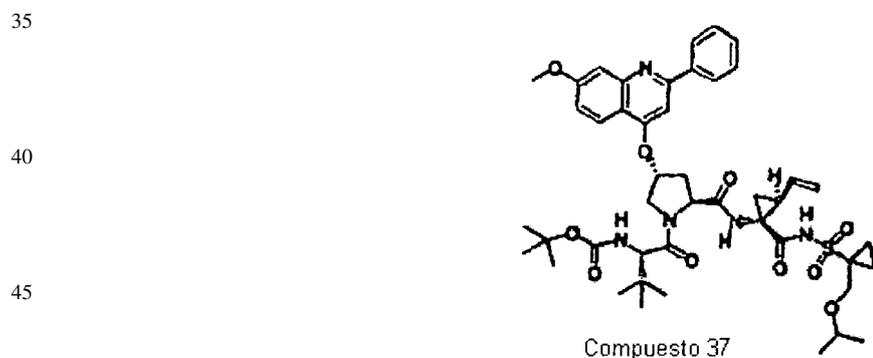


Etapa 36c) Se preparó el compuesto 36 con 66% de rendimiento (0,1031 g) a partir de ácido tripeptídico (0,120 g, 0,17 mmol) del producto de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de 1-(2-benciloxi-etil)-ciclopropanosulfonamida (compuesto 36b, ejemplo 36) en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC (disolvente B: 30% a 100%) dando el producto como un aceite espeso que solidificó en almacenamiento: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,91 (m, 2H), 1,06 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 1,38 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 2,20 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,72 (dd, J=14,19, 7,17 Hz, 1H), 3,68 (t, J=6,56, Hz, 2H), 3,97 (m, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,42 (d, J=7,63 Hz, 2H), 4,56 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 5,22 (d, J=16,79 Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,26 (m, 6H), 7,41 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 8,09 (m, 3H), EM m/z 924 (M⁺+1), EM m/z 922 (M⁻-1): HPCL (tiempo de retención: 1,88, procedimiento D).

25

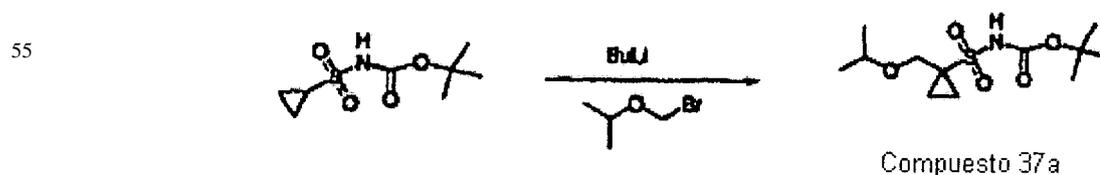
30

Compuesto 37, ejemplo 37



Etapa 37a

Preparación de terc-butilcarbamato de 1-iso-propoximetilciclopropanosulfonamida



Etapa 37a) Se obtuvo este compuesto 79% (0,98 g), terc-butilcarbamato de 1-iso-propoximetilciclopropanosulfonamida, a partir de 1,0 g (4,52 mmol) de terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina (etapa 15IId) excepto en el uso de 1,10 equivalentes de 2-bromometoxipropano como electrófilo como un sólido blanco y se llevó a la siguiente etapa.

65

Etapa 37b

Preparación de 1-iso-propoximetilciclopropanosulfonamida

5



10

Compuesto 37b

Etapa 37b) Se obtuvo este compuesto, amida del ácido 1-iso-propoximetil-ciclopropanosulfónico, con rendimiento del 98% (0,62 mg) a partir de 0,96 g (0,58 mmol) de terc-butylcarbamato de 1-iso-propoximetilciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de amida del ácido 1-butyl-ciclopropanosulfónico (etapa 30b, ejemplo 30) como un sólido blanco: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,98 (dd, J=7,02, 4,88 Hz, 2H), 1,16 (d, J=6,10, Hz, 6H), 1,30 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,76 (s, 2H).

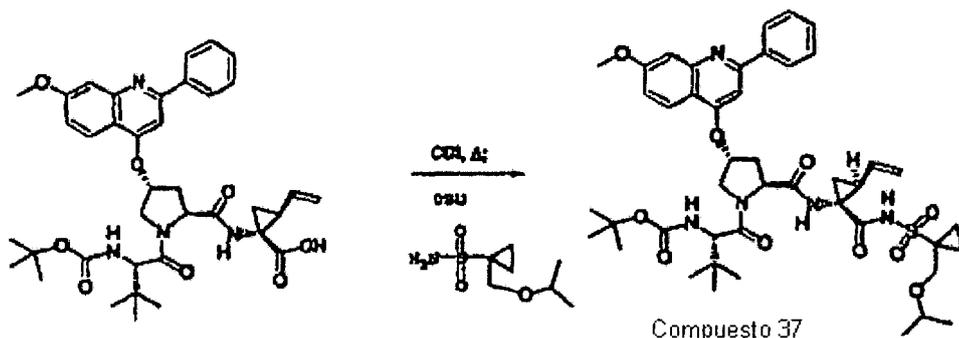
Etapa 37c

Preparación de compuesto 37, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-isopropoxietil]-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 37, ejemplo 37, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-isopropoximetilciclopropanosulfonilaminocarbonil)]-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico

30

35

40



Compuesto 37

Etapa 37c) Se preparó el compuesto 37 en 53% de rendimiento (0,065 g) a partir del producto ácido tripeptídico (0,100 g, 0,15 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de 1-iso-propoximetilciclopropanosulfonamida en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida y se purificó sobre placas de PTLC 20x40 cm 10000 de Analtech (MeOH/CH₂Cl₂: 5%) dando el producto deseado como una espuma blanca: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,03 (m, 8H), 1,04 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,33 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,93 (d, J=4,58 Hz, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 5,01 (dd, J=20,45, 9,77 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 7,05 (dd, J=9,16, 2,14 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 8,05 (m, 3H). CL-EM (tiempo de retención: 1,81, procedimiento L), EM m/z 862 (M⁺+1).

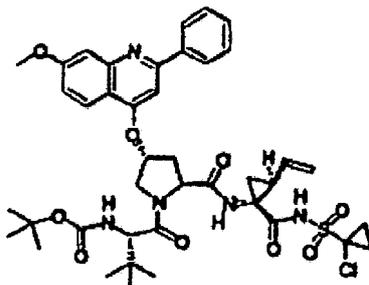
50

Compuesto 38, ejemplo 38

55

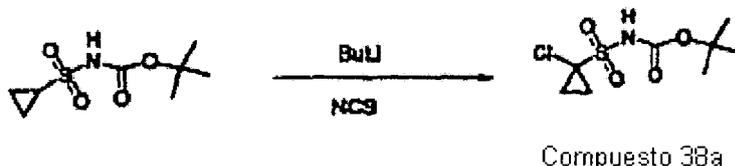
60

65



Compuesto 38

Etapa 38a

Preparación de *tert*-butilcarbamato de 1-cloro-ciclopropanosulfonamida

15 Etapa 38a) Se añadió a una solución de *tert*-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina (1,0 g, 4,52 mmol) disuelto en THF (10 ml) enfriada a -78°C , *n*-BuLi (6,4 ml, 10,2 mmol, 1,6 M en hexano) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió a esta solución THF (10 ml) de NCS (0,86 g, 6,34 mmol). Después de agitar durante 5 minutos se cambió el baño a baño de hielo y se agitó la mezcla durante 3 horas a la temperatura. Se diluyó la mezcla de reacción con agua helada, se ajustó el pH a < 4 . Se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc. Se secaron los extractos reunidos (MgSO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en SiO_2 usando EtOAc/hexanos (de 0% a 60%) como el eluyente dando 0,98 g (67%) de *tert*-butilcarbamato de 1-cloro-ciclopropanosulfonamida como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 1,51 (m, 11H), 2,01 (m, 2H), 7,60 (s, 1H).

20

Etapa 38b

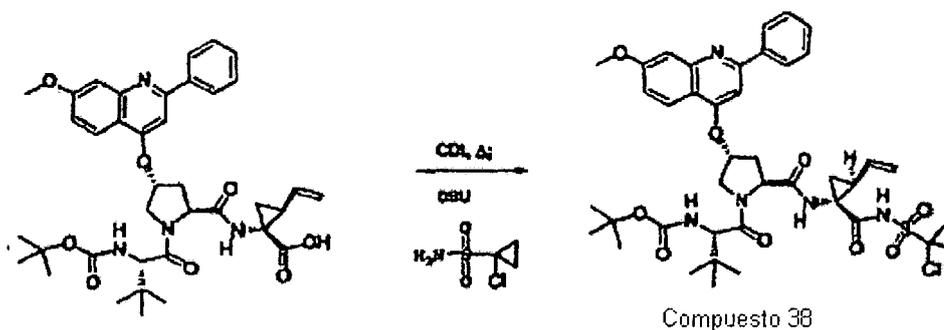
Preparación de 1-cloro-ciclopropanosulfonamida



35 Etapa 38b) Se obtuvo este compuesto, amida del ácido 1-cloro-ciclopropanosulfónico, en 100% de rendimiento (0,09 g) a partir de 0,148 g (0,58 mmol) de *tert*-butilcarbamato de 1-cloro-ciclopropanosulfonamida, de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de amida del ácido 1-butil-ciclopropanosulfónico (etapa 30b, ejemplo 30) pero sin purificación como un sólido pardo claro: RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 1,38 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

Etapa 38c

40 Preparación de compuesto 38, ejemplo 38, BOCNH-P3(L-*t*-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-clorociclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 38, ejemplo 38, éster *tert*-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-cloro-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoyl]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico



60 Etapa 38c) Se preparó el compuesto 38 con 39% de rendimiento (0,0646 g) a partir del producto de ácido tripeptídico (0,100 g, 0,15 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c (ejemplo 27) excepto en el uso de amida del ácido 1-clorociclopropanosulfónico en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 30% a 100%) como una espuma blanca: RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 1,07 (s, 9H), 1,22 (s, 9H), 1,43 (m, 2H), 1,46 (dd, $J=9,61, 5,65$ Hz, 1H), 1,91 (dd, $J=8,09, 5,65$ Hz, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,30 (c, $J=8,85$ Hz, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,81 (dd, $J=14,04, 7,02$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 4,67 (dd, $J=10,22, 7,17$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J=12,21$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J=10,38$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J=17,09$ Hz, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,42 (dd, $J=9,31, 2,29$ Hz, 1H), m, 1H), 7,57 (d, $J=2,14$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,79 (m, 3H), 8,11 (d, $J=7,02$ Hz, 2H), 8,38 (m, 1H) CL-EM (tiempo de retención: 1,60, procedimiento H), EM m/z 824 ($\text{M}^+ + 1$).

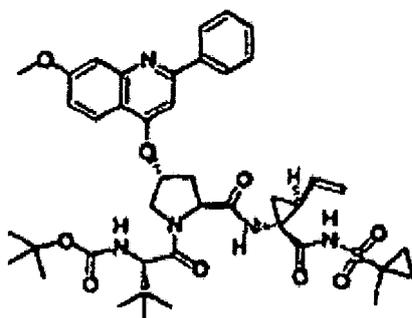
65

Compuesto 39, ejemplo 39

5

10

15

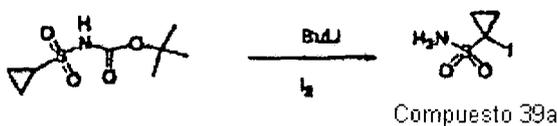


Compuesto 39

20 Etapa 39a

Preparación de 1-yodo-ciclopropanosulfonamida

25



Compuesto 39a

30

Etapa 39a) Se obtuvo este compuesto, amida del ácido 1-yodo-ciclopropanosulfónico, con 78% de rendimiento (0,87 g) a partir de 1,0 g (4,52 mmol) de terc-butylcarbamato de 1-cloro-ciclopropanosulfonamida (etapa 38a, ejemplo 38) excepto en el uso de 1,4 equivalentes de yodo como electrófilo y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos: de 0% a 60%) dando el producto como un sólido pardo claro: RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 1,37 (m, 2H), 178 (m, 2H), 4,75 (s, 2H).

35

Etapa 39b

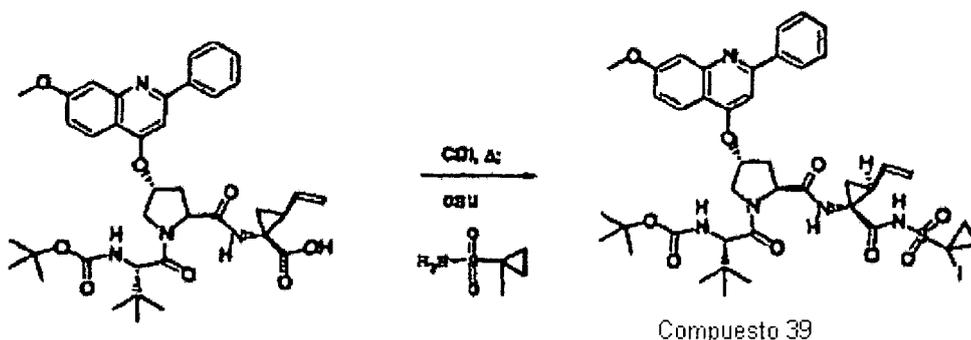
40

Preparación de compuesto 39, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-yodociclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 39, ejemplo 39, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-yodo-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico

45

50

55



Compuesto 39

60

Etapa 39b) Se preparó el compuesto 39 con 65% de rendimiento (0,1077 g) a partir del producto de ácido tripeptídico (0,125 g, 0,18 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de 1-yodo-ciclopropanosulfonamida en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida y se purificó mediante PTLC repetidamente dando el producto como una espuma: RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 1,05 (s, 9H), 1,12 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,33 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,14 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 5,15 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 7,06 (dd, J=9,00, 2,29 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 8,06 (m, 3H), HR EM m/z (M+H)⁺ calculado para C₄₁H₄₉N₅SO₉: 914,2296, encontrado: 914,2301. HPLC (tiempo de retención: 1,65, procedimiento I).

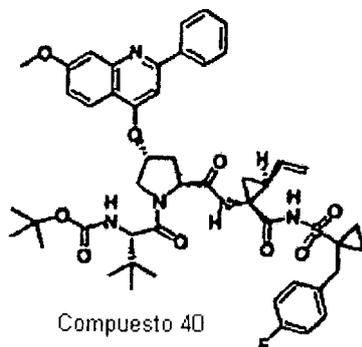
65

Compuesto 40, ejemplo 40

5

10

15



Compuesto 40

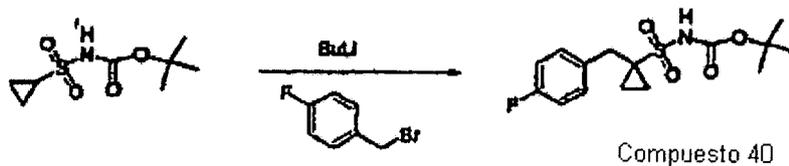
20

Etapa 40a

Preparación de terc-butilcarbamato de 1-(4-fluoro-bencil)-ciclopropanosulfonamida

25

30



Compuesto 40

35

Etapa 40a) Se obtuvo este compuesto, terc-butilcarbamato de 1-(4-fluoro-bencil)-ciclopropanosulfonamida, a partir de 1,0 g (4,52 mmol) de terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclo-propilsulfonilamina (etapa 15IId) excepto en el uso de 1,2 equivalentes de bromuro de 4-fluoro-bencilo como electrófilo. Se usó directamente el producto bruto en la siguiente etapa.

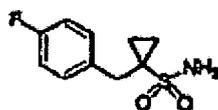
40

Etapa 40b

Preparación de 1-(4-fluoro-bencil)-ciclopropanosulfonamida

45

50



Compuesto 40

55

60

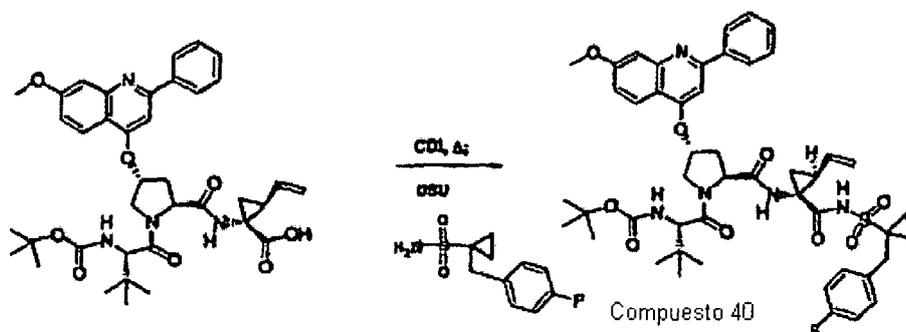
Etapa 40b) Se obtuvo este compuesto, 1-(4-fluoro-bencil)-ciclopropanosulfonamida, en 25% de rendimiento (0,26 g) en dos etapas del producto bruto de la etapa 40a de acuerdo con el procedimiento descritos en la síntesis de amida del ácido 1-butyl-ciclopropanosulfónico (etapa 30a) y se purificó mediante columna 40L de Biotage usando EtOAc/hexanos (de 5% a 100%) como el eluyente proporcionando el producto como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δδ ppm 0,83 (m, 2H), 1,39 (m,2H), 3,23 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,02 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃)δ ppm 11,00, 35,99, 41,76, 76,75, 115,77, 131,30, 131,37, 132,06, 132,09, 161,10, 163,06.

65

ES 2 315 568 T3

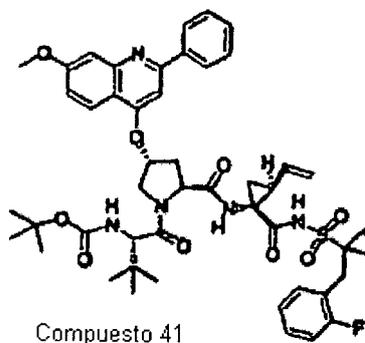
Etapa 40c

Preparación de compuesto 40, ejemplo 40 BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂[1-(4-fluorobencil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 40, ejemplo 40, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-(4-fluoro-bencil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico



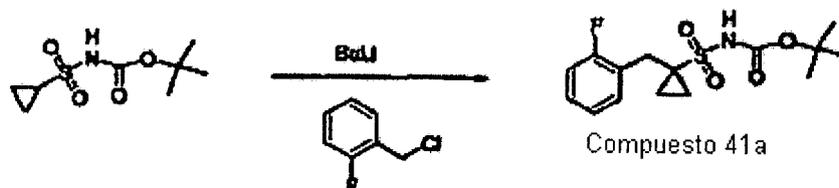
Etapa 40c) Se preparó el compuesto 40 con 41% de rendimiento (32,0) a partir de producto de ácido tripeptídico (0,060 g, 0,09 mmol) de etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c de ejemplo 27 excepto en el uso de 1-(4-fluoro-bencil)-ciclopropanosulfonamida en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: de 30% a 100%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,91 (m, 2H), 0,97 (s, 9H), 1,24 (s, 9H), 1,47 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,71 (dd, J=13,73, 6,71 Hz, 1H), 3,24 (d, J=14,04 Hz, 1H), 3,33 (d, J=12,21 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 5,15 (d, J=8,24 Hz, 1H), 5,32 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 6,99 (d, J=4,88 Hz, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,43 (d, J=2,14, Hz, 1H) 7,57 (m, 3H), 8,03 (d, J=3,05 Hz, 2H) 8,17 (d, J=9,15, Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,83, procedimiento L). EM m/z 898 (M⁺+1).

Compuesto 41, ejemplo 41



Etapa 41a

Preparación de terc-butylcarbamato de 1-(2-fluoro-bencil)-ciclopropanosulfonamida

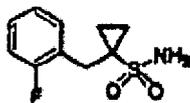


Etapa 41a) Se obtuvo este compuesto, terc-butylcarbamato de 1-(2-fluoro-bencil)-ciclopropanosulfonamida, a partir de 1,0 g (4,52 mmol) de terc-butylcarbamato de 1-metoxi-metilciclo-propilsulfonilamina (etapa 15IId) excepto en el uso de 1,1 equivalentes de cloruro de 2-fluoro-bencilo como electrófilo. Se usó directamente el producto bruto en la siguiente etapa.

Etapa 41b

Preparación de 1-(2-fluoro-bencil)-ciclopropanosulfonamida

5



10

Compuesto 41b

Etapa 41b) Se obtuvo este compuesto, 1-(2-fluoro-bencil)-ciclopropanosulfonamida, con 36% de rendimiento (0,41 g) en dos etapas a partir del producto bruto de la etapa 41a de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de amida del ácido 1-butil-ciclopropanosulfónico (etapa 30b) y se purificó mediante columna 40L de Biotage usando EtOAc (de 5% a 100%) como eluyente: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,83 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,02 (m, 2H).

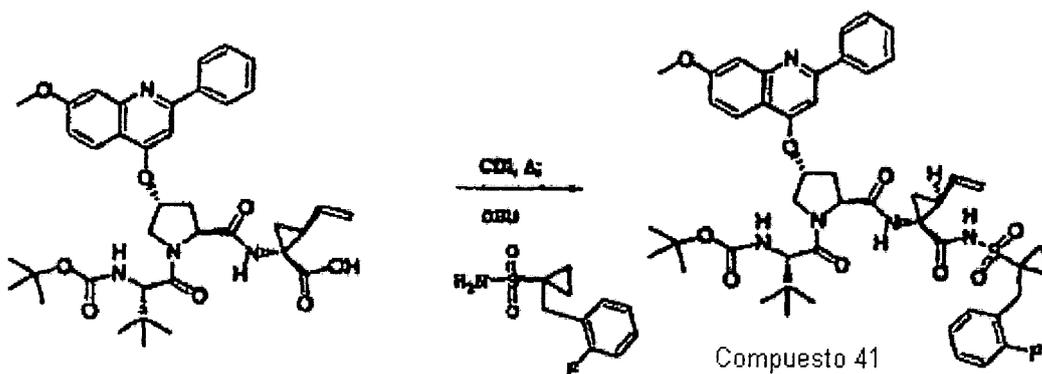
15

Etapa 41c

20

Preparación de compuesto 41, ejemplo 41 BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(2-fluorobencil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compues- to 41, ejemplo 41, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-[1-(2-fluoro-bencil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2- vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico

25



30

35

40

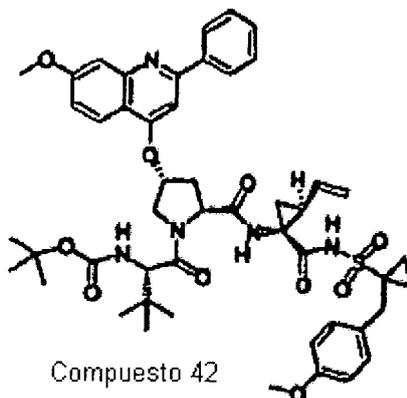
Etapa 41c) Se preparó el compuesto 41 con 47% de rendimiento (0,037 g) a partir del producto de ácido tripeptídico (0,060 g, 0,09 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de 1-(2-fluorobencil)-ciclopropanosulfonamida (41b) en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: de 30% a 100%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,94 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 1,23 (s, 9H), 1,47 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,75 (dd, J=13,17, 6,59 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,61 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,31 (d, J=17,57 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,48 (d, J=2,20 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 8,04 (m, 2H), 8,22 (d, J=9,15 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,76, procedimiento H), EM m/z 898 (M⁺+1).

45

50

Compuesto 42, ejemplo 42

55



60

65

Compuesto 42

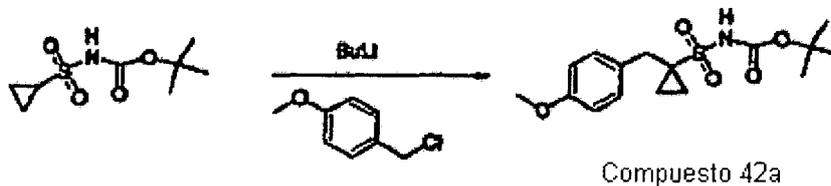
ES 2 315 568 T3

Etapa 42a

Preparación de terc-carbamato de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropanosulfonamida

5

10



15

20

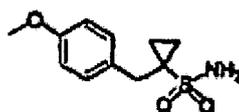
Etapa 42a) Se obtuvo este compuesto 1.2 g (78%), terc-carbamato de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropanosulfonamida, a partir de 1,0 g (4,52 mmol) de terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina (etapa 15IId) excepto en el uso de 1,1 equivalentes de cloruro de 4-metoxi-bencilo como electrófilo: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,78 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,47 (m, 2), 3,20 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,87 (m, 2H), 7,09 (m, 2H).

Etapa 42b

Preparación de 1-(4-metoxibencil)-ciclopropanosulfonamida

25

30



35

40

Etapa 42b) Se obtuvo este compuesto, 1-(4-metoxibencil)-ciclopropanosulfonamida, en 98% de rendimiento (0,63 g) en dos etapas a partir de 1,0 g (2,93 mmol) de terc-butilcarbamato de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de 1-butilciclopropanosulfonamida (etapa 30b, ejemplo 30) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,86 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,55 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm 11,07, 36,18, 42,00, 55,24, 114,20, 128,31, 130,76, 158,88.

45

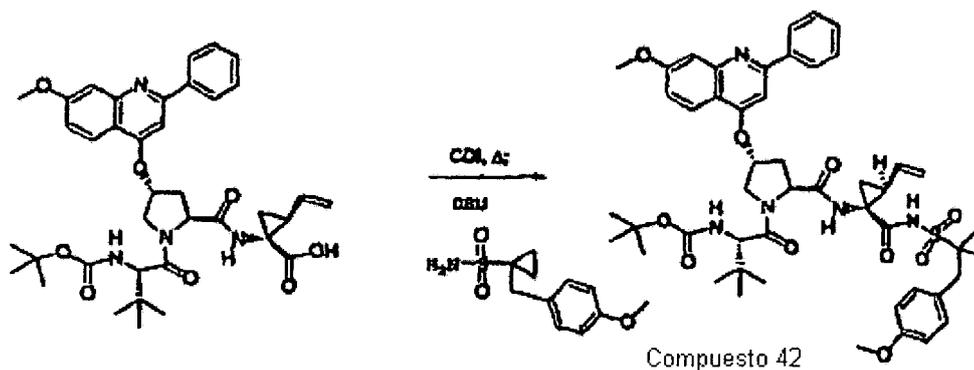
Etapa 42c

Preparación de compuesto 42, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(4-metoxibencil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 42, éster terc-butílico del ácido [1-[2-[1-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoyl]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil]-carbámico

55

60

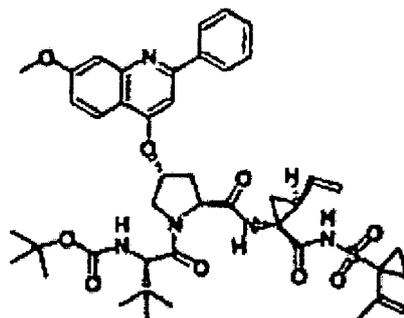
65



ES 2 315 568 T3

Etapa 42c) Se preparó el compuesto 42 con 25% de rendimiento (0,033 g) a partir del producto de ácido tripeptídico (0,100 g, 0,15 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de 1-(4-metoxibencil)-ciclopropanosulfonamida (compuesto 42b) en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida y se purificó mediante PTLC (MeOH/CH₂Cl₂: de 2% a 5%) y HPLC preparativa (disolvente B: de 35% a 100%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,94 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 1,24 (s, 9H), 1,39 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,73 (dd, J=13,36, 7,14 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 5,16 (d, J=9,15 Hz, 1H), 5,33 (d, J=17,20 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,82 (d, J=6,59 Hz, 2H), 7,04 (d, J=8,78 Hz, 2H), 7,20 (dd, J=9,15, 2,20 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,61 (m, 3H), 8,04 (d, J=3,66 Hz, 2H), 8,20 (d, J=9,15 Hz, 1H). EM m/z 908 (M⁻), CL-EM (tiempo de retención: 1,53, procedimiento H).

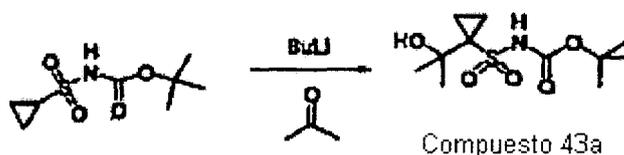
Compuesto 43, ejemplo 43



Compuesto 43

Etapa 43a

Preparación de terc-butilcarbamato de 1-(1-hidroxi-1-metiletil)-ciclopropanosulfonamida

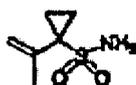


Compuesto 43a

Etapa 43a) Se obtuvo el compuesto 43a, terc-butilcarbamato de 1-(1-hidroxi-1-metiletil)-ciclopropanosulfonamida, en 49% (1,23 g) a partir de 2,0 g (9,04 mmol) de terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina (etapa 15IIId) excepto en el uso de 1,1 equivalentes de 2-acetona como electrófilo y se purificó en columna 40M de Biotage usando EtOAc/hexanos (de 0% a 60%) como el eluyente: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 7,42 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm 10,94, 27,96, 28,49, 48,46, 83,91, 149,35.

Etapa 43b

Preparación de amida del ácido 1-(2-fluoro-bencil)ciclopropanosulfónico



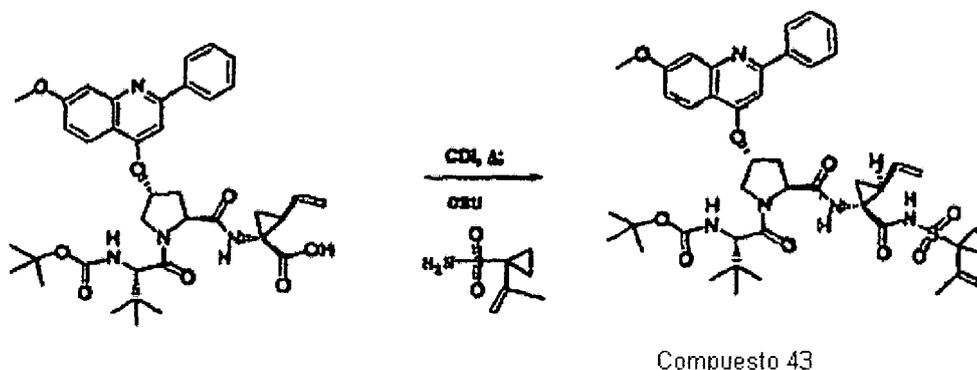
Compuesto 43b

Etapa 43b) Se obtuvo este compuesto, 1-isopropenil-ciclopropanosulfonamida, con 94% de rendimiento (0,36 g) a partir de 0,6 g (2,15 mmol) de terc-butilcarbamato de 1-(1-hidroxi-1-metiletil)-ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de amida del ácido 1-butiril-ciclopropanosulfónico (etapa 30b) y se purificó mediante columna de 35 g de Redisep usando EtOAc/hexanos (de 5% a 100%) como el eluyente: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,00 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 5,27 (d, J=6,59 Hz, 2H).

ES 2 315 568 T3

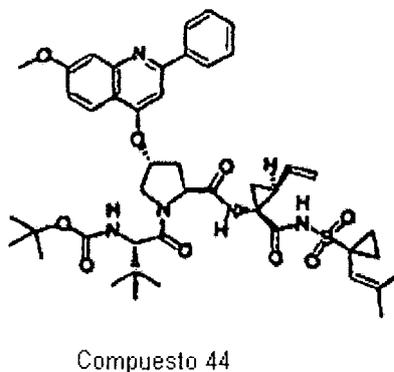
Etapa 43c

Preparación de compuesto 43, ejemplo 43 BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-isopropenilciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 43, ejemplo 43, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-isopropenil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoyl]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico



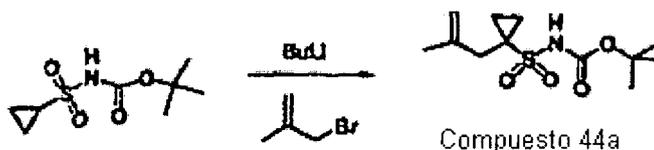
Etapa 43c) Se obtuvo el compuesto 43 en 30% rendimiento (0,0215 g) a partir del producto ácido tripeptídico (0,060 g, 0,09 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de 1-isopropenilciclopropanosulfonamida en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida. RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,96 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,37 (dd, J=9,33, 4,94 Hz, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,68 (dd, J=13,54, 7,32 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 5,14 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 5,90 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,78 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,37 (d, J=2,20 Hz, 1H) 7,50 (m, 3H), 8,06 (m, 3H). CL-EM (tiempo de retención: 1,74, procedimiento I), EM m/z 830 (M⁺+1).

Compuesto 44, ejemplo 44



Etapa 44a

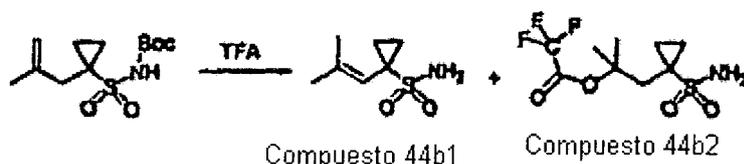
Preparación de terc-butilcarbamato de 1-iso-butenilciclopropanosulfonamida



Etapa 44a) Se obtuvo este compuesto, terc-butilcarbamato de 1-(2-metil-alil)-ciclopropanosulfonamida, en 95% (1,18 g) a partir de 1,0 g (4,52 mmol) de terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclo-propilsulfonilamina (etapa 15IId) excepto en el uso de 1,1 equivalentes de bromuro de iso-butilo como electrófilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,93 (m, 2H), 1,49 (m, 9H), 1,73 (m, 2H), 1,78 (d, J=7,93 Hz, 3H), 2,58 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 6,77 (s, 1H).

Etapa 44b

Preparación de 1-iso-butenilciclopropanosulfonamida



15

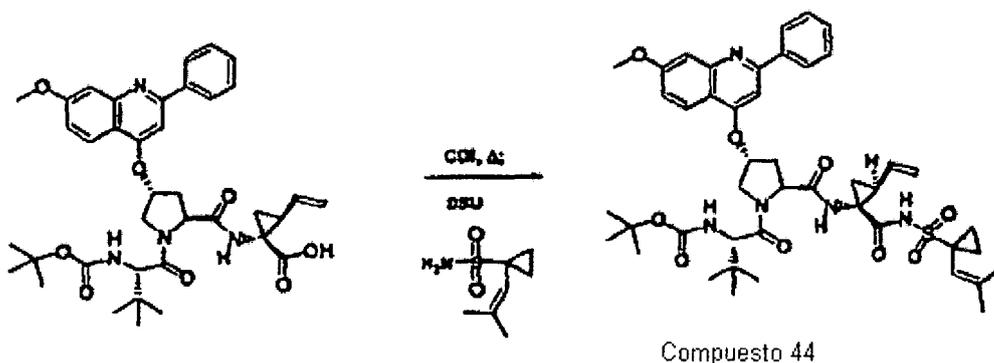
Etapa 44b) Se obtuvo una mezcla 1/1 del compuesto 44b1 y compuesto 44b2 (0,31 g) a partir de 1,0 g (3,6 mmol) de terc-butylcarbamato de 1-iso-butenilciclopropano (compuesto 44a) siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de amida del ácido 1-butyl-ciclopropanosulfónico (etapa 30b) como un sólido blanco: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,97 (m, 2H), 1,09 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 5,49 (s, 1H).

Etapa 44c

20

Preparación de compuesto 44, ejemplo 44 BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(2-metil-propen-3-il)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 44, ejemplo 44, éster terc-butílico del ácido [1-(4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2-[1-[1-(2-metil-propenil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]-carbámico

25

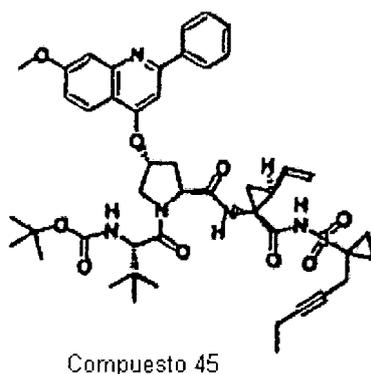


45

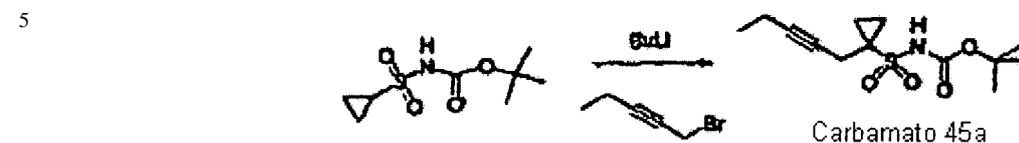
Etapa 44c) Se preparó el compuesto 44 en 28% de rendimiento (0,0346 g) a partir de producto ácido tripeptídico (0,100 g, 0,09 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de 1-(2-metilpropenil)-ciclopropanosulfonamida (compuesto 44b) en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 40% a 85%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,85 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,58 (m, 10H), 2,10 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 5,21 (d, J=17,57 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,89 (m, 1H), 7,05 (dd, J=9,15, 2,20 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,37 (d, J=2,20 Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 8,07 (m, 3H), CL-EM (tiempo de retención: 1,82, procedimiento L), EM m/z 844 (M⁺+1).

50

Compuesto 45, ejemplo 45



Etapa 45a

Preparación de terc-butilcarbamato de 1-pent-2-inil-ciclopropanosulfonamida

15

Etapa 45a) Se obtuvo este compuesto, terc-butilcarbamato de 1-pent-2-inil-ciclopropanosulfonamida, 79% (1,03 g), a partir de 1,0 (4,52 mmol) de terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclo-propilsulfonilamina (etapa 15IId) excepto en el uso de 1,1 equivalentes de 1-bromo-pent-2-ino como electrófilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,10 (t, J=7,48 Hz, 3H), 1,15 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,62 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,90 (t, J=2,44 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H).

Etapa 45b

Preparación de 1-pent-2-inil-ciclopropanosulfonamida

30

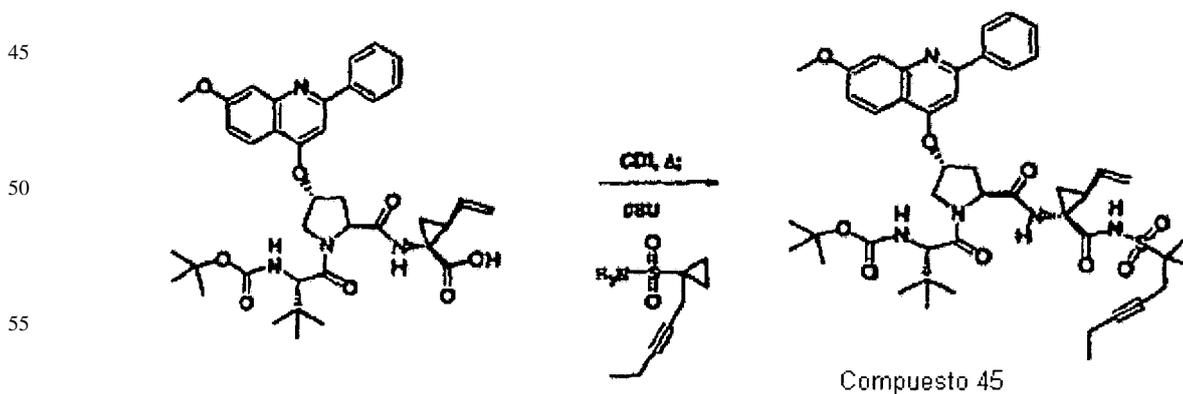
Etapa 45b) Se obtuvo este compuesto, amida del ácido 1-pent-2-inil-ciclopropanosulfónico, en 100% de rendimiento (0,72 g) a partir de 1,1 g (3,83 mmol) de terc-butilcarbamato de 1-pent-2-inil-ciclopropanosulfonamida, de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de amida del ácido 1-butil-ciclopropanosulfónico (etapa 29Iie) como un sólido blanco: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,06 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,48 Hz, 3H), 1,23 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,94 (t, J=2,44 Hz, 2H).

Etapa 45c

35

40

Preparación de compuesto 45, ejemplo 45 BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-PI (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(1-pent-2-inil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 45, ejemplo 45, éster terc-butílico del ácido [1-{4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-pent-2-inil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)]-2-vinilciclopropilcarbamoil]pirrolidín-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]-carbámico



60

Etapa 45c) Se preparó el compuesto 45 en 31% de rendimiento (0,0382 g) a partir de producto de ácido tripeptídico (0,100 g, 0,15 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de amida del ácido 1-pent-2-inil-ciclopropanosulfónico en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: de 40 a 100%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,97 (m, 5H), 1,04 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 1,30 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 2,03 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 5,20 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,91 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 8,07 (m, 3H), CL-EM (tiempo de retención: 1,86, procedimiento L), EM m/z 856 (M⁺+1).

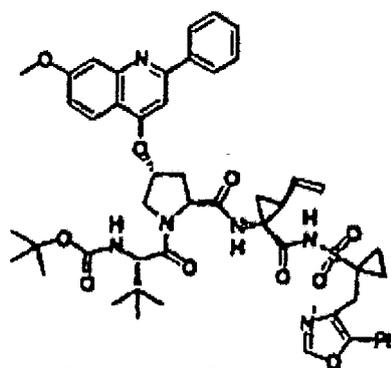
65

Compuesto 46, ejemplo 46

5

10

15



Compuesto 46

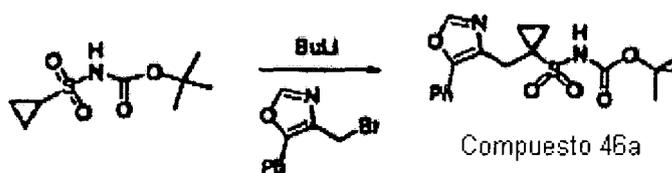
20

Etapa 46a

preparación de terc-butilcarbamato de 1-(5-fenil-oxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida

25

30



Compuesto 46a

35

40

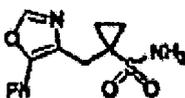
Etapa 46a) Se obtuvo este compuesto, terc-butilcarbamato de 1-(5-fenil-oxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida, en 27% (0,461 g) a partir de 1,0 g (4,52 mmol) de terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina (etapa 15IId) excepto en el uso de 1,1 equivalentes de 5-bromometil-3-fenil-isoxazol como electrófilo: RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 1,06 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,63 (d, $J=6,95$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

Etapa 46b

45

Preparación de 1-(5-fenil-oxazol-4-ilmetil)ciclopropanosulfonamida

50



Compuesto 46b

55

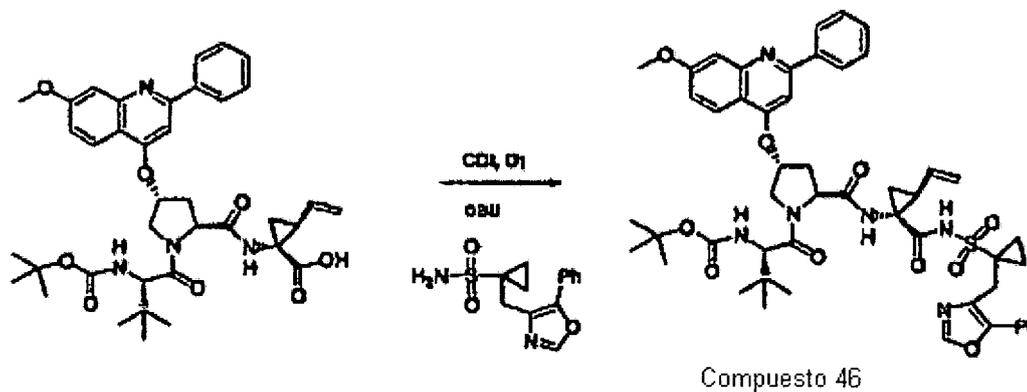
60

Etapa 46b) Se obtuvo este compuesto, amida del ácido 1-(5-fenil-oxazol-4-ilmetil)ciclopropanosulfónico, con 54% de rendimiento (0,126 g) a partir de 0,32 g (3,83 mmol) de terc-butilcarbamato de 1-pent-2-inil-ciclopropanosulfonamida, de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de la amida del ácido 1-butil-ciclopropanosulfónico (etapa 30a, ejemplo 30) pero sin purificación: RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 0,79 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,72 (d, $J=6,95$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

65

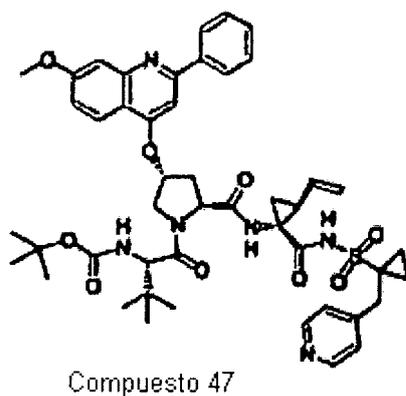
Etapa 46c

Preparación de compuesto 46, ejemplo 46 BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(5-fenil-oxazol-4-ilmetil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 46, ejemplo 46, éster terc-butílico del ácido [[1-(4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2-{1-[1-(5-fenil-oxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil}pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetilpropil]-carbámico



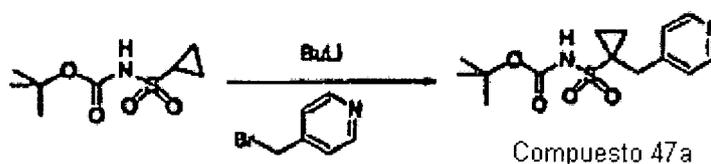
Etapa 46c) Se preparó el compuesto 46 en 18% de rendimiento (0,0255 g) a partir del producto de ácido tripeptídico (0,080 g, 0,12 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de 1-(4-fenil-isoxazol-5-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida del producto de la etapa 46b (ejemplo 46) en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC preparativa (ejemplo B: 40%-90%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,04 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,41 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,84 (dd, J=7,32, 4,88 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,57 (d, J=14,65 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,17 (m, 3H), 4,23 (dd, J=5,49, 3,05 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,51 (d, J=11,60 Hz, 1H), 4,56 (t, J=8,55 Hz, 1H), 4,97 (d, J=11,29 Hz, 1H), 5,18 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 7,06 (dd, J=9,00, 1,98 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 7,68 (m, 3H), 8,01 (m, 3H), EM m/z 946 (M⁻-1) HPLC (tiempo de retención: 1,96, procedimiento M).

Compuesto 47, ejemplo 47



Etapa 47a

Preparación de 1-(4-piridil)-ciclopropanosulfonamida

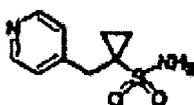


ES 2 315 568 T3

Etapa 47a) Se añadió a una solución de terc-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina (105 g, 4,52 mmol) en THF (9 ml) enfriada a -78°C , n-BuLi (6,2 ml, 9,2 mmol, 1,6 M en hexano). Se agitó la mezcla durante 1 hora a -78°C , y se inyectó 0,55 ml (0,5 mmol) de 4-(bromometil)piridina fresca de una vez. Se preparó la 4-(bromometil)-piridina fresca a partir de bromhidrato de 4-(bromometil)piridina mediante tributo entre bicarbonato de sodio acuoso y éter, la capa de éter se separó rápidamente, se secó (MgSO_4), se eliminó el disolvente a vacío, y se usó inmediatamente en la reacción. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos a -78°C , se cambió el baño por agua con hielo, y se agitó durante 1 hora más. Se diluyó la mezcla de reacción con tampón a pH 4,0, se ajustó a pH 4 y se extrajo con EtOAc. Se secaron las extracciones reunidas (MgSO_4), se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa dando una mezcla (sólo 0,42 g) con terc-butilcarbamato de 1-(4-piridil)-ciclopropanosulfonamida y se usó la mezcla en la siguiente etapa.

Etapa 47b

Preparación de 1-(4-piridil)-ciclopropanosulfonamida

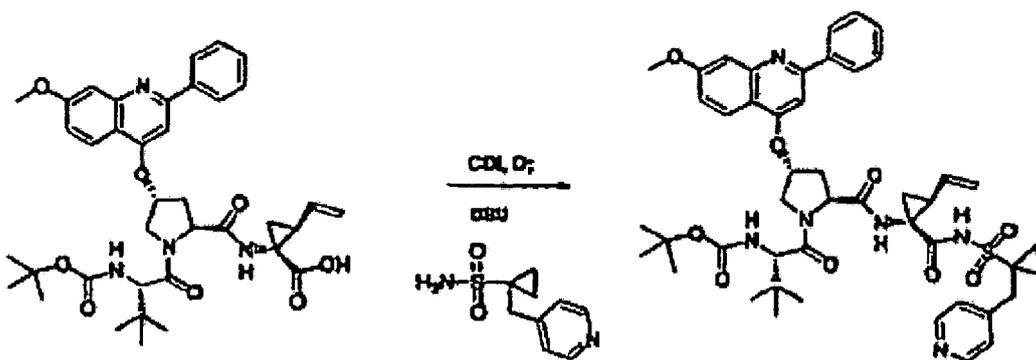


Compuesto 47b

Etapa 47b) Se obtuvo este compuesto, amida del ácido 1-piridin-2-ilmetil)ciclopropanosulfónico, en 13% de rendimiento (0,12 g) en dos etapas a partir de la mezcla de 47 de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de 1-butil-ciclopropanosulfonamida (etapa 30b) y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 0 a 80%) como un sólido blanco: RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 0,90 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 7,55 (d, $J=6,22$ Hz, 2H), 8,50 (d, $J=4,39$ Hz, 2H).

Etapa 47c

Preparación de compuesto 47, ejemplo 47 BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(1-piridin-4-ilmetil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 47, ejemplo 47, éster terc-butílico del ácido (1-[4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-piridin-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil)-carbámico



Compuesto 47

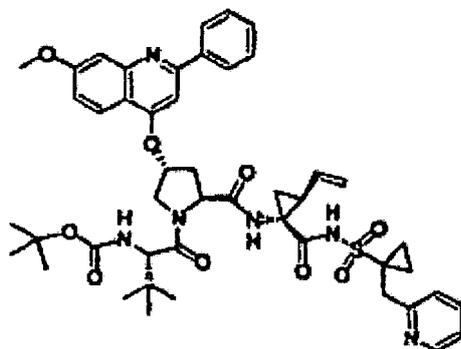
Etapa 47c) Se preparó el compuesto 47 en 58% de rendimiento a partir del producto ácido tripeptídico (0,120 g, 0,17 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27 del ejemplo 27, excepto en el uso de 1-piridin-4-ilmetilciclopropanosulfonamida (compuesto 47b, ejemplo 47) en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 0 a 85%): RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 2,30 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,76 (dd, $J=13,43, 6,71$ Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,12 (d, $J=9,46$ Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,19 (d, $J=8,85$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J=16,79$ Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,21 (d, $J=9,16$ Hz, 1H), 7,41 (s, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (s, 3H), 8,07 (s, 2H), 8,22 (d, $J=9,16$ Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), EM m/z 881 (M^++1), EM m/z 779 (m, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,39, procedimiento H), EM m/z 881 (M^++1).

Compuesto 48, ejemplo 48

5

10

15



Compuesto 48

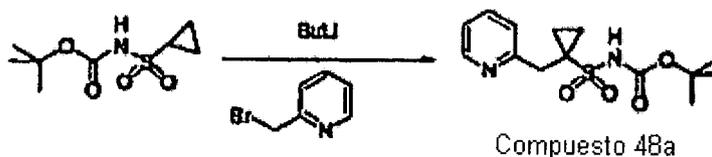
20

Etapa 48a

Preparación de terc-butilcarbamato de 1-piridin-2-ilmetil-ciclopropanosulfonamida

25

30



Compuesto 48a

35

Etapa 48a) Se obtuvo este compuesto impuro, terc-butilcarbamato de 1-piridin-2-ilmetil-ciclopropanosulfonamida, 0,61 g a partir de 0,1 g (4,52 mmol) de terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida, de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de 1-piridin-4-ilmetil-ciclopropanosulfonamida (etapa 47a). Se usó el producto impuro en la siguiente etapa.

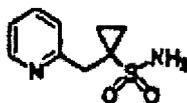
40

Etapa 48b

Preparación de 1-piridin-2-ilmetil-ciclopropanosulfonamida

45

50



Compuesto 48b

55

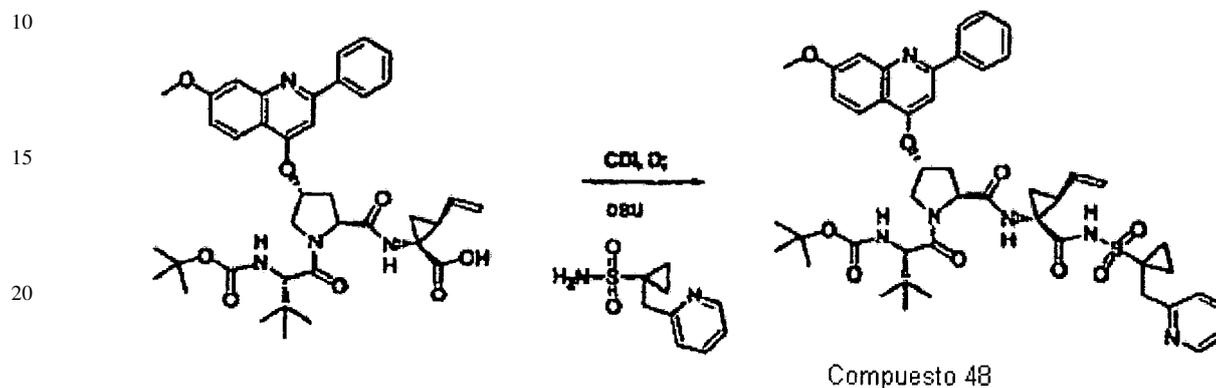
Etapa 48b) Se obtuvo este compuesto, terc-butilcarbamato de 1-(piridin-2-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida, en 18% de rendimiento (0,171 g) en dos etapas a partir del producto impuro de la etapa 48a de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de 1-piridin-4-ilmetil-ciclopropanosulfonamida (etapa 47b) y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: de 0 a 80%) como un sólido blanco: RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 1,19 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 7,89 (t, J=6,77 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,42 Hz, 1H), 8,46 (t, J=7,87 Hz, 1H), 8,71 (d, J=5,86 Hz, 1H).

60

65

Etapa 48c

Preparación de compuesto 48, ejemplo 48 BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(1-piridin-4-ilmetil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 48, ejemplo 48, éster terc-butílico del ácido (1-[4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-piridin-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil)-carbámico



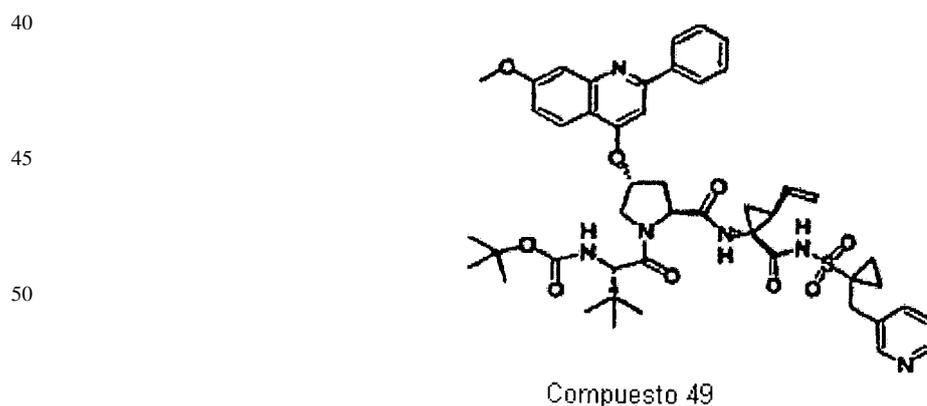
25

Etapa 48c) Se preparó el compuesto 48 en 67% de rendimiento (0,086 g) a partir de producto de ácido tripeptídico (0,120 g, 0,17 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto que se usó 1-piridin-2-ilmetil-ciclopropanosulfonamida (compuesto 48b) en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida, HPLC preparativa (disolvente de 0 a 85%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,97 (s, 9H), 0,99 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,48 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,27 (c, J=8,90 Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,76 (dd, J=13,54,6,95 Hz, 1H), 3,39 (d, J=13,91 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,09 (d, J=12,08 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 5,14 (d, J=10,25 Hz, 1H), 5,31 (d, J=16,83 Hz, 1H), 5,76 (m, 1H), 7,25 (dd, J=9,15 2,20 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=7,68, 5,12 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,64 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,24 (d, J=9,15 Hz, 1H), 8,44 (d, J=4,03 Hz, 1H). EM m/z 881 (M⁺+1), EM m/z 799 (M⁻-1). CL-EM (tiempo de retención: 1,43, procedimiento H), EM m/z 881 (M⁺+1).

30

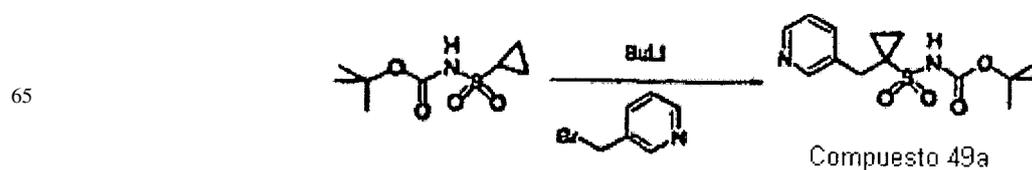
35

Compuesto 49, ejemplo 49



Etapa 49a

Preparación de terc-butylcarbamato de 1-piridin-3-ilmetilciclopropanosulfonamida

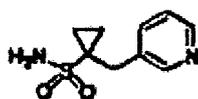


ES 2 315 568 T3

Etapa 49a) Se añadió a una solución de terc-butilcarbamato de ciclopropilsulfonilamina (105 g, 4,52 mmol) en THF (9 ml) enfriada a -78°C , n-BuLi (6,2 ml, 9,2 mmol, 1,6 M en hexano). Se agitó la mezcla durante 1 hora a -78°C , y se inyectó solución en éter fresca (2 ml) de 3-(bromometil)piridina de una vez. La 3-(bromometil)piridina fresca se preparó a partir de 1,5 g (5,9 mmol) de bromhidrato de 3-(bromometil)piridina repartido entre bicarbonato de sodio acuoso y éter. Se separó rápidamente la capa de éter, se secó (MgSO_4), y se concentró a vacío hasta que quedó aproximadamente 2 ml de líquido. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 minutos, se cambió el baño por agua helada, y se agitó durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con tampón a pH 4,0, se ajustó a pH 4, y se extrajo con EtOAc. Se secó la extracción (MgSO_4), se concentró, y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: de 0 a 80%) dando 0,61 g de mezcla con terc-butilcarbamato de 1-(3-piridil)-ciclopropanosulfonamida, y se usó la mezcla en la siguiente etapa.

Etapa 49b

Preparación de 1-(piridin-2-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida

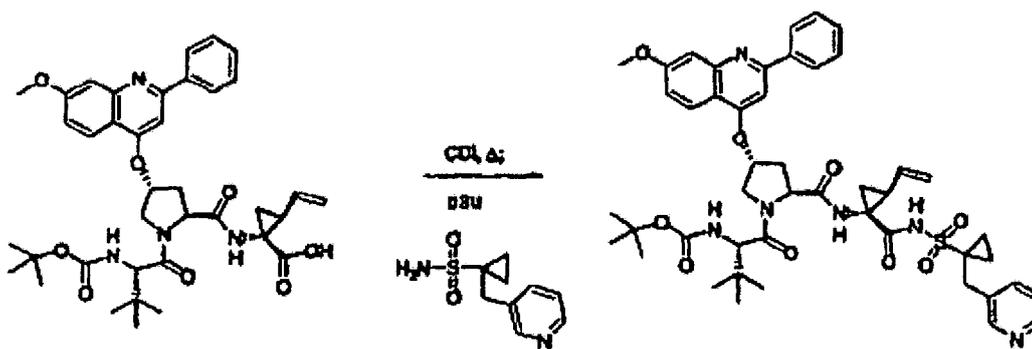


Compuesto 49b

Etapa 49b) Se obtuvo este compuesto, amida del ácido 1-(piridin-2-ilmetil)-ciclopropanosulfónico, en 11% de rendimiento (0,107 g, dos etapas) a partir de 0,5 g de terc-butilcarbamato de 1-(piridin-3-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida impuro de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de amida de ácido 1-(piridin-4-ilmetil)-ciclopropanosulfónico (etapa 48b, ejemplo 48): RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 1,11 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 7,94 (dd, $J=8,09, 5,65$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J=8,24$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J=5,19$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

Etapa 49c

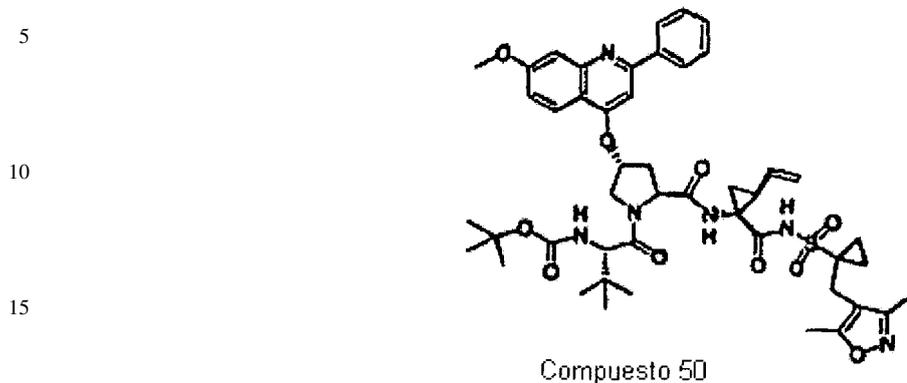
Preparación de compuesto 49, ejemplo 49 BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(1-piridin-3-ilmetil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 49, ejemplo 49, éster terc-butílico del ácido (1-{4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-piridin-3-ilmetil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2,2-dimetil-propil)-carbámico



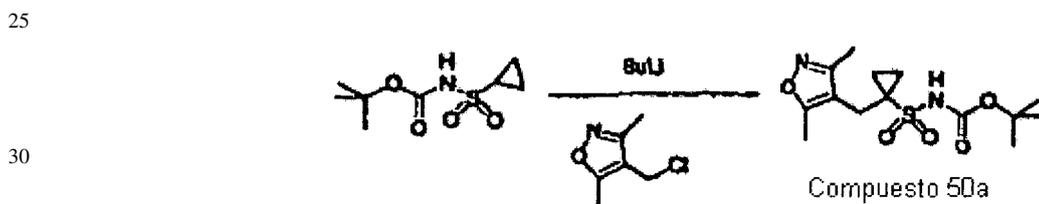
Compuesto 49

Etapa 49c) Se preparó el compuesto 49 con 14% de rendimiento (0,0127 g) a partir de producto de ácido tripeptídico (0,080 g, 0,12 mmol) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de 1-piridin-3-ilmetil-ciclopropanosulfonamida en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: de 0 a 85%); RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 0,97 (s, 9), δ 1,20 (s, 9), δ 1,31 (m, 4), δ 1,58 (m, 1), δ 1,91 (dd, $J=8,24, 5,49$ Hz, 1), δ 2,29 (m, 1), δ 2,41 (m, 1), δ 2,77 (dd, $J=14,19, 6,87$ Hz, 1), δ 3,30 (m, 1), δ 3,39 (m, 1), δ 4,03 (s, 3), δ 4,11 (dd, $J=12,05, 2,90$ Hz, 1), δ 4,17 (s, 1), δ 4,65 (m, 2), δ 5,18 (m, 1), δ 5,34 (d, $J=17,09$ Hz, 1), δ 5,75 (m, 2), δ 6,92 (s, 1), δ 7,32 (m, 1), δ 7,46 (s, 1), δ 7,49 (s, 1), δ 7,56 (s, 1), δ 7,71 (m, 3), δ 7,86 (d, $J=6,41$ Hz, 1), δ 8,06 (dd, $J=7,78, 1,68$ Hz, 2), δ 8,30 (d, 8,85 Hz, 1), δ 8,49 (s, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,49, procedimiento 1), EM m/z 881 (M^++1).

Compuesto 50, ejemplo 50



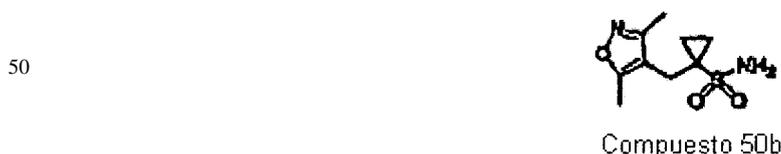
Etapa 50a

Preparación de terc-butilcarbamato de 1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida

35 Etapa 50a) Se obtuvo este compuesto, terc-butilcarbamato de 1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida, en 45% (0,672 g) a partir de 1,0 g (4,52 mmol) de terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina (etapa 15IId) excepto en que se usó 1,1 equivalente de 4-clorometil-3,5-dimetil-isoxazol como electrófilo y se purificó sobre Biotage 40L usando EtOAc/hexanos (de 5% a 100%) como el eluyente: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,66 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,64 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,07 (s, 2H), 6,80 (s, 1H).

40

Etapa 50b

Preparación de amida del ácido 1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfónico

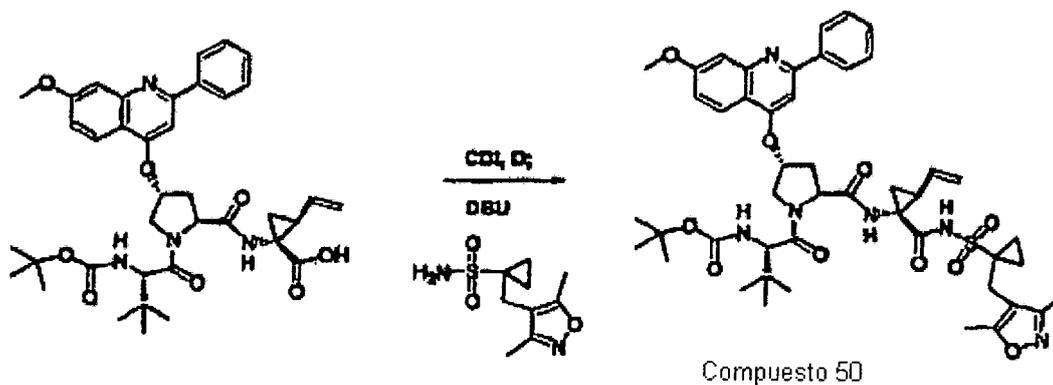
55 Etapa 50b) Se obtuvo el compuesto 50b, amida del ácido 1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfónico, con 24% de rendimiento (0,083 g), a partir de 0,48 g de terc-butilcarbamato de 1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de amida del ácido 1-(piridin-4-ilmetil)-ciclopropanosulfónico (etapa 47b, ejemplo 47): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,47 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 4,73 (s, 2H).

60

65

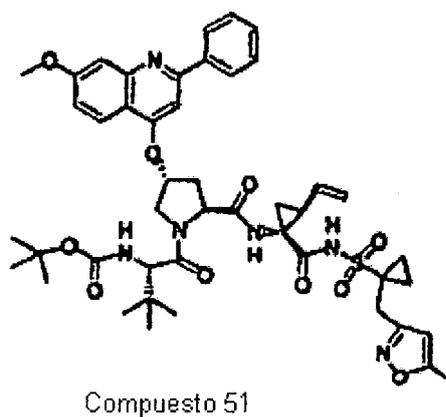
Etapa 50c

Preparación de compuesto 50, ejemplo 50, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 50, ejemplo 50, éster terc-butílico del ácido {1-[2-(1-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil)-carbámico



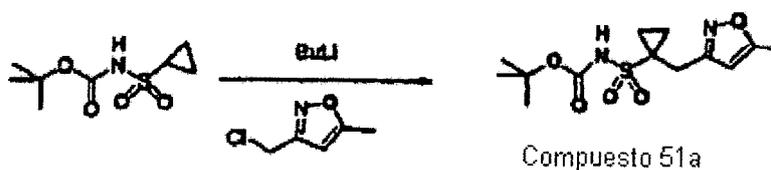
Etapa 50c) Se preparó el compuesto 50 en 32% de rendimiento (0,0254 g) a partir del producto de ácido tripeptídico (0,060 g) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de 1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida (compuesto 50b, ejemplo 50) en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 40 a 85%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,60 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 1,19 (s, 9H), 1,43 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,90 (dd, J=8,1, 5,3 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,77 (dd, J=13,9, 7,2 Hz, 1 H), 3,07 (d, J=14,7 Hz, 1 H), 3,15 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,74 (m, 2H), 7,34 (dd, J=9,2, 2,14 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,70 (m, 3δ), 8,06 (m, 2H), 8,81 (m, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,69, procedimiento 1), EM m/z 899 (M⁺+1).

Compuesto 51, ejemplo 51



Etapa 51a

Preparación de terc-butylcarbamato de 1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida

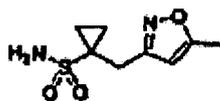


ES 2 315 568 T3

Etapa 51a) Se obtuvo este compuesto, terc-butilcarbamato de 1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida, en 34% (0,486 g) a partir de 1,0 (4,52 mmol) de terc-butilcarbamato de ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de terc-butilcarbamato de (3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida (etapa 50^a) excepto en el uso de 1,1 equivalentes de 3-clorometil-5-metil-isoxazol como electrófilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,04 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,71 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

Etapa 51b

Preparación del compuesto amida del ácido 1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-ciclopropanosulfónico

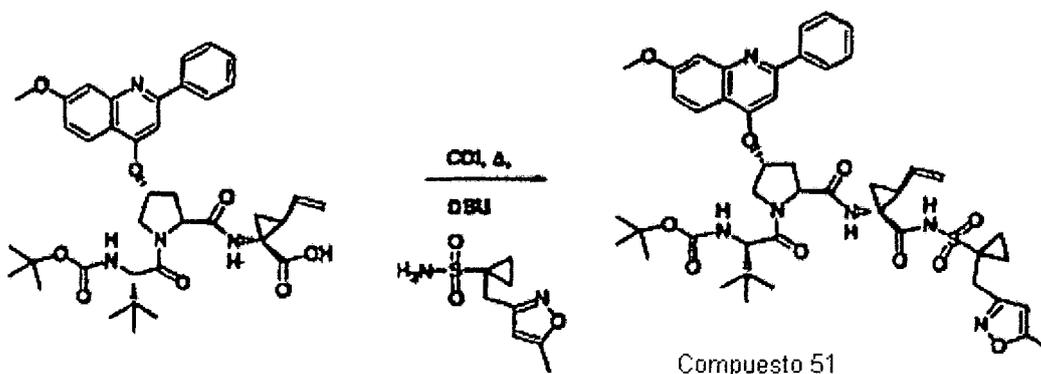


Compuesto 51b

Etapa 51b) Se obtuvo este compuesto, amida del ácido 1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-ciclopropanosulfónico, en 24% de rendimiento (0,0813 g) a partir de 0,48 g de terc-butilcarbamato de 1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de amida del ácido 1-butilciclopropanosulfónico (etapa 20b): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,89 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 6,16 (s, 1H).

Etapa 51c

Preparación de compuesto 51, ejemplo 51, BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂[1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 51, ejemplo 51, éster terc-butílico del ácido [1-(4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2-{1-[1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropilcarbamoil}-pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-carbámico

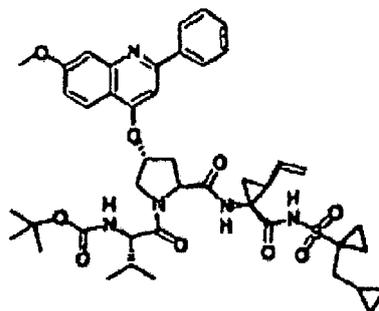


Compuesto 51

Etapa 51c) Se preparó el compuesto 51 con 7% de rendimiento (0,0058 g) a partir del producto ácido tripeptídico (0,060 g) de la etapa 2e (ejemplo 2) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 excepto en el uso de 1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-ciclopropanosulfonamida en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: de 30 a 100%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,89 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,26 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,94 (m, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,20 (d, J=16,79 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,91 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,06 (d, J=8,85 Hz, 1H), m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 8,05 (m, 3H). CL-EM (tiempo de retención: 1,69, procedimiento 1), EM m/z 885 (M⁺+1).

ES 2 315 568 T3

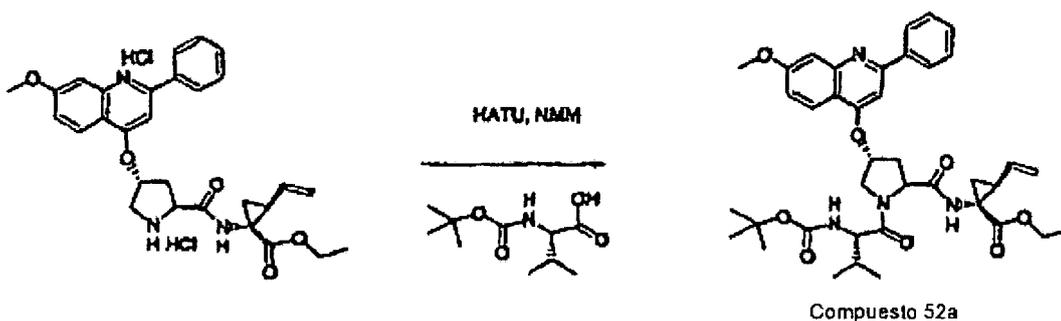
Compuesto 52, ejemplo 52



Compuesto 52

Etapa 52a

Preparación de compuesto 52a, ejemplo 52a, éster etílico del ácido BOCNH-P3(L-val) P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S)vinil Acca)-carboxílico o designación alternativa, compuesto 52a, ejemplo 52a, éster etílico del ácido 1-[[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-vinilciclopropanocarboxílico

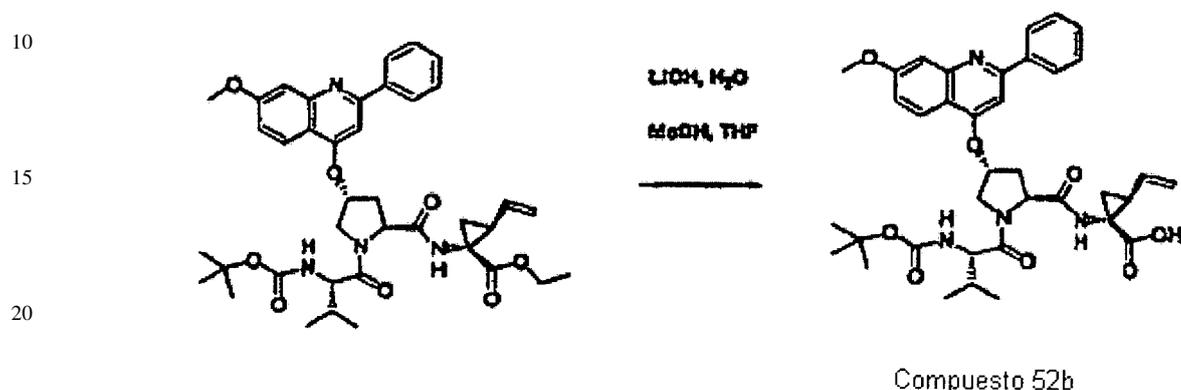


Compuesto 52a

Etapa 52a) Se añadió a una suspensión del producto de la etapa 2c (ejemplo 2), la sal clorhidrato de isómero (1R,2S)vinil Acca P1 de éster etílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxílico (1,2 g, 1,99 mmol), N-BOC-L-valina (0,65 g, 2,39 mmol), NMM (1,0 g, 9,97 mmol) en DMF (12 ml), HATU (1,0 g, 2,59 mmol). Después de agitar durante la noche se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (200 ml), se lavó con tampón a pH 4,0 (2 veces), NaHCO₃ acuosa saturada (20 ml), salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄), se purificó mediante una columna 40M de Biotage (eluyendo con 15% a 60% de EtOAc en hexanos) dando el producto del título como un sólido blanco (0,98 g, 70%). RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,95 (m, 6H), 1,23 (m, 12H), 1,42 (m, 1H), 1,71 (dd, J=8,05, 5,49 Hz, 1 H), 1,97 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,10 (m, 4H), 4,60 (m, 2H), 5,09 (dd, J=10,43, 1,65 Hz, 1 H), 5,26 (dd, J=17,02, 1,65 Hz, 1 H), 5,57 (s, 1H), 5,76 (m, 1H), 7,10 (dd, J=8,97, 2,38 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1H), 7,39 (d, J=2,56 H, 1H), 7,54 (m, 3H), 8,07 (m, 3H).

Etapa 52b

Preparación de compuesto 52b, ejemplo 52b, ácido BOCNH-P3(L-val) P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-carboxílico o designación alternativa, compuesto 52b, ejemplo 52b, ácido 1-[[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-vinil-ciclopropanocarboxílico



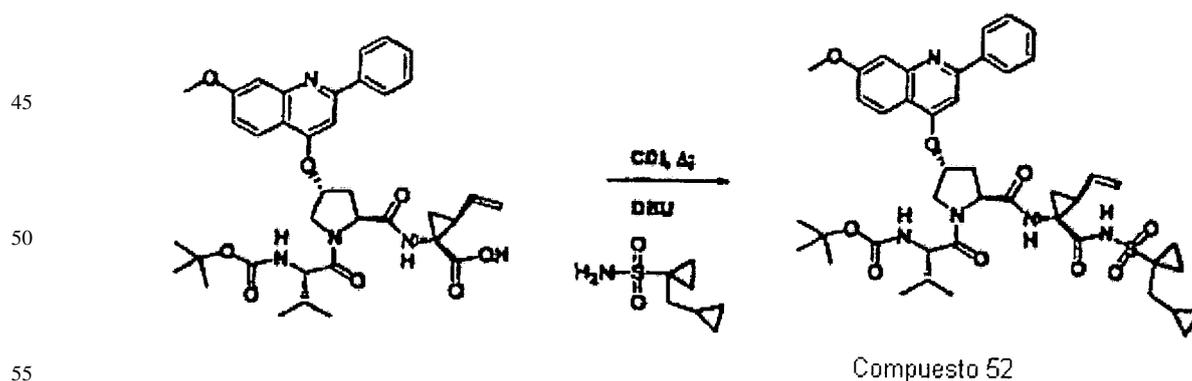
25 Etapa 52b) Se preparó el compuesto 52b con 96% de rendimiento (0,90 g) a partir del producto del compuesto 52a de la etapa 52a (ejemplo 52) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 2, etapa 2e, como una espuma amarilla pálida: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,93 (m, 6H), 1,23 (s, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,69 (dd, J=8,05, 5,49 Hz, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 5,08 (d, J=10,25, Hz, 1H), 5,26 (d, J=17,20, Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 7,11 (dd, J=8,97, 2,38 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1H), 7,40 (d, J=2,20 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 8,06 (m, 3H).

30

Etapa 52c

35 Preparación de compuesto 52, ejemplo 52, BOCNH-P3(L-t-val) P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂-(1-ciclopropilmetilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 52, ejemplo 52, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-ciclopropilmetil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropanocarboxamilo]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

40



60 Etapa 52c) Se preparó el compuesto 52 en 26% de rendimiento (0,0447 g) a partir del producto de ácido tripeptídico (0,140 g, 0,21 mmol) de la etapa 52b (ejemplo 52) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 pero se usó producto de ácido valintripeptídico (etapa 52 b) en lugar de producto de ácido tripeptídico de la etapa 2e (ejemplo 2) y 1-ciclopropilmetil-ciclopropanosulfonamida en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida. Se purificó la mezcla de reacción mediante PTLC (MeOH/CH₂Cl₂): RMN ¹H (metanol-d₄) δ RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,05 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), 0,68 (m, 1H), 0,95 (dd, J=17,70, 6,41 Hz, 6H), 1,09 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,39 (dd, J=9,31, 5,34 Hz, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,37 (t, J=10,53 Hz, 1H), 2,62 (dd, J=13,58, 6,56 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,07 (m, 3H), 4,54 (m, 2H), 5,07 (d, J=10,38 Hz, 1H), 5,26 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,76 (m, 1H), 7,07 (dd, J=9,16, 2,14 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1H), 7,37 (d, J=2,14 Hz, 1 H), 7,50 (m, 3H), 8,05 (m, 3H). Calculado para C₄₄H₅₆N₅SO₉: encontrado: CL-EM (tiempo de retención: 1,68, procedimiento 1), EM m/z 830 (M⁺+1).

65

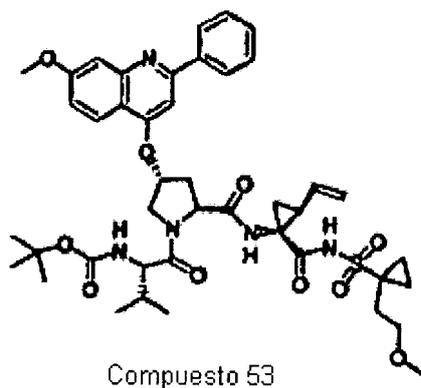
ES 2 315 568 T3

Compuesto 53, ejemplo 53

5

10

15



Compuesto 53

20

Etapa 53

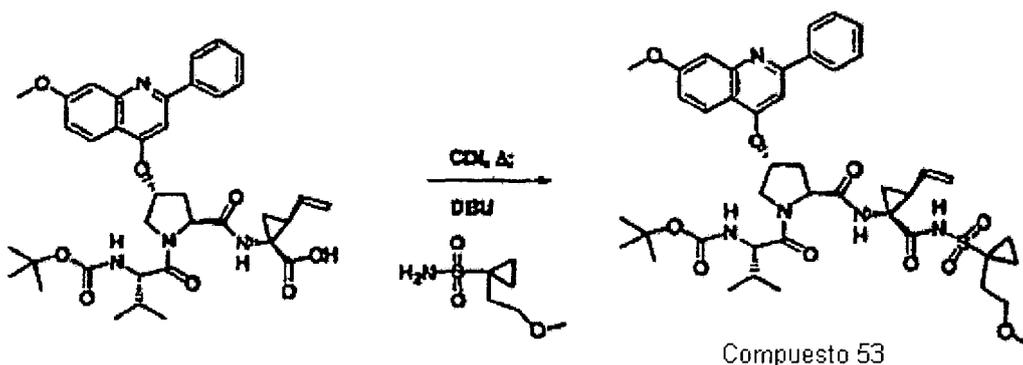
25

Preparación del compuesto 53, ejemplo 53, BOCNH-P3(L-t-val)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Aceta)-CONHSO₂-[1-(2-metoxietil)ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 53, ejemplo 54, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-[1-(2-metoxi-etil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-2-vinilciclopropanocarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metilpropil}-carbámico

30

35

40



Compuesto 53

45

50

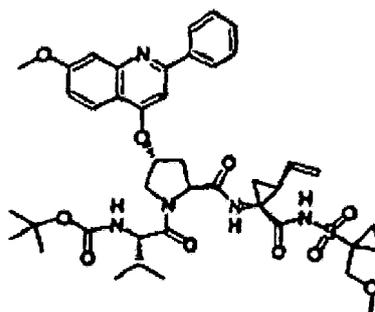
Etapa 53) Se preparó el compuesto 53 en 61% de rendimiento (0,1063 g) a partir del producto ácido tripeptídico (0,140 g, 0,21 mmol) de la etapa 52b (ejemplo 52) de forma análoga al procedimiento de la etapa 52c excepto en el uso de 1-(2-metoxi-etil)-ciclopropanosulfonamida en lugar de 1-ciclopropilmetilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,84 (d, J=6,10 Hz, 6H), 1,02 (m, 11H), 1,32 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,58 (dd, J=12,97, 5,04 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,69 (t, J=7,17 Hz, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,22 (d, J=8,85 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,96 (d, J=10,68 Hz, 1H), 5,12 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,01 (m, 1H), 6,70 (d, J=7,63 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,36 (dd, J=9,77, 2,75 Hz, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,77 (J=9,77, 2,75 Hz, 1H), 8,03 (J=7,02 Hz, 2H), CL-EM (tiempo de retención: 1,56, procedimiento 1), EM m/z 834 (M⁺+1).

Compuesto 54, ejemplo 54

55

60

65

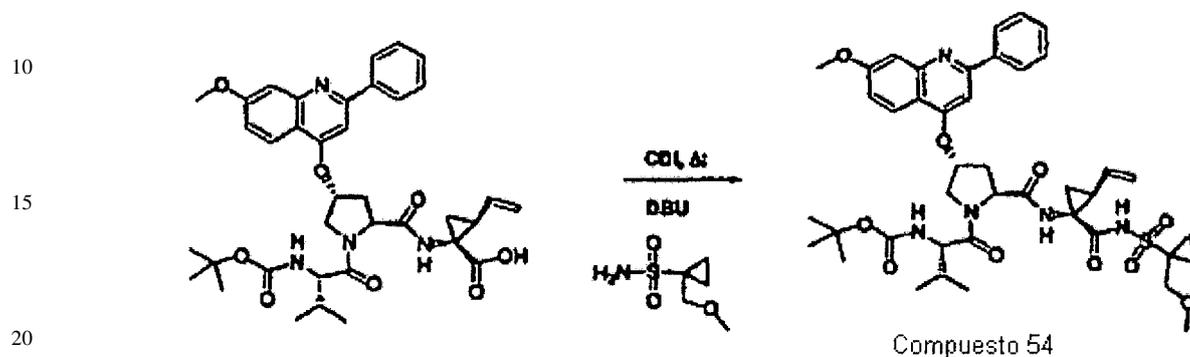


Compuesto 54

ES 2 315 568 T3

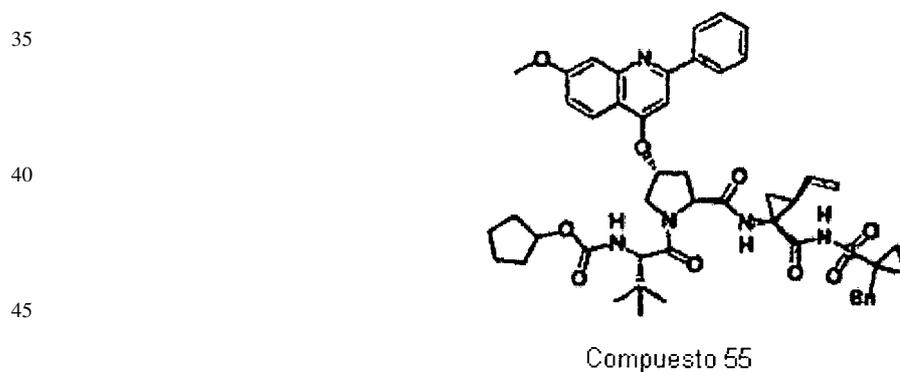
Etapa 54

Preparación de compuesto 54, ejemplo 54, BOCNH-P3(L-t-val)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂-[1-(2-metoximetil)ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa, compuesto 54, ejemplo 55, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-metoximetilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropanocarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metilpropil}-carbámico



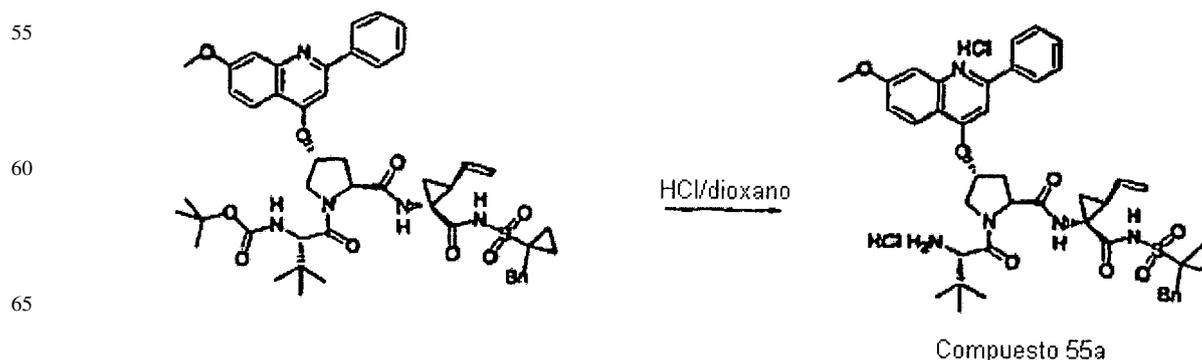
Etapa 54) Se preparó el compuesto 54 con 25% de rendimiento (0,0404 g) a partir del producto de ácido tripeptídico (0,140 g, 0,21 mmol) de la etapa 52b (ejemplo 52) de forma análoga al procedimiento de la etapa 52c (ejemplo 52) excepto en el uso de 1-(2-metoxi-etil)-ciclopropanosulfonamida en lugar de 1-ciclopropilmetil-ciclopropanosulfonamida y: RMN ¹H (disolvente etanol-d₄) δ ppm 0,94 (m, 8H), 1,25 (s, 9H), 1,40 (m, 3H), 1,81 (dd, J=7,68, 5,49 Hz, 1 H), 2,08 (m, 2H), 2,45 (t, J=10,25, Hz, 1 H), 2,67 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,66 (d, J=10,98, Hz, 1H), 3,75 (d, J=10,98, Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,09 (m, 2 H), 4,56 (m, 2 H), 5,04 (d, J=10,61, Hz, 1H), 5,23 (d, J=17,20 Hz, 1 H), 5,53 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,51(m, 3H), 8,07 (m, 3H), CL-EM (tiempo de retención: 1,53, procedimiento I), EM m/z 820 (M⁺+1).

Compuesto 55, ejemplo 55



Etapa 55a

Preparación de sal bis clorhidrato de [1-(1-bencilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropil]-amida del ácido 1-(2-amino-3,3-dimetil-butiril)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico

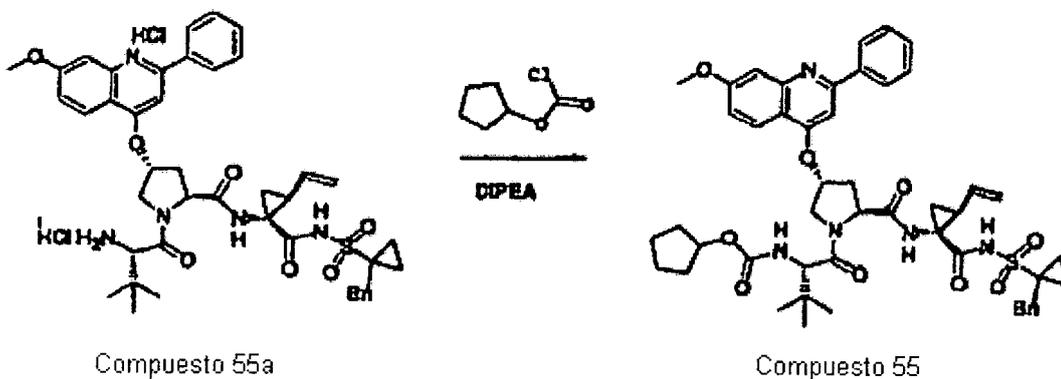


ES 2 315 568 T3

Etapa 55a) Se preparó la sal clorhidrato en 100% de rendimiento (0,678 g) a partir del compuesto 5 (0,700 g, 0,795 mmol) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 25 etapa 15g: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,64 (m, 2H), 1,12 (s, 9H), 1,17 (m, 4H), 1,45 (m, 3 H), 1,94 (dd, J=8,05, 5,49 Hz, 1 H), 2,45 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,82 (dd, J=14,64, 6,95 Hz, 1 H), 3,24 (d, J=13,54 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,52 (d, J=12,44, Hz, 1H), 4,75 (dd, J=10,25, 6,95 Hz, 1H), 5,21 (d, J=10,25, Hz, 1H), 5,37 (d, J=17,20 Hz, 1 H), 5,77 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,26 (m, 4H), 7,43 (dd, J=9,33, 2,38 Hz, 1 H), 7,56 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 8,11 (dd, J=7,68, 1,83 Hz, 2H), 8,40 (d, J=9,51 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 2,06, procedimiento K), EM m/z 780 (M⁺+1).

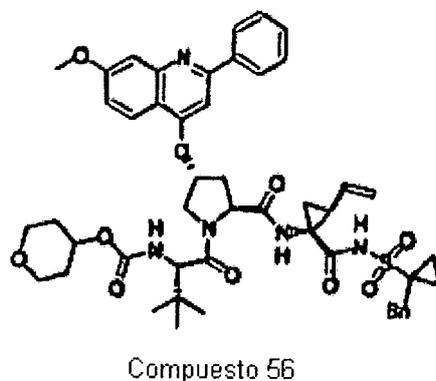
Etapa 55b

Preparación de compuesto 55, ejemplo 55, N-ciclopentoxicarbonil-NH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxi-quinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl Acca)-CONHSO₂-(1-bencilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 55, ejemplo 55, éster ciclopentílico del ácido {1-[2-[1-(1-bencilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropanocarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico



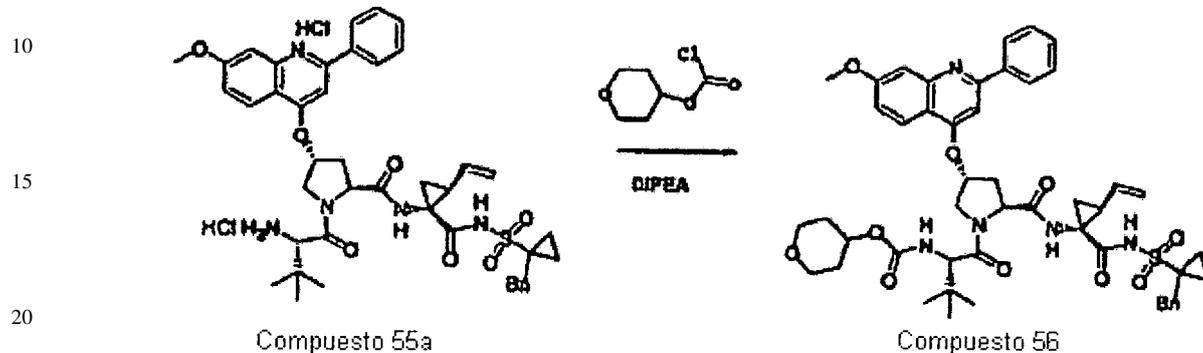
Etapa 55a) Se preparó el compuesto 55 en 95% de rendimiento (0,124 g) a partir de la sal bis clorhidrato (0,125 g, 0,15 mmol) del producto de la etapa 55a (ejemplo 55) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 25 etapa 25h en la preparación del compuesto 12 y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 45% a 85%); RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,63 (s, 2H), 0,96 (s, 9H), 1,50 (m, 12H), 2,32 (m, 2 H), 2,73 (dd, J=13,54, 7,32 Hz, 1H), 3,30 (m, 2 H), 3,99 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,60 (m, 3 H), 5,18 (d, J=10,98, Hz, 1H), 5,34 (d, J=17,20, Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,14 (m, 2 H), 7,23 (m, 4H), 7,44 (m, 2H), 7,61 (m, 3H), 8,06 (m, 2H), 8,18 (d, J=9,15, Hz, 1H). Calculado para C₄₄H₅₆N₅SO₉: CL-EM (tiempo de retención: 3,40, procedimiento J), EM m/z 892 (M⁺+1).

Compuesto 56, ejemplo 56



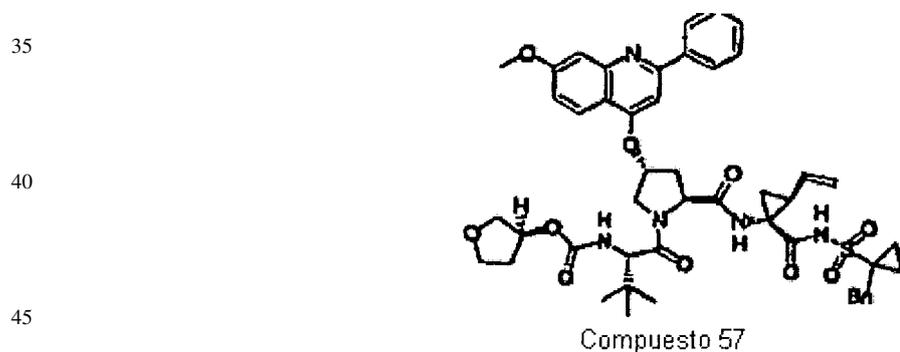
Etapa 56

Preparación de compuesto 56, ejemplo 56, N-tetrahidropiran-4-iloxi-carbonil-NH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil Acca)-CONHSO₂-(1-bencilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa, compuesto 56, ejemplo 56, éster tetrahidropiran-4-ílico del ácido {1-[2-[1-(1-bencil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropanocarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico



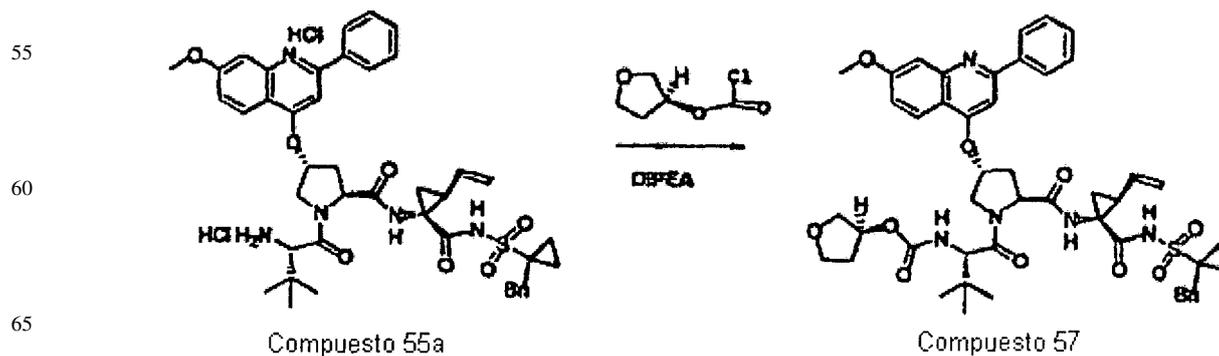
Etapa 56) Se preparó el compuesto 56 con 46% de rendimiento (0,072 g) a partir de la sal bis clorhidrato (0,150 g, 0,18 mmol) del producto de la etapa 55a (ejemplo 55) de forma análoga al procedimiento de la etapa 55b (ejemplo 55) en la preparación de compuesto 55 excepto en el uso de cloroformato de tetrahidro-piran-4-ilo en lugar de cloroformato de ciclopentilo: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,65 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 1,02 (m, 1H), 1,44 (m, 6 H), 1,74 (m, 1H), 1,93 (dd, J=8,05, 5,49 Hz, 1 H), 2,34 (m, 2 H), 2,74 (dd, J=13,36, 6,77 Hz, 1 H), 3,34 (m, 2 H), 3,77 (m, 2 H), 4,00 (s, 3H), 4,08 (m, 1 H), 4,27 (m, 3 H), 4,63 (m, 2 H), 5,19 (d, J=10,25 Hz, 1 H), 5,35 (d, J=16,83 Hz, 1 H), 5,74 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,46 (m, 2 H), 7,63 (m, 3H), 8,07 (m, 2H), 8,19 (d, J=9,15 Hz, 1H) H). EM m/z 908 (M⁺+1), EM m/z 908 (M⁻-1). HPLC (tiempo de retención: 3,08, procedimiento J).

Compuesto 57, ejemplo 57



Etapa 57

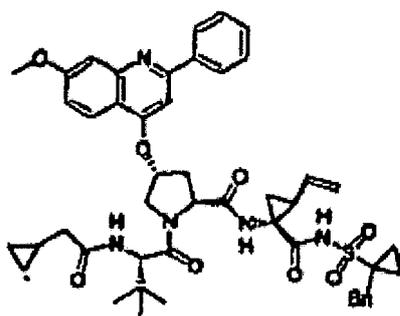
Preparación de éster tetrahidro-furan-3-ílico del ácido {1-[2-[1-(1-bencil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropanocarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico



ES 2 315 568 T3

Etapa 57) Se preparó el compuesto 57 con 95% de rendimiento (0,085 g) a partir de la sal bis clorhidrato (0,125 g, 0,12 mmol) de compuesto 55a (etapa 55a) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 55 (etapa 55b) en la preparación del compuesto 55, excepto en el uso de cloroformato de (S)-tetrahidro-furan-3-ilo en lugar de cloroformato de ciclopentilo, se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: de 45% a 85%): RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,02 (s, 9H), 1,40 (dd, J=8,97, 5,67 Hz, 1H), 1,60 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,19 (d, J=13,91 Hz, 1H), 3,31 (d, J=13,91 Hz, 1H), 3,82 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,02 (dd, J=11,34, 3,66 Hz, 1H), 4,29 (d, J=9,15 Hz, 1H), 4,49 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,21 (d, J=11,34 Hz, 1H), 5,29 (d, J=16,47 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,45 (d, J=9,51 Hz, 1H), 5,78 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07 (dd, J=9,15, 2,56 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 8,03 (m, 3H). CL-EM (tiempo de retención: 3,08, procedimiento J), EM m/z 894 (M⁺+1).

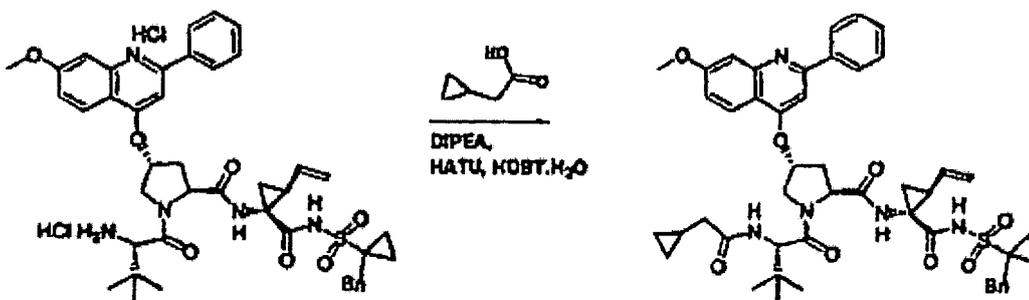
Compuesto 58, ejemplo 58



Compuesto 58

Etapa 58

Preparación de [1-(1-bencil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropil]-amida del ácido 1-[2-(2-ciclopropil-acetilamino)-3,3-dimetilbutiril]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico



Compuesto 55a

Compuesto 58

Etapa 58) Se preparó el compuesto 58 con 71% de rendimiento (0,0903 g) a partir de la sal bis clorhidrato (0,125 g, 0,15 mmol) del producto de la etapa 55a (ejemplo 55) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 26, etapa 26h en la preparación del compuesto 13 y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 45% a 85%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,44 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 0,99 (s, 9H), 1,04 (m, 2H), 1,45 (m, 3H), 1,92 (dd, J=8,05, 5,49 Hz, 1H), 2,01 (d, J=6,95 Hz, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,69 (dd, J=13,72, 7,14 Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,13 (dd, J=12,08, 3,29 Hz, 1H), 4,57 (m, 3H), 5,17 (m, 1H), 5,34 (d, J=16,83 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,78 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,28 (m, 4H), 7,42 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,07 (t, J=8,23 Hz, 3H). CL-EM (tiempo de retención: 3,25, procedimiento J), EM m/z 862 (M⁺+1).

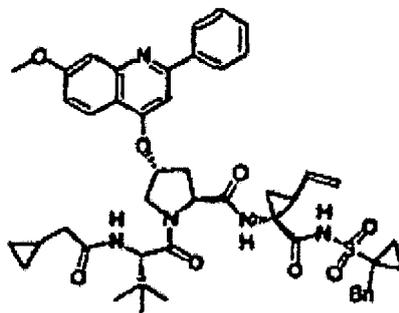
ES 2 315 568 T3

Compuesto 59, ejemplo 59

5

10

15



Compuesto 59

Etapa 59

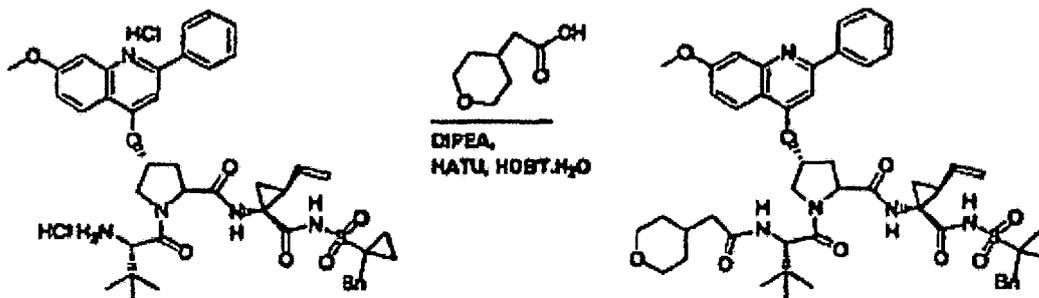
20

Preparación de [1-(1-bencil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropil]-amida del ácido 1-[3,3-dimetil-2-(2-tetrahidropiran-4-il-acetilamino)-butiril]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico

25

30

35



Compuesto 55a

Compuesto 59

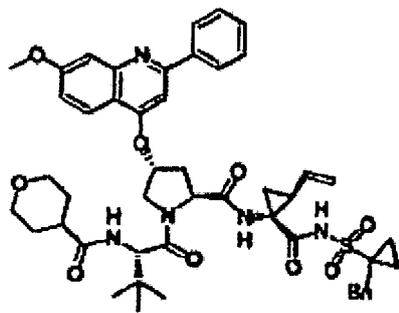
Etapa 59) Se preparó el compuesto 59 con 81% de rendimiento (0,1084 g) a partir de la sal bis clorhidrato (0,125 g, 0,15 mmol) del producto de la etapa 55a (ejemplo 55) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 26, etapa 26h en la preparación del compuesto 13, excepto en el uso del compuesto 55a en lugar del producto de sal bis clorhidrato de la etapa 26g, y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 45% a 85%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,63 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 1,22 (m, 2H), 1,47 (m, 6 H), 1,92 (m, 4 H), 2,31 (m, 2 H), 2,68 (dd, J=13,17, 6,59 Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 3,27 (m, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,11 (dd, J=11,53, 3,11 Hz, 1 H), 4,56 (m, 3 H), 5,18 (d, J=10,25 Hz, 1H), 5,34 (d, J=16,83, Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,27 (m, 4 H), 7,42 (d, J=2,20, Hz, 1H), 7,56 (m, 3 H), 8,07 (m, 3 H). HPLC (tiempo de retención: 3,11, procedimiento J), EM m/z 906 (M⁺+1), 904 (M⁻-1).

Compuesto 60, ejemplo 60

55

60

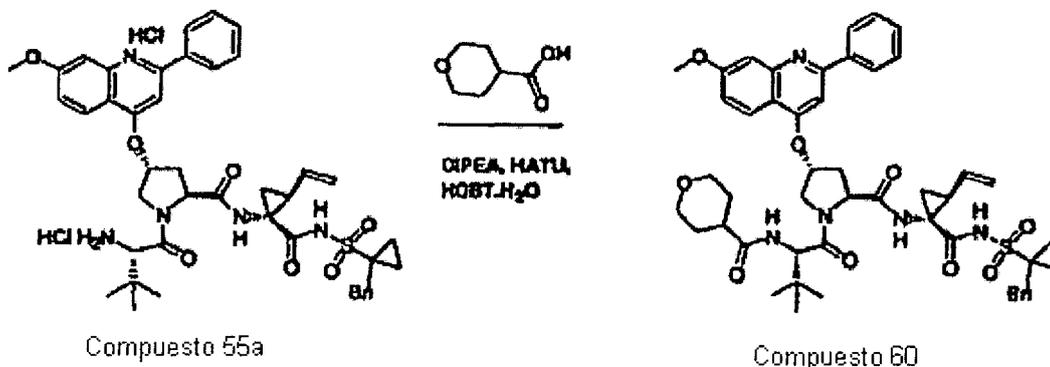
65



Compuesto 60

Etapa 60

Preparación de [1-(1-bencil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropil]-amida del ácido 1-{3,3-dimetil-2-[(tetrahidro-piran-4-carbonil)-amino]-butiril}-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico

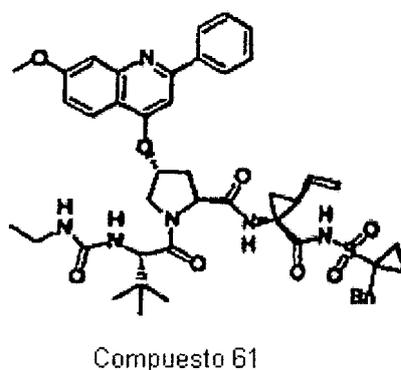


20

Etapa 60) Se preparó el compuesto 60 con 82% de rendimiento (0,084 g) a partir de la sal bis clorhidrato (0,100 g, 0,18 mmol) de la etapa 55^a (ejemplo 55) de forma análoga al procedimiento de la etapa 59 (ejemplo 59) en la preparación del compuesto 59, excepto en el uso de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico en lugar de ácido ciclopropilacético: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 4,00 (c, J=7,12 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,13 (dd, J=12,05, 2,90 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,34 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,76 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,51 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 8,05 (m, 2H), 8,33 (d, J=9,16 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 3,06, procedimiento J), EM m/z 893 (M⁺+1).

25

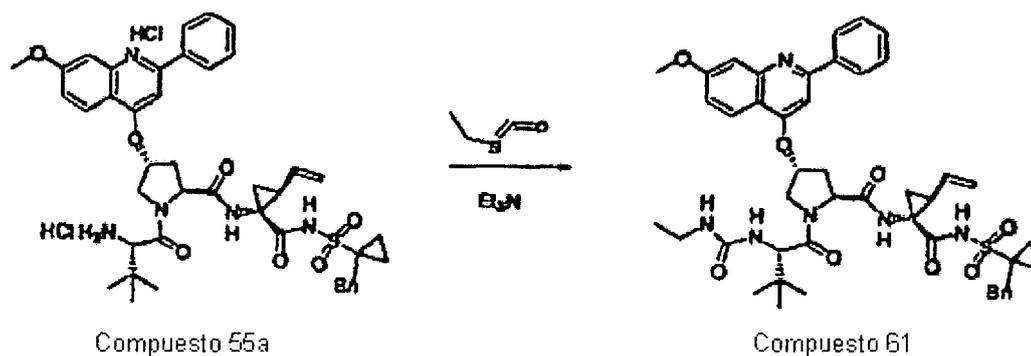
30 Compuesto 61, ejemplo 61



Etapa 61

50

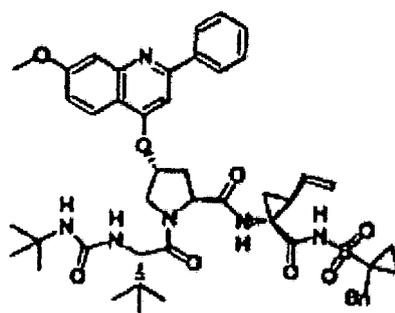
Preparación de [1-(1-bencil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropil]-amida del ácido 1-[2-(3-etil-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico



ES 2 315 568 T3

Etapa 61) Se agitó una mezcla de la sal bis clorhidrato (0,100 g, 0,117 mmol) del compuesto 55a del ejemplo 55 (etapa 55a), isocianato de etilo (26 μ l, 0,32 mmol), y trietilamina (82 μ l, 0,585 mmol) en CH_2Cl_2 durante 16 horas a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvo el producto mediante HPLC preparativa (disolvente B: 40 a 85%) como una espuma blanca: RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 0,63 (m, 2H), 0,92 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,28 (s, 1H), 1,43 (m, 3 H), 1,93 (dd, $J=8,24, 5,49$ Hz, 1H), 2,29 (c, $J=8,85$ Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,78 (m, 2 H), 2,87 (m, 1H), 3,27 (d, $J=13,43$ Hz, 1H), 3,34 (d, $J=13,42$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,11 (dd, $J=12,36$ Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,18 (dd, $J=10,38, 1,53$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J=17,09$ Hz, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,13 (d, $J=7,02$ Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,38 (dd, $J=9,46, 2,44$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=2,14$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 8,07 (m, 2H), 8,35 (d, $J=9,16$ Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 3,09, procedimiento J), EM m/z 851 (M^++1).

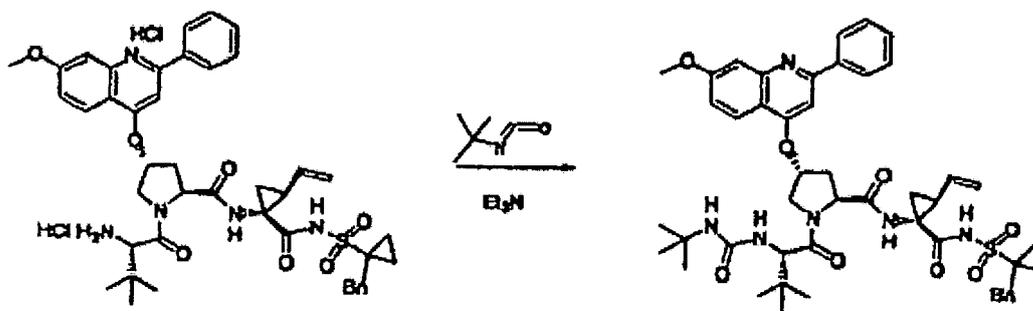
Compuesto 62, ejemplo 62



Compuesto 62

Etapa 62

Preparación de [1-(1-bencil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropil]-amida del ácido 1-[2-(3-terc-butil-ureido)-3,3-dimetilbutiril]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico



Compuesto 55a

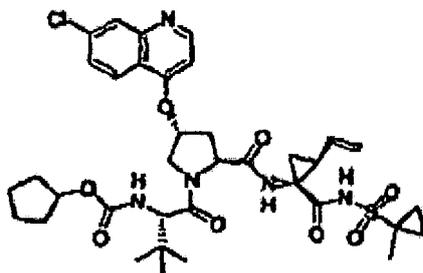
Compuesto 62

Etapa 62) Se preparó el compuesto 62 con 46% de rendimiento (0,072 g) a partir de la sal bis clorhidrato (0,100 g, 0,117 mmol) del compuesto 55a de la etapa 55a (ejemplo 55), de forma análoga al procedimiento del ejemplo 61, etapa 61 en la preparación del compuesto 48 excepto en el uso de isocianato de terc-butilo en lugar de isocianato de etilo RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 0,62 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 1,11 (s, 9H), 1,30 (m, 1H), 1,45 (m, 3 H), 1,91 (dd, $J=8,09, 5,34$ Hz, 1H), 2,28 (c, $J=8,75$ Hz, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,72 (dd, $J=14,34, 6,71$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J=13,43$, Hz, 1H), 3,33 (d, $J=13,42$, Hz, 1H), 4,00 (s, 3 H), 4,10 (dd, $J=12,21, 3,36$ Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,59 (dd, $J=10,22, 7,17$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J=12,21$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J=10,38$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J=17,09$ Hz, 1H), 5,74 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,46 (d, $J=2,44$, Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 8,06 (m, 2H), 8,26 (d, $J=9,46$ Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 3,26, procedimiento J), EM m/z 879 (M^++1).

Compuesto 63, ejemplo 63

5

10



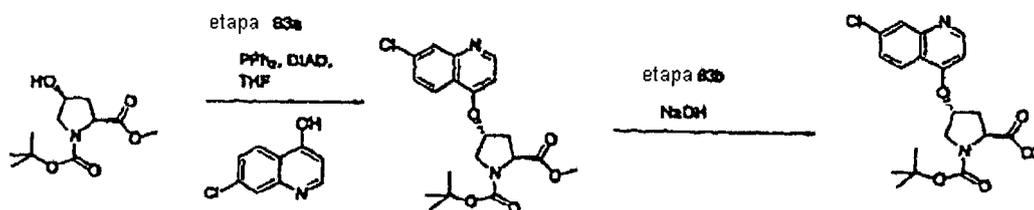
15

Compuesto 63

Esquema 1

20

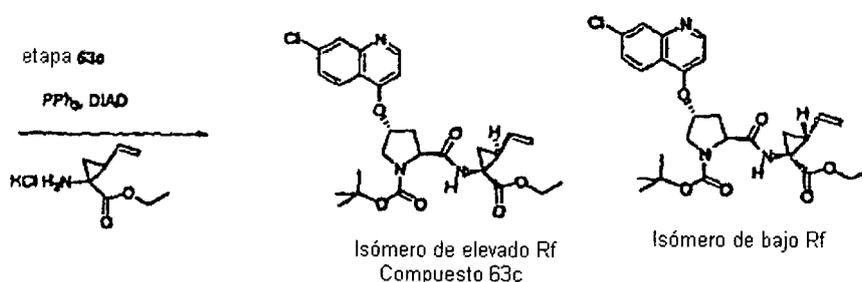
25



30

35

40



45

Etapa 63a

Preparación de éster metílico de N-Boc-4-(7-cloro-quinolin-4-iloxi)-prolina

50

55

Se añadió a una suspensión de éster N-Boc-cis-L-4-hidroxi-prolinmetílico 810 g, 40,7 mmol) y 7-cloroquinolin-4-ol (8,73 g, 49,0 mmol) en THF (200 ml) enfriada a 0°C, PPh₃ (12,82 g, 48,9 mmol) y DIAD (8,80 g, 42,13 mmol). Se dejó calentar la mezcla lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche, se agitó un total de 30 horas. Se disolvió la mezcla en EtOAc (800 ml), se lavó con HCl acuoso 1 N, 5% de K₂CO₃ acuoso (3 x 100 ml), salmuera (2 x 100 ml) y se secó (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo varias veces en una columna 56M de Biotage (MeOH/CH₂Cl₂: 0 a 10%) dando de forma acumulativa 10,57 g (68%) del producto deseado como un vidrio: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 4,45-4,59 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 6,61-6,64 (m, 1H), 7,41 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J=2 Hz, 1H), 8,03 (d, J=9 Hz, 1H), 8,67-8,71 (m, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,39, procedimiento D), EM m/z 407 (M⁺+1).

60

Etapa 63b

Preparación de N-Boc-4-(7-cloro-quinolin-4-iloxi)-prolina

65

Se añadió a una solución del producto (10,57 g, 26,0 mmol) de la etapa 63a del ejemplo 63 {éster metílico de BOC-N-P2[(4R)-(7-cloroquinolin-4-oxo)prolina]} disuelto en MeOH (800 ml) enfriado a 0°C, una solución de NaOH 1 N acuosa (44,5 ml, 44,5 mmol). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente después de 6 horas, se agitó durante

ES 2 315 568 T3

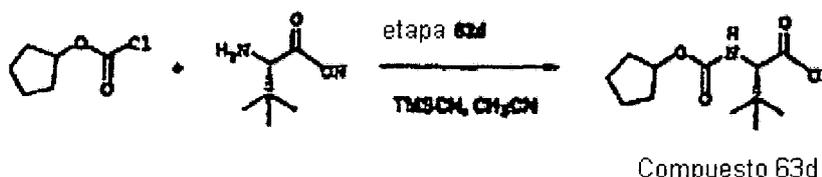
la noche, y se ajustó el pH a 7 usando HCl acuoso 1,0 N. Se concentró la solución hasta que sólo quedaba la capa de agua, se ajustó el pH a 4 usando HCl acuoso 6 N y se repartió la mezcla repetidamente con EtOAc (3 x 500 ml). Se secaron las capas orgánicas reunidas (MgSO₄) y se concentraron dando 10,16 g (100%) del como un sólido blanco. RMN ¹H (metanol-d₄) δ 1,32, 1,34 (dos s (rotámeros) 9H), 2,31-2,40 (m, 1H) 2,58-2,69 (m, 1H), 3,65-3,81 (m, 2H), 4,33-4,40 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 7,10-7,11 (m, 1H), 7,57 (d, J=9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 8,75 (d, J=5 Hz, 1H), 12,88 (s a, 1H). RMN ¹³C (DMSO- d₆) δ 27,82, 35,84, 51,52, 57,75, 76,03, 79,33, 102,95, 119,54, 123,86, 126,34, 127,24, 134,49, 149,32, 152,88, 153,25, 159,08, 173,74. CL-EM (tiempo de retención: 1,48, procedimiento D). EM m/z 393 (M⁺+1).

10 Etapa 63c
Preparación de BOC-NH-P2[(4R)-(7-cloroquinolin-4-oxo)-S-prolina-P1-(1R,2S) vinyl acca)-COOEt

15 Se añadió a una solución del producto (5,11 g, 13 mmol) de la etapa 63b del ejemplo 633 {Boc-4(R)-(7-cloroquinolin-4-oxo)-prolina}, la sal clorhidrato (3,48, 18,2 mmol) de vinyl Acca (existe como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros (1R,2S/1S,2R donde el grupo ciclopropilcarboxietil es syn respecto al resto vinilo) y NMM (7,1 ml, 65 mmol) en DMF (30 ml), HATU (6,92 g, 18,2 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 días. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (180 ml) y se repartió con tampón pH 4,0 (3 x 100 ml). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ acuosa saturada (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 25 ml). Se secó la solución orgánica (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo en una columna 40M de Biotage (EtOAc/hexanos: 50% a 100%) dando 2,88 g del producto como una mezcla diastereomérica. Se separó parcialmente esta mezcla usando una columna Biotage 65 M (MeOH-EtOAc. De 0% a 9%) dando BOC-NH-P2[(4R)-(7-cloroquinolin-4-oxo)-S-prolina-P1-(1R,2S) vinyl acca resto P1)-COOEt como el isómero de elevado Rf eluido inicialmente (1,20 g, 17,4%). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 1,16 (t, J=7 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,37-1,43 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 1H), 2,06-2,11 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 3,72-3,93 (m, 2H), 4,02-4,15 (m, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 5,06 (d, J=9 Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,24 (d, J=17 Hz, 1H), 5,63-5,70 (m, 1H) 6,74 (m, 1H), 7,39 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,89 (d, J=2 Hz, 1H), 7,97 (d, J=9 Hz, 1H), 8,60 (d, J=5 Hz, 1H). RMN ¹H (metanol-d₄, rotómeros 60/40) δ 1,24 (t, J=7 Hz, 3H), 1,39, 1,43 (2s, 9H, relación 4:6), 1,71-1,74 (m, 0,4H), 1,78-1,81 (m, 0,6H), 2,18-2,23 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 0,4H), 2,71-2,76 (m, 0,6H), 3,88-3,96 (m, 2H), 4,11-4,18 (m, 2H), 4,39-4,45 (m, 1H), 5,09-5,13 (m, 1H), 5,28-5,33 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,73-5,81 (m, 1H), 7,05 (d, J=5 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,70 (d, J=5 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,54, procedimiento A), EM m/z 530 (M⁺+1). El resto del material (aproximadamente 1,66 g, 24%) se mezcló en fracciones enriquecidas en gran medida en el isómero Rf inferior.

35 Etapa 63d
Preparación de ácido (L)-2-ciclopentiloxicarbonilamino-3,3-dimetilbutírico

Esquema 2

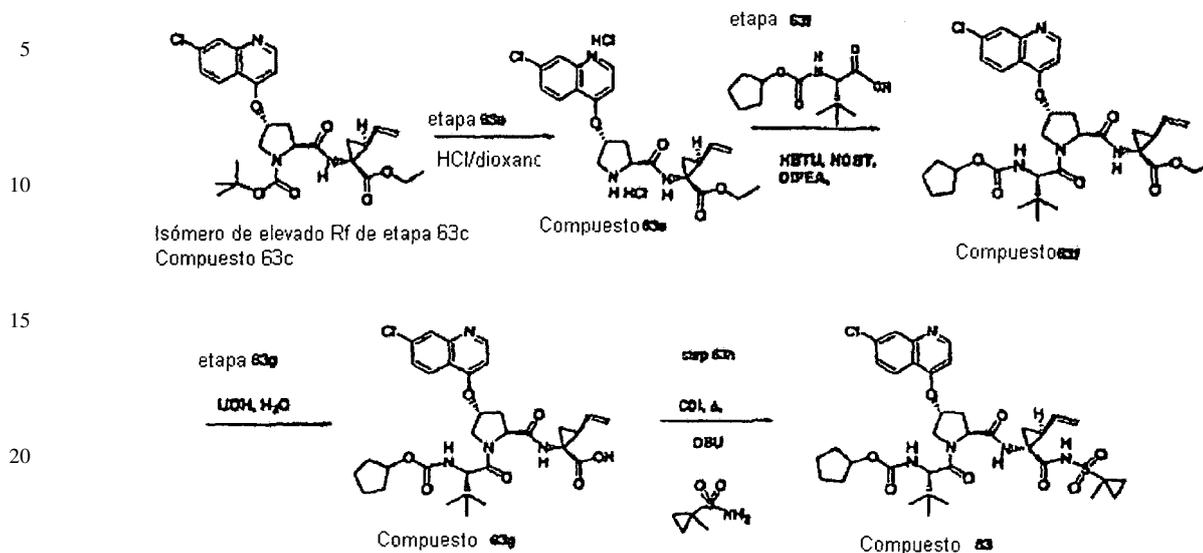


55 Se añadió a una solución de L-terc-leucina (2 g, 15,25 mmol) disuelta en CH₃CN (50 ml), TMSCN (7,06 ml, 56,41 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta 75°C durante 30 minutos. Se añadió cloroformato de ciclopentilo (2,83 g, 19,06 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche, se concentró a vacío. Se trató el residuo con MeOH (40 ml), se agitó durante 10 minutos, y se concentró a vacío. Se ajustó el pH del residuo a 8,5, y se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml). Se acidificó la capa acuosa hasta pH 3 y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). Se secó el extracto reunido (MgSO₄) y se concentró a vacío. Se recrystalizó el residuo en la cantidad mínima de Et₂O/hexanos dando el producto 3,48 g (94%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,00 (s, 9H), 1,59 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,84 (dd, J=5,95, 3,20 Hz, 2H), 3,98 (s, 1H), 5,02 (m, 1H).

65

ES 2 315 568 T3

Esquema 3



Etapa 63e

30 *Preparación de sal bis clorhidrato de NH₂-P2[(4R)-(7-cloroquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinil acca)-COOEt*

35 Se disolvió el producto (0,65 g, 1,22 mmol) de la etapa 63c del ejemplo 63 {BOC-P2 [(4R)-7-cloroquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R, 2S vinil acca-CO₂Et) en HCl/dioxano 4 N (4,5 ml, 18 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se usó directamente el producto bruto en la siguiente etapa. CL-EM (tiempo de retención: 0,94, procedimiento A) CL-EM m/z 430 (M⁺+1).

Etapa 63f

40 *Preparación del compuesto 63f, ejemplo 63f, éster etílico del ácido N-ciclopentiloxicarbonil-NH-P3-(L-val)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinil acca)-carboxílico o designación alternativa compuesto 63f, ejemplo 63f, éster etílico del ácido 1-[4-(7-cloro-quinolin-4-iloxi)-1-(2-ciclopentiloxicarbonilamino-3,3-dimetil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico*

45 Etapa 63f Se añadió a una solución del producto (0,530 g, 1,04 mmol) de la etapa 63e del ejemplo 63 (sal clorhidrato de P2[(4R)-7-cloroquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinil acca)COOEt, el producto (0,328 g, 1,35 mmol) de la etapa 63d del ejemplo 63 {ácido (L)-2-ciclopentiloxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico}, HOBT (0,146 g, 1,08 mmol) y diisopropiletilamina (0,755 ml, 4,32 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml), HBTU (0,512 g, 1,35 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se repartió entre CH₂Cl₂ y tampón a pH 4,0. Se lavó la capa de CH₂Cl₂ con agua, NaHCO₃ (ac) saturada, se secó (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo en una columna 40M de Biotage (EtOAc/Hexanos: 35 a 100%) dando el producto 0,640 g (92%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,02 (s, 9H), 1,26 (m, 4H), 1,56 (m, 10H), 2,19 (c, J=8,75 Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,70 (dd, J=14,19, 8,09 Hz, 1H), 4,01 (dd, J=11,90, 3,05 Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 5,09 (d, J=10,38 Hz, 1H), 5,26 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 7,07 (d, J=5,49 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,20 (d, J=8,85 Hz, 1H), 8,72 (d, J=5,49 Hz, 1H), CL-EM (tiempo de retención: 1,71, procedimiento B), EM m/z 655 (M⁺+1).

50
55

Etapa 63g

60 *Preparación del compuesto 63g, ejemplo 63g, éster etílico del ácido N-ciclopentiloxicarbonil-NH-P3-(L-val)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinil acca)-carboxílico o designación alternativa compuesto 63g, ejemplo 63g, éster etílico del ácido 1-[4-(7-cloro-quinolin-4-iloxi)-1-(2-ciclopentiloxicarbonilamino-3,3-dimetil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico*

65 Etapa 63g Se obtuvo el compuesto 63g con 69% de rendimiento (0,424 g) a partir del compuesto 63f (0,636 g, 0,97 mmol) de forma análoga al procedimiento de la etapa 2e, ejemplo 2 como un sólido blanco: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,02 (s, 9H), 1,57 (m, 11H), 2,14 (c, J=9,03 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 4,02 (dd, J=11,89, 3,11

ES 2 315 568 T3

Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,50 (d, J=26,35 Hz, 1H), 4,64 (t, J=8,42 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 5,24 (d, J=17,20 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,87 (m, 1H), 7,05 (d, J=5,12 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,18 (d, J=8,78 Hz, 1H), 8,71 (d, J=5,49 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 2,32, procedimiento A), EM m/z 627 (M⁺+1).

5

Etapa 63h

Preparación del éster ciclopentílico del ácido 1-{4-(7-cloro-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-ciclopropanosulfonilamino-carbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2,2-dimetil-propil)carbámico

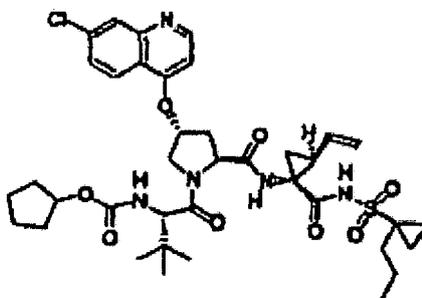
10

Etapa 63h) Se preparó el compuesto 63 en 14% de rendimiento (0,0095 g) a partir del ácido tripeptídico (0,058 g, 0,13 mmol) del compuesto 63g del producto de la etapa 63g (ejemplo 63) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 en la síntesis del compuesto 27 y se purificó mediante PTLC: RMN ¹H (DMSO-D₆) δ ppm 0,77 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 1,52 (m, 14H), 1,85 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,55 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 7,08 (d, J=5,49 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,85 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,20 (t, J=8,09 Hz, 1H), 8,72 (d, J=5,49 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,57, procedimiento I), EM m/z 744 (M⁺+1).

15

20 Compuesto 64, ejemplo 64

25



30

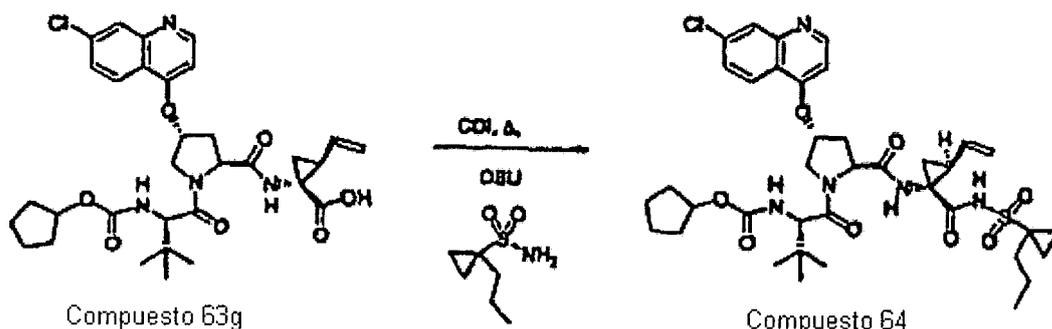
Compuesto 64

35

Preparación del éster ciclopentílico del ácido 1-{4-(7-cloro-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-propilciclopropanosulfonilamino-carbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2,2-dimetil-propil)carbámico

40

45



50

Compuesto 63g

Compuesto 64

55

Etapa 64) Se preparó el compuesto en 45% de rendimiento (0,032 g) a partir del ácido cloro-P2-tripeptídico (0,058 g, 0,13 mmol) del compuesto 63g (etapa 63g, ejemplo 63) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 en la síntesis del compuesto 27 y se purificó mediante PTLC: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,78 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,02 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 1,57 (m, 16H), 2,12 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,68 (dd, J=13,73, 7,02 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,56 (m, 3H), 5,01 (dd, J=25,18, 9,61 Hz, 1H), 5,21 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,89 (m, 1H), 7,08 (d, J=5,19 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,93 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,72 (d, J=5,19 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,64, procedimiento D), EM m/z 722 (M⁺+1).

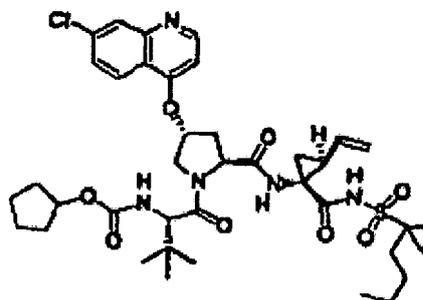
65

Compuesto 65, ejemplo 65

5

10

15



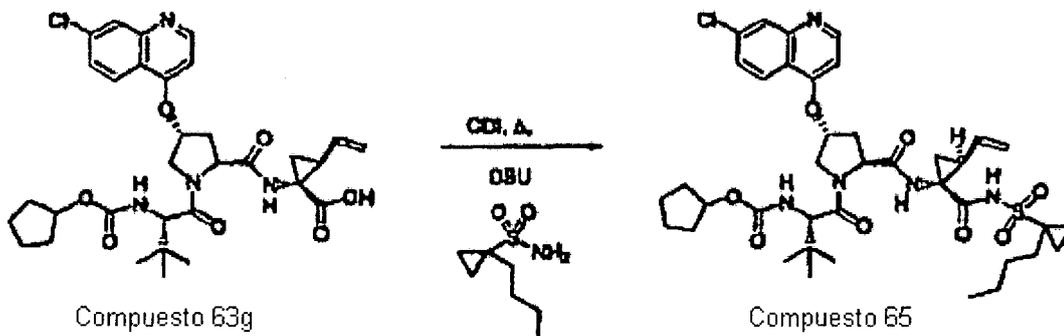
Compuesto 65

20 *Preparación del éster ciclopentílico del ácido 1-[2-[1-(1-butil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-cloro-quinoin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil)-carbámico*

25

30

35



Compuesto 63g

Compuesto 65

40 Etapa 65) Se preparó el compuesto 65 con 37% de rendimiento (0,0271 g) a partir de ácido cloro-P2-tripeptídico (0,058 g, 0,13 mmol) del compuesto 63g (etapa 63g, ejemplo 63) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 en la síntesis del compuesto 1 y se purificó mediante PTLC: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,90 (m, 5H), 1,02 (s, 9H), 1,60 (m, 18H), 2,15 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,67 (dd, J=14,04, 7,02 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,49 (d, J=11,90 Hz, 1H), 4,57 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 5,23 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,85 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,72 (d, J=5,19 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 45 1,87, procedimiento D), EM m/z 786 (M⁺+1).

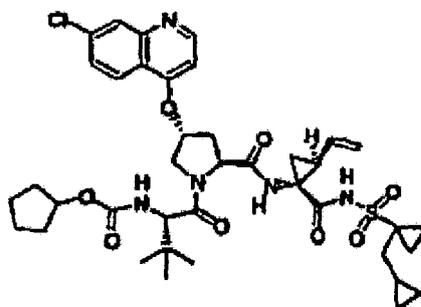
Compuesto 66, ejemplo 66

50

55

60

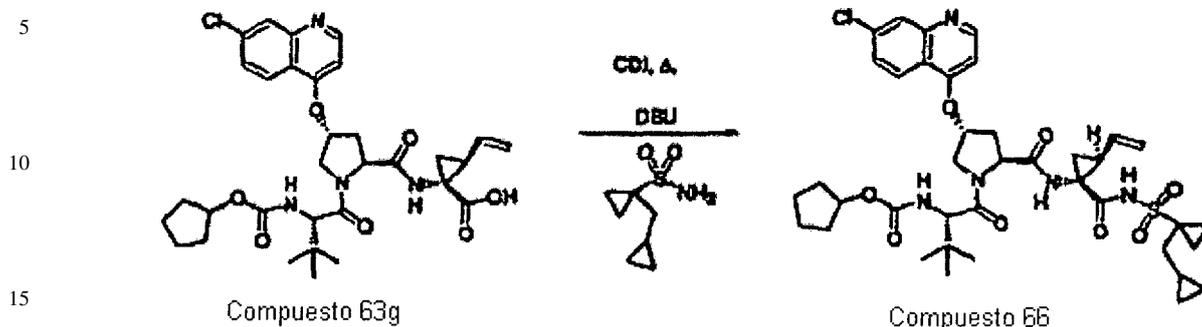
65



Compuesto 66

ES 2 315 568 T3

Preparación del éster ciclopentílico del ácido 1-[4-(7-cloro-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-ciclopropilmetil-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}carbámico

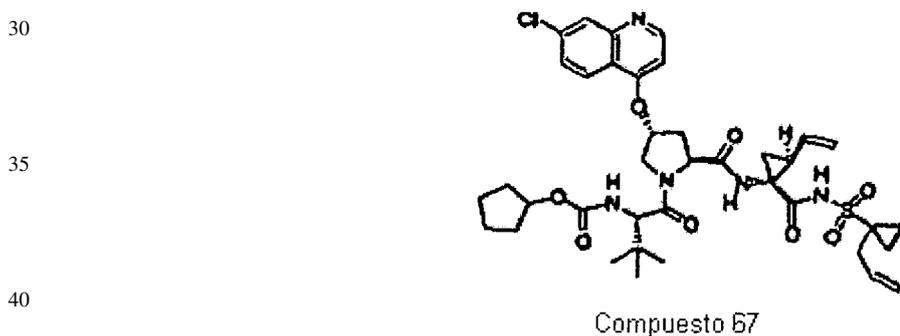


Etapa 66) Se preparó el compuesto 66 con 54% de rendimiento (0,1016 g) a partir del ácido cloro-P2 tripeptídico (0,150 g, 0,24 mmol) del compuesto 63g (etapa 63g) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 63 (etapa 63h) en la síntesis del compuesto 50 y se purificó mediante PTLC: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,04 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 0,70 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 1,57 (m, 16H), 2,10 (m, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,68 (dd, J=13,73, 7,32 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,49 (d, J=11,90 Hz, 1H), 4,57 (m, 2H), 5,00 (dd, J=23,19, 10,99 Hz, 1H), 5,20 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 7,08 (d, J=5,49 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,55 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,85 Hz, 1H), 8,72 (d, J=5,19 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,76, procedimiento 1), EM m/z 784 (M⁺+1).

20

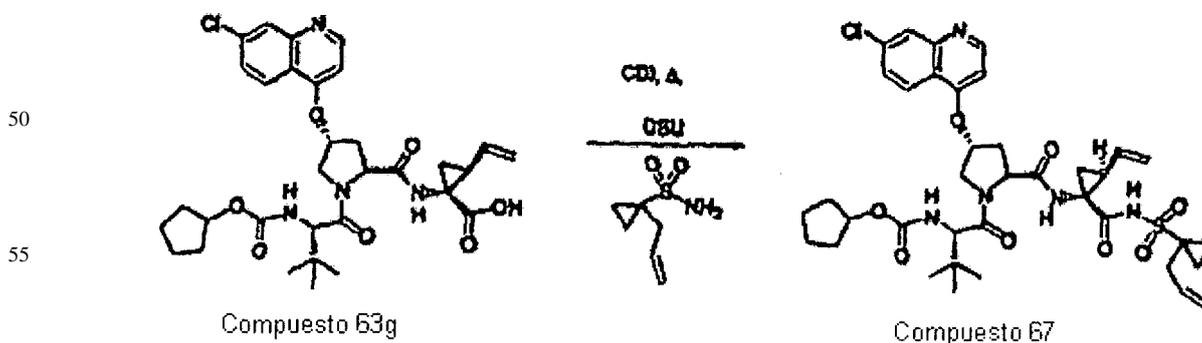
25

Compuesto 67, ejemplo 67



Preparación del éster ciclopentílico del ácido 1-[2-[1-(1-alil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropil-carbamoil]-4-(7-cloro-quinoin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico

45



Etapa 67) Se preparó el compuesto en 16% de rendimiento (0,0051 g) a partir del ácido cloro-P-tripeptídico (0,026 g, 0,04 mmol) del compuesto 63g (etapa 63) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 63 etapa 63h en la síntesis del compuesto 63 y se purificó por PTLC: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,87 (m, 2H), 1,02 (s, 19H), 1,51 (m, 14H), 1,99 (dd, J=24,72, 15,87 Hz, 1H), 2,65 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,99 (m, 3H), 5,17 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,78 (m, 2H), 7,10 (d, J=5,49 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,72 (d, J=5,49 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,72, procedimiento 1), EM m/z 770 (M⁺+1).

60

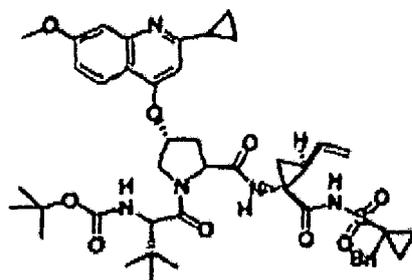
65

Compuesto 68, ejemplo 68

5

10

15



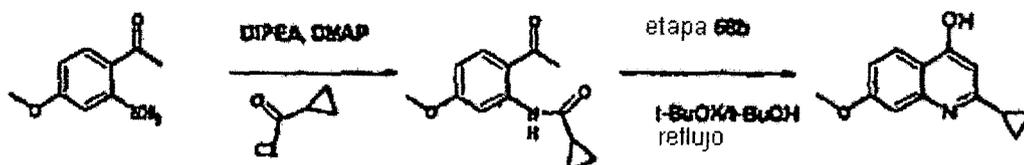
Compuesto 68

Esquema 1

20

etapa 68a

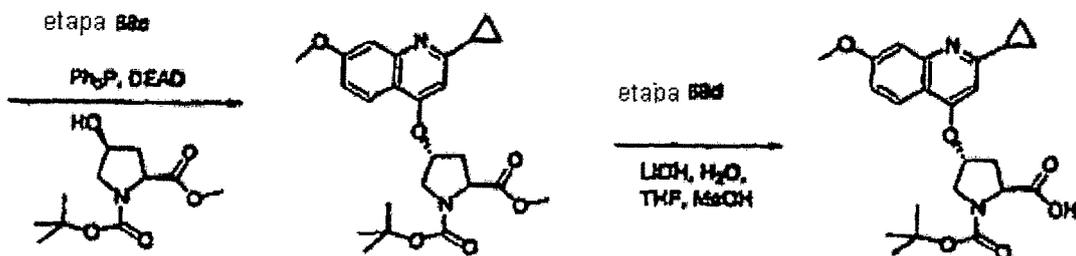
25



30

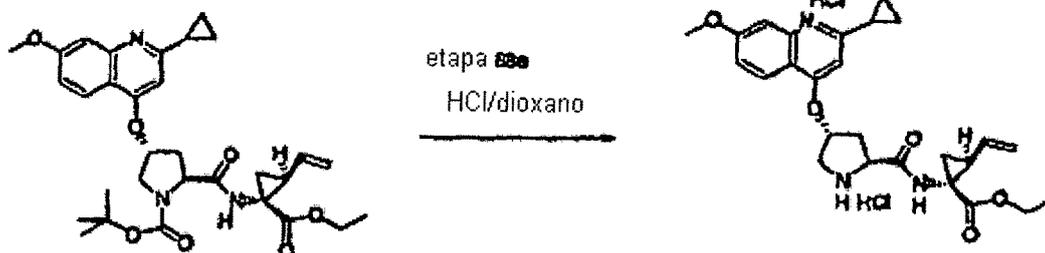
etapa 68a

35



40

45



55

Etapa 68a

60

Preparación de (2-acetil-5-metoxifenil)amida del ácido ciclopropanocarboxílico

65

Etapa 68a) Se trató una solución de 2-amino-4-metoxiacetofenona (4,45 g, 26,94 mmol) a 0°C disuelto en CH₂Cl₂ (100 ml) con cloruro de ciclopropanocarbonilo (3,1 ml, 33,68 mmol) de diisopropiltilamina (19 ml, 107,8 mmol), DMAP (0,780 g, 6,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (500 ml), se lavó con HCl 1 N acuoso, agua, NaHCO₃ (ac.) y se secó (MgSO₄). Se eliminó el disolvente a vacío y se trató el residuo sólido con EtOAc/hexanos (1/1 para proporcionar el producto (5,35 g, 85%). RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,94 (m, 4H), 1,69 (m, J=3,97 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,69 (d, J=7,93 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,85 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).

ES 2 315 568 T3

Etapa 68b

Preparación de 2-ciclopropil-7-metoxi-quinolin-4-ol

Etapa 68b) se sometió a reflujo una solución de producto (5,35 g, 22,72 mmol) de la etapa 1 ejemplo 376 {(2-acetil-5-metoxi-fenil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico} y *tert*-BuOK (5,45 g, 48,6 mmol) en *tert*-butanol (130 g) durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en tampón enfriado con hielo y se ajustó a pH 7, se filtró. Se recrystalizó la colección sólida en MeOH/Et₂O proporcionando el producto (1 g, 20%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,96 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,86 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 8,04 (d, J=8,85 Hz, 1H).

Etapa 68c

Preparación de éster metílico de Boc-(4R)-(2-ciclopropil-7-metoxi-quinolin-4-oxo)-S-prolina

Etapa 68c) Se añadió a una solución de N-Boc-L-3-hidroxi-prolina (1,06 g, 4,32 mmol) y trifetilfosfina (2,27 g, 8,64 mmol) a 0°C disuelta en THF (25 ml) una solución del producto (0,93 g, 4,32 mmol) de la etapa 2 ejemplo 376 {2-ciclopropil-7-metoxi-quinolin-4-ol} y DEAD (1,50 g, 8,64 mmol) en THE (25 ml) durante 30 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se concentró. Se purificó el residuo dos veces con una columna 40+M de Biotage (EtOAc/hexanos: 20 a 65%) dando el producto 1,74 g (90%): CL-EM (tiempo de retención: 2,56, procedimiento J), EM m/z 443 (M⁺-1).

Etapa 68d

Preparación de Boc-(4R)-(2-ciclopropil-7-metoxi-quinolin-4-oxo)-S-prolina

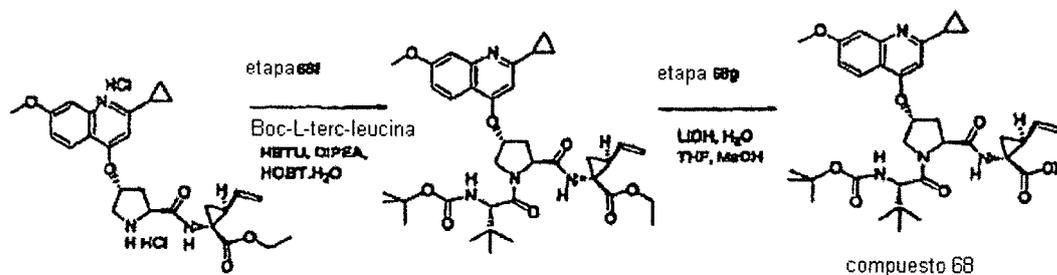
Etapa 68d) Se añadió a una suspensión de (1,70 g, 3,86 mmol) del producto de la etapa 3 del ejemplo 376 (éster metílico de Boc-(4R)-(2-ciclopropil-7-metoxi-quinolin-4-oxo)-S-prolina} en THF (91 ml), CH₃OH (18,2 ml) y H₂O (27 ml), LiOH (0,73 g, 30 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas, se ajustó a pH 6, se eliminó el disolvente orgánico a vacío. Se acidificó el residuo a pH 4, y se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Se secó el extracto orgánico reunido (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el producto 1,64 g (100%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,32 (m, 13H), 2,37 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,14 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,02 (dd, J=9,33 Hz, 1H).

Etapa 68e

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-ciclopropil-7-metoxi-quinolin-4-iloxi)-2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico

Etapa 68e) Se disolvió el producto (1,61 g, 2,79 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 376 {Boc-P2{(4R)-[2-ciclopropil-7-metoxiquinolin-4-oxo]-S-prolina}-P1-(1R,2S vinil acca)COOEt} en HCl/dioxano (15 ml; 60 mmol) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se destiló azeotrópicamente con THF seco dando el producto (1,58 g, 100%): CL-EM (tiempo de retención: 2,12, procedimiento K), EM m/z 566 (M⁺+1).

Esquema 2



Etapa 68f

Preparación de sal bis clorhidrato

5 Etapa 68f) Se añadió a una suspensión del producto (1,58 g, 2,79 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 376 {Boc-P2[(4R)-[2-ciclopropil-7-metoxiquinolin-4-oxo]-S-prolina]-P1-(1R,2S vinil acca)COOEt}, diisopropiletilamina (1,65 ml, 9,25 mmol), N-Boc-L-terc-leucina (0,775 g, 3,35 mmol), HOBT.H₂O (0,515 g, 3,86 mmol) en CH₂Cl₂ (13 ml), HBTU (1,28 g, 3,36 mmol). Se agitó la mezcla durante 14 horas y se repartió entre EtOAc y tampón a pH 4,0. Se secó la capa de EtOAc (MgSO₄), se concentró. Se purificó el residuo sobre una columna 40+M de Biotage (EtOAc/hexano: 10 de 20 a 100%, seguido de MeDH) y se purificó además mediante PTLC (MeOH/CH₂Cl₂ 2%) dando el producto 1,4 g (63%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,04 (s, 9H), 1,20 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 1,39 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,63 (dd, J=13,54, 7,68 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,08 (m, 4H), 4,19 (d, J=11,34 Hz, 1H), 4,47 (d, J=11,71 Hz, 1H), 4,56 (t, J=8,60 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,78 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,96 (dd, J=9,15, 2,20 Hz, 1H), 7,21 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,97 (d, J=9,15 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 2,34, 15 procedimiento K), EM m/z 679 (M⁺+1).

Etapa 68g

20 *Preparación de éster etílico del ácido 1-[[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetilbutiril)-4-(2-ciclopropil-7-metoxi-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-vinilciclopropanocarboxílico*

Etapa 68g) Se añadió LiOH (0,491 g, 20,4 mmol) a una suspensión del producto de la etapa 6 del ejemplo 376 (1,28 g, 1,89 mmol), Boc-NH-P3(L-terc-BuGly)-P2[(4R)-(2-ciclopropil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1-(1R,2S vinil acca)COOEt, en THF (93 ml), CH₃OH (23 ml) y H₂O (45 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 18,5 horas, se ajustó a pH 4, se eliminó el disolvente orgánico a vacío. Se extrajo el residuo con EtOAc (5 x 100 ml). Se secaron los disolventes orgánicos reunidos (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el producto deseado 1,17 g (97%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,04 (s, 9H), 1,24 (s, 9H), 1,27 (m, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,68 (dd, J=8,05, 5,12 Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 4,51 (d, J=11,71 Hz, 1H), 4,59 (t, J=8,60 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,85 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,10 (dd, J=9,15, 2,20 Hz, 1H), 7,27 (d, J=2,20 Hz, 1H), 8,10 (d, J=9,15 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 2,21, procedimiento K), EM m/z 651 (M⁺+1).

Etapa 69h

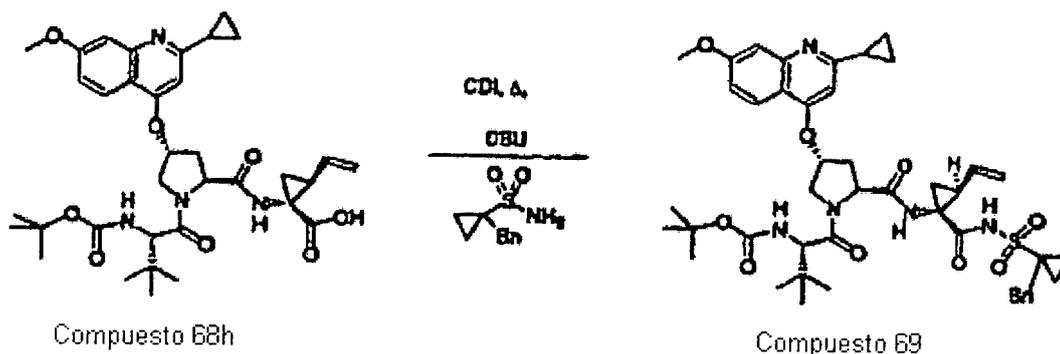
35 *Preparación del compuesto 69, ejemplo 69, BOCNH-P3-(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-ciclopropil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinil acca)-CONHSO₂(1-bencilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa compuesto 69, ejemplo 69, éster terc-butílico del ácido 1-[4-(2-ciclopropil-7-metoxi-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-fenilciclopropano-sulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil)-carbámico*

40

45

50

55



Etapa 68h) Se preparó el compuesto 69 en 41% de rendimiento (0,095 g) a partir de ácido ciclopropil-P tripeptídico (0,160 g, 0,25 mmol) del producto de la etapa 68g (ejemplo 68) de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c (ejemplo 27) en la síntesis del compuesto 27 y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 45% a 85%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,65 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 1,18 (s, 9H), 1,48 (m, 6H), 1,92 (dd, J=8,05, 5,49 Hz, 1 H), 2,37 (m, 3H), 2,69 (dd, J=14,09, 7,50 Hz, 1H), 3,29 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,35 (d, J=17,20 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,14 (m, 2 H), 7,31 (m, 6H), 8,23 (d, J=9,15, Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 3,73, procedimiento K), EM m/z 844 (M⁺+1).

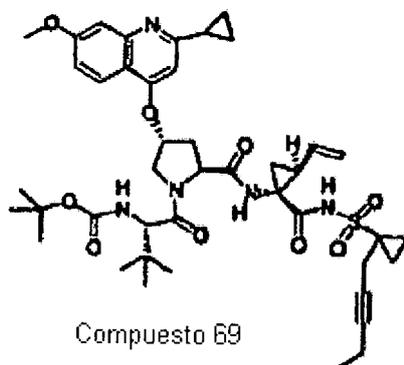
65

Compuesto 69, ejemplo 69

5

10

15

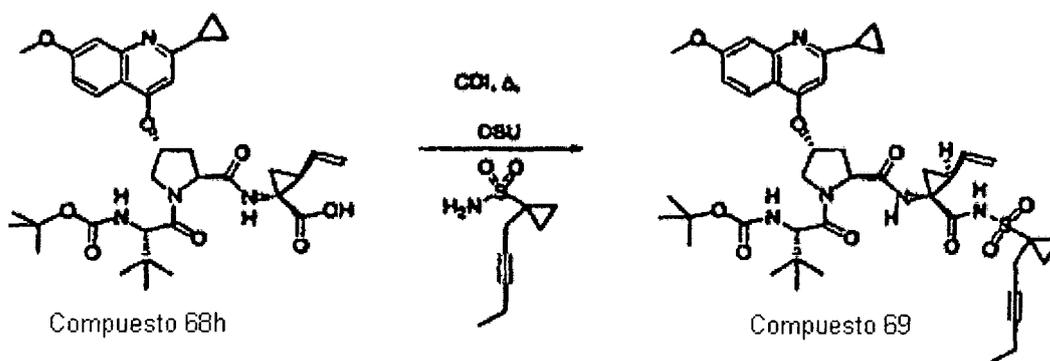


20 *Compuesto 69, ejemplo 69, BOCNH-P3-(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-ciclopropil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinyl acca)-CONHSO₂[1-(1-pent-2-inil)-dopropan-1-ilo] o designación alternativa compuesto 69, ejemplo 69, éster terc-butílico del ácido 1-[4-(2-ciclopropil-7-metoxi-quinolin-4-iloxi-2-[1-(1-pent-2-inil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidín-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil)-carbámico*

25

30

35



40

45

Etapa 69) Se preparó el compuesto 69 en 43% de rendimiento (0,086 g) a partir del ácido ciclopropil-P2 tripeptídico (0,160 g, 0,25 mmol) del compuesto 69h del producto de la etapa 69h (ejemplo 69) de forma análoga al procedimiento del ejemplo 46 en la síntesis del compuesto 33 y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 30% a 100%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,91 (m, 2H), 1,01 (m, 3H), 1,04 (s, 9H), 1,15 (m, 5H), 1,26 (m, 11H), 1,80 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,45 (d, J=11,90 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 5,04 (d, J=10,38 Hz, 1H), 5,20 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,90 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,98 (dd, J=9,00, 2,29 Hz, 1H), 7,22 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,99 (d, J=9,16 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,98, procedimiento H), EM m/z 820 (M⁺+1).

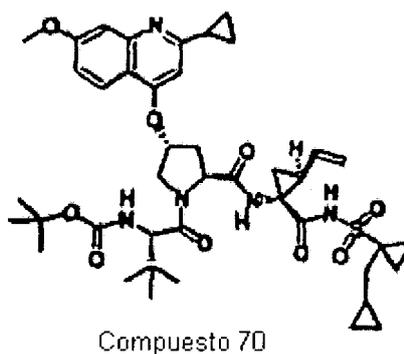
50

Compuesto 70, ejemplo 70

55

60

65



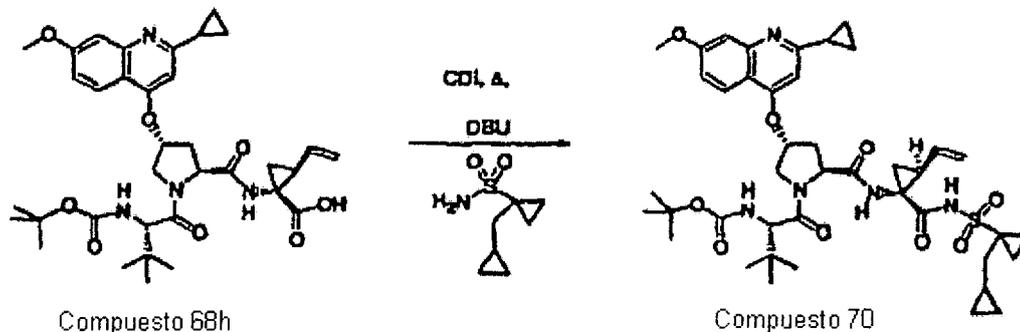
ES 2 315 568 T3

Compuesto 70, ejemplo 70, BOCNH-P3-(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-ciclopropil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1 (1R,2S vinil acca)-CONHSO₂(1-ciclopropilmetilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa compuesto 70, ejemplo 70, éster terc-butílico del ácido 1-{4-(2-ciclopropil-7-metoxi-quinolin-4-iloxi-2-[1-(1-ciclopropilmetil-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil)-carbámico

5

10

15



20

25

30

Etapa 70) Se preparó el compuesto 70 con 43% de rendimiento (0,086 g) a partir del ácido ciclopropil-P2 tripeptídico (0,160 g, 0,25 mmol) del compuesto 56h, etapa 69h de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c del ejemplo 27 en la síntesis del compuesto 1, excepto en el uso de 1-ciclopropilmetilciclopropanosulfonamida en lugar de 1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonamida; y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 45% a 85%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,06 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 1,04 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,43 (m, 8H), 1,87 (m, 4H), 2,25 (m, 3H), 2,60 (dd, J=12,99, 6,77 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,07 (dd, J=12,08, 3,29 Hz, 1H) 4,24 (d, J=9,15 Hz, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,09 (d, J=10,25 Hz, 1H), 5,26 (d, J=17,20 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,73 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,00 (dd, J=9,15, 2,20 Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,20 Hz, 1H), 7,99 (d, J=9,15 Hz, 1H). CL-EM CL-EM (tiempo de retención: 3,16, procedimiento L), EM m/z 808 (M⁺+1).

35

40

45

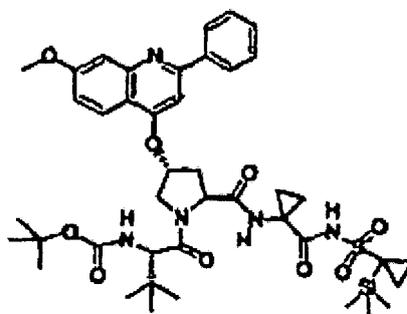
50

55

60

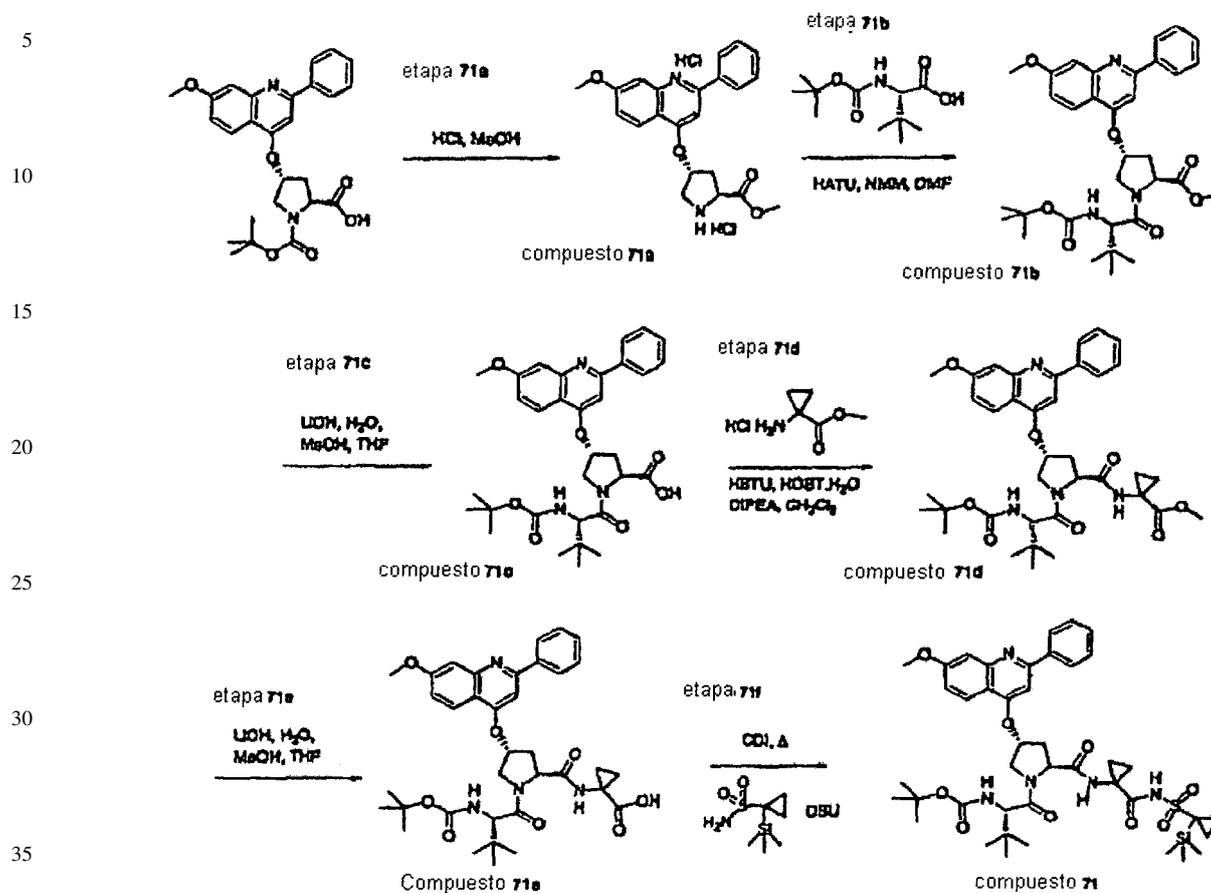
65

Compuesto 71, ejemplo 71



Compuesto 71

Esquema 1



Etapa 71a

Diclorhidrato de éster metílico de P2-HN-[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]

Etapa 71a) Se burbujeó HCl gaseoso durante 10 minutos en una solución de 10 g (21,5 mmol) de N-Boc (4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina, éster 1-terc-butílico del ácido 4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en 500 ml de MeOH enfriado a -78°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se concentró a vacío. Se destiló azeotrópicamente el residuo repetidamente con tolueno y dioxano dando 9,71 g (100% del producto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,56-2,66 (m, 1H), 2,73-2,80 (m, 1H), 3,67-3,86 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,76-4,82 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,42 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 4H), 8,23-8,27 (m, 2H), 8,51 (d, J=9,2 Hz, 1H), 9,68 (s a, 1H), 11,4 (s a, 1H); CL-EM (tiempo de retención: 0,94, procedimiento D), EM m/z 379 (M⁺+1).

Etapa 71b

Preparación de P3 N-BOC (L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-COOMe

Etapa 71b) Se añadió 3,62 g (9,52 mmol) de HATU a 0°C a la suspensión del producto (3,90 g, 8,60 mmol) de la etapa 72a (ejemplo 72), [bis clorhidrato de éster metílico de HN-(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina], 2,65 g (11,47 mmol) de N-BOC-L-terc-leucina (L-tBuGly), 3,48 g (34,40 mmol) de NMM en DMF (20 ml). Se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se agitó durante 4 días, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con tampón a pH 4,0 (3 x 40 ml), NaHCO₃ acuosa saturada (40 ml), se secó (MgSO₄) y se purificó mediante una columna 40M de Biotage (eluida con 15% a 70% de EtOAc en hexanos) dando 4,16 g (81%) de éster metílico del ácido 1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetilbutiril)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico que también se denomina P3 N-BOC (L-t-BuGly)-P2 [(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-COOMe, como una espuma.

ES 2 315 568 T3

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,07 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,78 (dd, J=14,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,06-4,11 (m, 1H), 4,31 (d, J=10 Hz, 1H), 4,54 (d, J=11 Hz, 1H), 4,72-4,77 (m, 1H), 5,23 (d, J=10 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,07 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,99-8,03 (m, 3H), CL-EM (tiempo de retención: 1,43, procedimiento A), EM m/e 592 (M⁺+1).

5

Etapa 71c

Preparación de P3 N-BOC (L-t-BuGly)-P2 [(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-COOH

10

Etapa 71c) Se añadió LiOH (1,356 g, 56,5 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 1-(2-terc-butoxicarbonil-amino-3,3-dimetilbutiril)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)pirimidin-2-carboxílico (4,179 g, 7,06 mmol) en THF (318 ml), CH₃OH (42 ml) y H₂O (170 ml). Se agitó la mezcla durante un día, se acidificó hasta pH neutro, y se concentró a vacío hasta que sólo quedaba la capa acuosa. Se acidificó el residuo acuoso resultante hasta pH 4,0 mediante adición de HCl acuoso 1,0 N y luego se saturó con NaCl sólido. Se extrajo repetidamente esta mezcla acuosa con EtOAc/THF al 80% (4 x 300 ml), se secó el disolvente orgánico reunido (Mg₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío dando 3,69 g (91%) del producto del título como una espuma. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,03 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 2,36-2,43 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,05 (d, J=10 Hz, 1H), 4,24 (d, J=9 Hz, 1H), 4,54 (d, J=12 Hz, 1H), 4,63-4,67 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 7,09 (dd, J=9 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 3H), 7,99-8,00 (m, 3H), 8,09 (d, J=9 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,44, procedimiento A), EM m/e 578 (M⁺+1).

20

Etapa 71d

BOC P3 (L-t-BuGly)-P2 [(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1-(1-aminociclopropano-1-)-COOMe

Etapa 71d) Se agitó durante la noche una mezcla del producto (2,0 g, 3,46 mmol) de la etapa 72c (ejemplo 72), diisopropiletilamina (3 ml, 17,3 mmol), HOBT.H₂O (0,64 g, 4,15 mmol) y HBTU (1,58 g, 4,15 mmol) en CH₂Cl₂ (35 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (300 ml), se lavó con tampón a pH 4,0 (3 veces), NaHCO₃ (2 veces), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo sobre columna 65M de Biotage (EtOAc/hexanos: 15% a 100%) dando el producto como una espuma 1,97 g: RMN ¹H (CLOROFORMO-D) δ ppm 1,02 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,57 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,67 (dd, J=13,91, 7,68 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,48 (d, J=11,71 Hz, 1H), 4,60 (t, J=8,42 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 7,00 (d, J=8,78 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 8,02 (m, 3H). CL-EM (tiempo de retención: 1,49, procedimiento C), EM m/z 675 (M⁺+1).

Etapa 71e

BOC P3-(L-t-BuGly)-P2 [(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1-(1-aminociclopropano-1-)-COOH

Etapa 71e) Se añadió LiOH (0,42 g, 18 mmol) a una suspensión del producto (1,97 g, 2,92 mmol) de la etapa 72d (ejemplo 72), {BOC P3-(L-t-BuGly)-P2 [(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1-(1-aminociclopropano-1-)-COOMe}, en THF (75 ml), CH₃OH (18 ml), y H₂O (60 ml). Se agitó durante la noche la mezcla de reacción, se ajustó a pH 7, se eliminaron los disolventes orgánicos a vacío. Se acidificó el residuo acuoso hasta pH 4 y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Se secó el disolvente orgánico reunido (MgSO₄), y se concentró a vacío dando el producto deseado (compuesto 80g) 1,59 g (82%): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,06 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,77 (dd, J=13,43, 7,32 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,25 (d, J=8,55 Hz, 1H), 4,57 (d, J=11,90 Hz, 1H), 4,64 (t, J=8,39 Hz, 1H), 5,57 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,55 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 8,07 (d, J=7,02 Hz, 2H), 8,13 (d, J=8,55 Hz, 1H); CL-EM (tiempo de retención: 1,54, procedimiento l), EM m/z 661 (M⁺+1).

55

Etapa 71f

Preparación de éster terc-butílico del ácido ((1-{4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-trimetilsilanil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2,2-dimetil-propil)carbámico

Etapa 71f) Se añadió a una solución del ácido tripeptídico (0,080 g, 0,12 mmol) de (0,080 g, 0,12 mmol) del producto de la etapa 71e (ejemplo 71) en THF (2 ml), CDI (0,039 g, 0,24 mmol) y se calentó la solución resultante a 72°C durante 60 minutos y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron 1-trimetilsilanilciclopropilsulfonamida (0,027 g, 0,14 mmol) y DBU puro (0,037 ml, 0,24 mmol). Se agitó durante la noche la mezcla de reacción, se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con tampón a pH 4,0 (2 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄/MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo sobre placas de PTLC 20 x 40 cm 1000δ de Analtech (MeOH/CH₂Cl₂: 2 a 5%) dando el producto deseado (compuesto 71) 0,0043 g (42%) como una espuma: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,12 (s, 9H), 0,90 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 1,29 (d, J=18,01 Hz, 9H), 1,33 (m, 6H), 2,42 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,26 (d, J=8,55 Hz, 1H), 4,46 (d, J=11,29 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (d, J=10,68 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,94 (d, J=7,32 Hz, 2 H), 7,99 (d, J=9,16 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,77, procedimiento E), EM m/z 836 (M⁺+1).

65

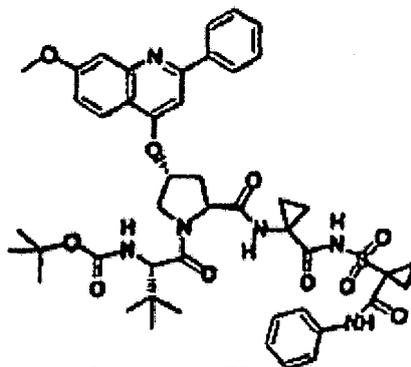
ES 2 315 568 T3

Compuesto 72, ejemplo 72

5

10

15



Compuesto 72

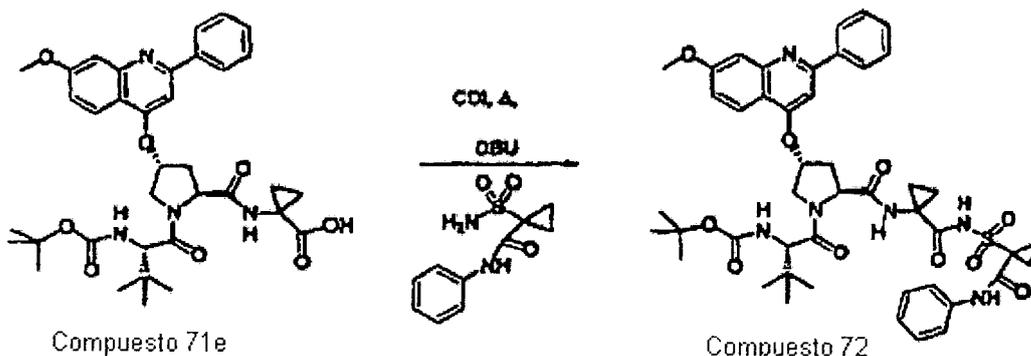
20

Compuesto 72, ejemplo 72, BOCNH-P3-(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(ciclopropano)-CONHSO₂(1-fenilcarbamoil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa compuesto 72, ejemplo 72, éster terc-butílico del ácido 1-[4-(7-metoxi-z-fenil-quinolin-4-iloxi-2-[1-(1-fenilcarbamoil-ciclopropanosulfonilaminocarbonyl)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil)-carbámico

25

30

35



Compuesto 71e

Compuesto 72

40

45

50

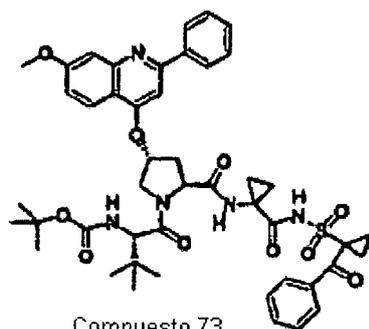
Etapa 72f) Se preparó el compuesto 72 con 73% de rendimiento (0,0785 g) a partir del ácido tripeptídico (0,080 g, 0,12 mmol) del producto de la etapa 71e (ejemplo 71) de forma análoga al procedimiento de la etapa 71f (ejemplo 71) en la síntesis del compuesto 71, excepto en el uso de 1-fenilcarbamoilciclopropanosulfonamida (preparada en la etapa 8Id) en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida. RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,01 (s, 11H), 1,32 (s, 9H), 1,34 (m, 4H), 1,54 (m, 5H), 2,38 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 3,66 (d, J=9,46, 7,32 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,39 (d, J=11,90 Hz, 1H), 4,48 (t, J=8,70 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,01 (dd, J=9,00, 1,98 Hz, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,37 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,52 (m, 6H), 8,03 (d, J=9,16 Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,93 Hz, 2H). HREM m/z (M⁺+1)⁺ calculado para C₄₆H₅₅N₆SO₁₀: 883,3701; encontrado: 883,3735. CL-EM (tiempo de retención: 1,58, procedimiento F), EM m/z 883 (M⁺+1).

Compuesto 73, ejemplo 73

55

60

65



Compuesto 73

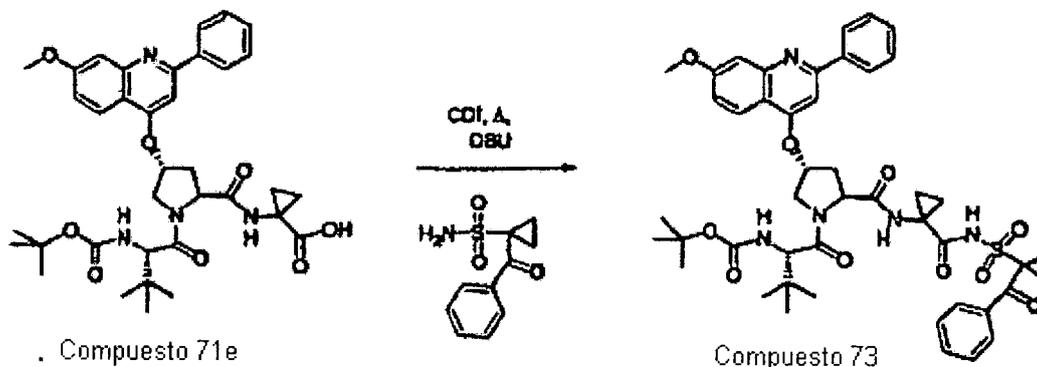
Preparación de BOCNH-P3-(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(ciclopropano)-CONHSO₂(1-benzoil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa compuesto 73, ejemplo 73, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-benzoil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil)-quinolin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico

5

10

15

20



25

30

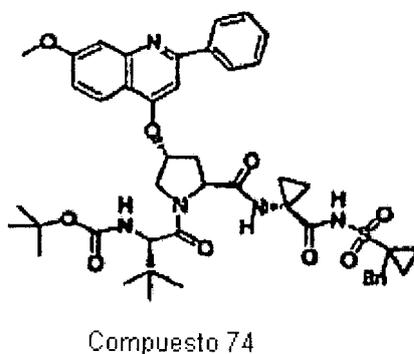
Etapa 73) Se preparó el compuesto 73 con 68% de rendimiento (0,071 g) a partir de ácido ciclopropil-P2 tripeptídico (0,080 g, 0,12 mmol) del producto de la etapa 71e (ejemplo 71) de forma análoga al procedimiento de la etapa 71f (ejemplo 71) en la síntesis del compuesto 71, excepto en el uso de 1-benzoilciclopropanosulfonamida (preparada en la etapa 8Id) en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida: RMN ¹N (metanol-d₄) δ ppm 1,00 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,34 (m, 3H), 1,71 (m, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,99 (dd, J=11,60, 2,44 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,52 d, J=11,90 Hz, 1H), 4,58 (t, J=8,70 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 7,07 (dd, J=9,16, 2,14 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,51 (m, 5H), 8,09 (m, 5H). CL-EM (tiempo de retención: 1,66, procedimiento 1), EM m/z 868 (M⁺+1).

Compuesto 74, ejemplo 74

35

40

45



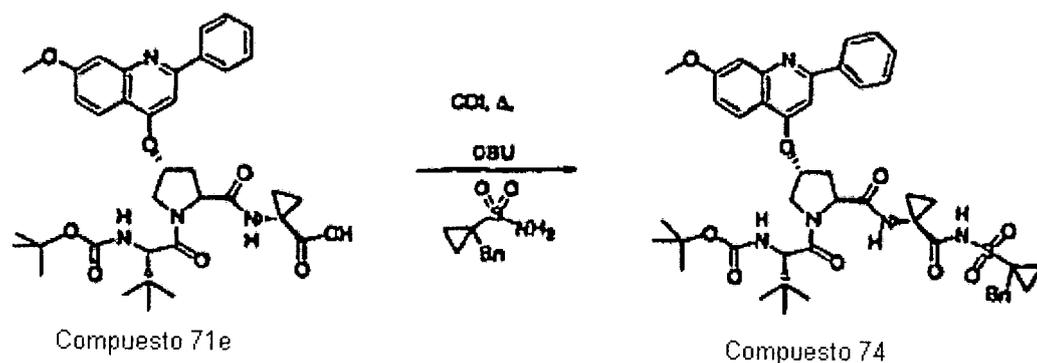
50

Preparación de BOCNH-P3-(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(ciclopropano)-CONHSO₂(1-benzoil-ciclopropan-1-ilo) o designación alternativa compuesto 74, ejemplo 74, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-benzoil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil)-quinolin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico

55

60

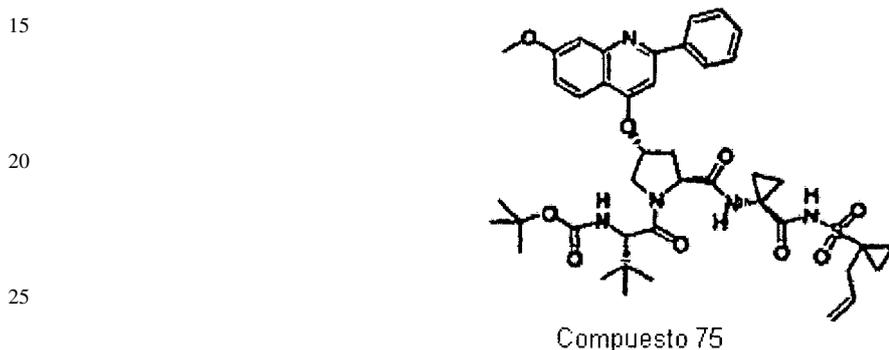
65



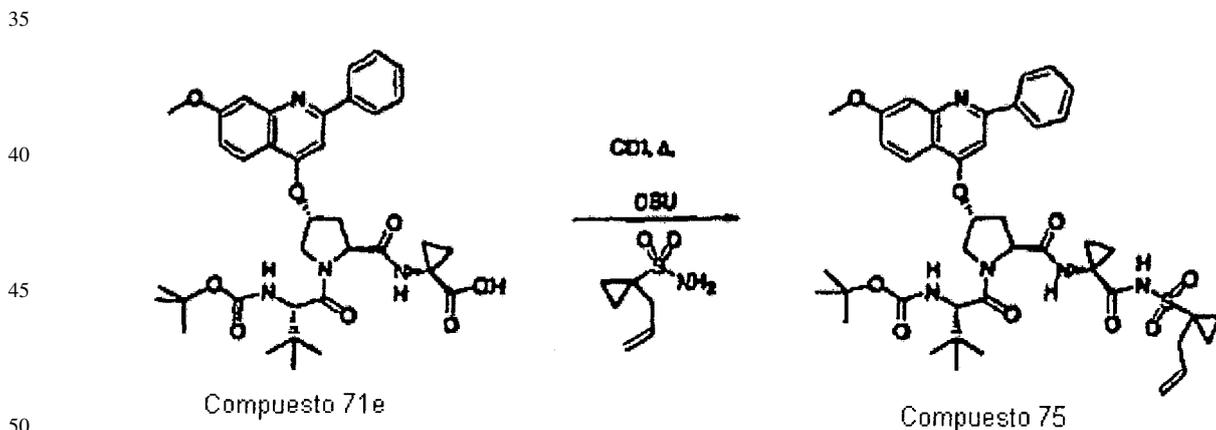
ES 2 315 568 T3

Etapa 74) Se preparó el compuesto 74 con 29% de rendimiento (0,0298 g) a partir de ácido ciclopropil-P2 tripeptídico (0,080 g, 0,12 mmol) del producto de la etapa 71e (ejemplo 71) de forma análoga al procedimiento de la etapa 71f (ejemplo 71) en la síntesis del compuesto 71, excepto en el uso de 1-bencilciclopropanosulfonamida (preparada en la etapa 71d) en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,95 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,57 (m, 6H), 2,39 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,22 (d, J=9,46 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,98 (dd, J=8,85, 1,83 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,85 (m, 1H), 7,93 (m, 4H), 8,10 (s, 1H), HREM m/z (M+H)⁺ calculado para C₄₆H₅₆N₅SO₉: 854,3799 encontrado: 854,3813. CL-EM (tiempo de retención: 1,35, procedimiento H), EM m/z 854 (M⁺+1).

10 Compuesto 75, ejemplo 75



30 *Preparación de BOCNH-P3-(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(ciclopropano)-CONHSO₂(1-alilciclopropan-1-ilo) o designación alternativa compuesto 75, ejemplo 75, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-alil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico*



55 Etapa 75) Se preparó el compuesto 75 con 40% de rendimiento (0,039 g) a partir de ácido ciclopropil-P1 tripeptídico (0,080 g, 0,12 mmol) del producto de la etapa 71e (ejemplo 71) de forma análoga al procedimiento de la etapa 71f (ejemplo 71) en la síntesis del compuesto 71, excepto en el uso de 1-alilciclopropanosulfonamida (preparada en el ejemplo 4) en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,91 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 1,31 (s, 9H), 1,34 (m, 7H), 2,48 (s, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,44 (d, J=11,29 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,92 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,61 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,94 (d, J=7,02 Hz, 2H), 7,98 (d, J=8,85 Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 1,63, procedimiento I), EM m/z 804 (M⁺+1).

60

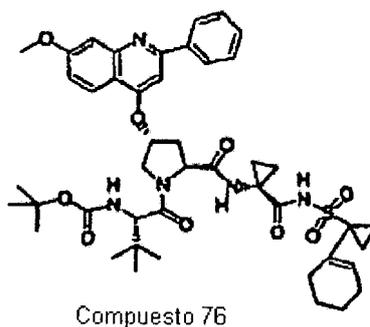
65

Compuesto 76, ejemplo 76

5

10

15



Compuesto 76

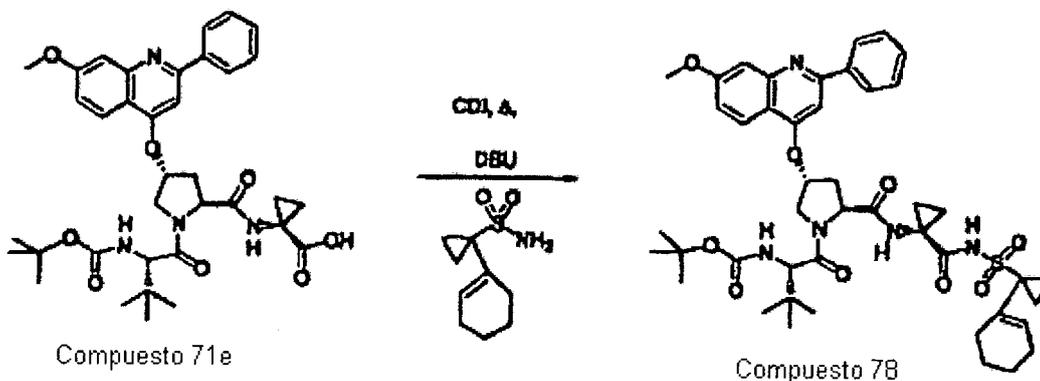
20

Preparación de BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-fenil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(ciclopropano)-CONHSO₂[1-(1-ciclohexenil)-ciclopropan-1-ilo] o designación alternativa compuesto 76, ejemplo 76, éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-ciclohex-1-enil)-ciclopropanosulfonilaminocarbonil]-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico

25

30

35



Compuesto 71e

Compuesto 78

40

45

Etapa 76) Se preparó el compuesto 76 con 36% de rendimiento (0,0368 g) a partir de ácido ciclopropil-P1 tripeptídico (0,080 g, 0,12 mmol) del producto de la etapa 71e (ejemplo 71) de forma análoga al procedimiento de la etapa 71f (ejemplo 71) en la síntesis del compuesto 71, excepto en el uso de 1-(1-ciclohexenil)-ciclopropanosulfonamida (preparada en el ejemplo 5) en lugar de 1-trimetilsilanilciclopropanosulfonamida: RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 0,92 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 1,00 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,46 (m, 8H), 1,96 (s, 2H), 2,13 (s, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 4,26 (d, J=9,16 Hz, 1H), 4,45 (d, J=11,60 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,94 (d, J=7,02 Hz, 2H), 7,98 (d, J=9,16 Hz, 1H). HREM m/z (M+H)⁺ calculado para C₄₅H₅₇N₅SO₉: 844,3955; encontrado: 844,3978. CL-EM (tiempo de retención: 1,66, procedimiento F), EM m/z 844 (M⁺+1).

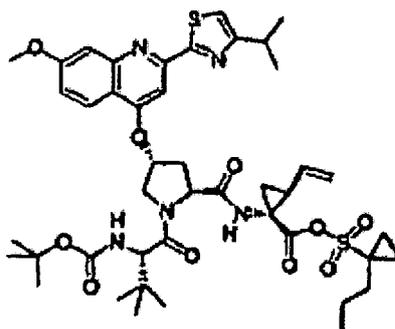
50

Compuesto 77, ejemplo 77

55

60

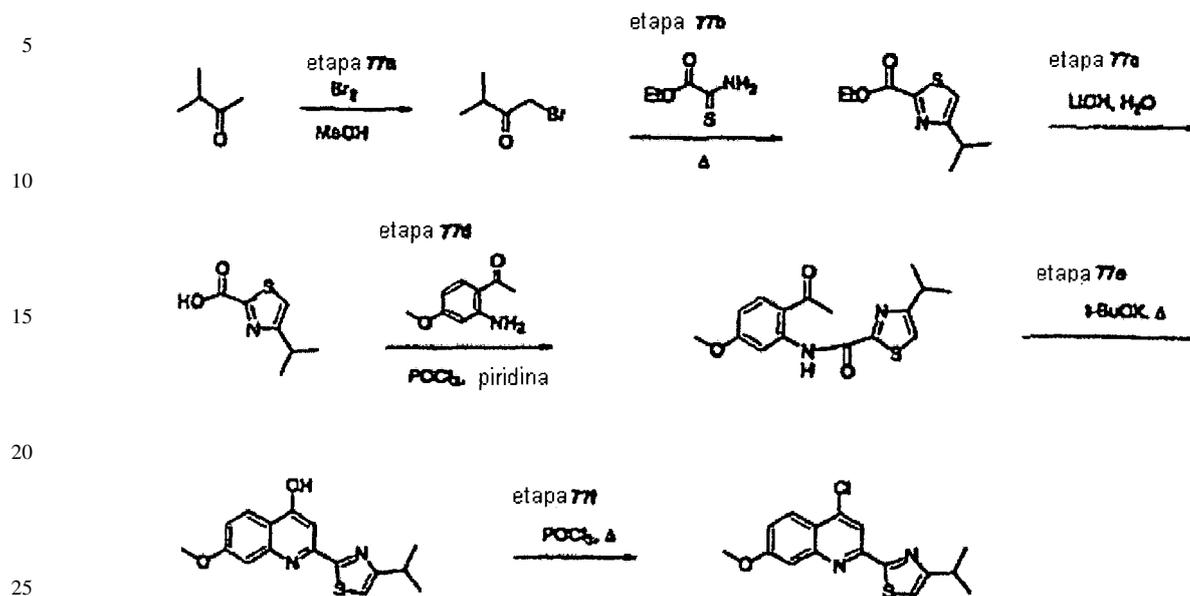
65



Compuesto 77

ES 2 315 568 T3

Preparación: éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Etapa 77a

Preparación de 1-bromo-3-metil-2-butanona

Se añadió gota a gota a una solución de 4,0 g (46,5 mmol) de 3-metil-2-butanona (Aldrich) en 50 ml de MeOH una solución de 2,4 ml (46,5 mmol) de bromo durante 40 minutos. Se agitó la mezcla durante 1,5 horas, se diluyó con 300 ml de pentano, se lavó con NaHCO₃ acuosa saturada, se secó (MgSO₄) y se concentró dando 5,81 g de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona impuro, que se llevó directamente a la etapa B.

Etapa 77b

Preparación de éster etílico del ácido 4-isopropil-tiazol-2-carboxílico

Se calentó una solución pura de 5,85 g (34 mmol) de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona y 4,50 (34 mmol) de tioxamato de etilo (Aldrich) a 70°C durante 18 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre NaHCO₃ acuosa saturada y EtOAc, se secó la capa de EtOAc (MgSO₄), se concentró y sometió a cromatografía en SiO₂ (eluido con 2% a 40% de EtOAc/hexanos) dando 3,4 g (48% en total) de éster etílico del ácido 4-isopropiltiazol-2-carboxílico como un aceite: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 (d, J=7 Hz, 6H), 1,42 (t, J=7,2 Hz, 3H), 3,23 (m, 1H), 4,46 (c, J=7,2 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H).

Etapa 77c

Ácido 4-isopropil-tiazol-2-carboxílico

Se añadió a una solución de 3,12 g (15,7 mmol) de éster etílico del ácido 4-isopropiltiazol-2-carboxílico en 32 ml de THF al 75%/MeOH, 110 mg (31,3 mmol) de LiOH en 8 ml de H₂O. Se agitó la mezcla durante la noche, se ajustó la solución a pH 5 usando solución de HCl acuosa 1 N y se concentró a vacío dando ácido 4-isopropiltiazol-2-carboxílico como un sólido blanco (2,97 g incluyendo sales) que se usó directamente en la etapa E. RMN ¹H (500 metanol-d₄) δ ppm 1,29 (d, J=6,7 Hz, 6H), 3,20 (m, 1H), 7,39 (m, 1H).

Etapa 77d

(2-acetil-5-metoxifenil)-amida del ácido 4-isopropil-tiazol-2-carboxílico

Se añadió lentamente gota a gota a una suspensión de 2,59 g (15,7 mmol) de 2-amino-4-metoxibenzofenona (producto de la etapa D) y 2,68 g (15,7 mmol) de ácido 4-isopropiltiazol-2-carboxílico (producto de la etapa 77c) en 75 ml de piridina enfriada hasta -30°C, 1,93 ml (23,5 mmol) de POCl₃ durante 5 minutos. Se agitó la mezcla durante

ES 2 315 568 T3

3 horas, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo, y se extrajó varias veces con EtOAc. Se secaron los extractos de EtOAc reunidos (MgSO_4), se concentraron y se sometieron a cromatografía en SiO_2 (eluyendo con 0% a 15% e MeOH/EtOAc) dando 2,57 g (51%) de ácido 4-metiltiazol-2-carboxílico (2-acetil-5-metoxifenil)amida como un sólido amarillo: RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 1,41 (d, J=6,7 Hz, 6H), 2,64 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 6,67 (dd, J=9, 2,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,86 (d, J=9 Hz, 1H), 8,56 (d, J=2,5 Hz, 1H), 13,48 (s, 1H).

Ejemplo 77e

2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol

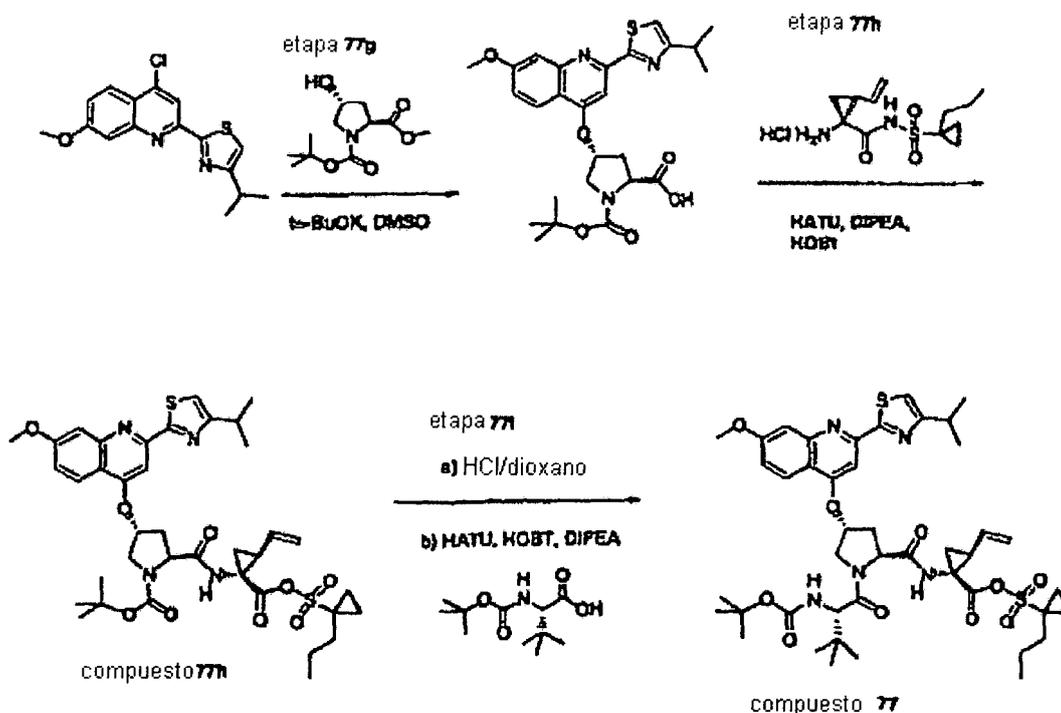
Etapa 77e) Se añadió a una solución de 2,5 g (7,85 mmol) de (2-acetil-5-metoxifenil)amida del ácido 4-metiltiazol-2-carboxílico (producto de la etapa E) en 50 ml de THF, 19 ml (19 mmol) de KOtBu 1 M en THF. Se calentó la mezcla hasta 70°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla, se añadió agua fría para formar una suspensión. Se acidificó luego la mezcla hasta pH 4, se filtró y se secó. Se sometió a cromatografía el sólido resultante en SiO_2 (eluido con 0% a 25% e MeOH en CH_2Cl_2) dando 1,31 g (56%) de 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ol como un sólido beige: RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,32 (d, J=6,6 Hz, 6H), 3,14 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 7,06 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,99 (d, J=9,2 Hz, 1H), 11,77 (m, 1H), CL-EM m/e 301 (tiempo de retención: 1,53, procedimiento A).

Etapa 77f

4-cloro-2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolina

Se calentó a reflujo durante 2 horas una suspensión de 1,3 g (4,3 mmol) de 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ol, producto de la etapa F, en 60 ml de POCl_3 . Se eliminó el disolvente a vacío, se diluyó el residuo con agua enfriada con hielo y se ajustó la mezcla a pH 9 mientras se enfría a 0°C. Se extrajo esta solución acuosa varias veces con EtOAc. Se lavaron una vez los extractos de EtOAc reunidos con salmuera, tampón a pH 4, se secaron (MgSO_4) y se concentraron dando 0,89 g (64%) de 4-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina como un sólido amarillo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 (d, J=7 Hz, 6H), 3,19 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 7,06 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,47 (d, J=2 Hz, 1H), 8,10 (d, J=9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), CL-EM m/e 319 (tiempo de retención: 2,20, procedimiento A).

Esquema 2



ES 2 315 568 T3

Etapa 77g

4-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]prolina

5 Se añadió en porciones a una solución de DMSO (10 ml) de (2S, 4R)-N-Boc-L-4-hidroxi-prolina (0,53 g, 2,3 mmol), t-BuOK (0,64 g, 5,7 mmol). Se agitó la mezcla generada durante 1,5 horas, luego se añadió 4-cloro-2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolina (0,80 g, 2,5 mmol) de la etapa 77f (ejemplo 77). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 días. Se diluyó la mezcla de reacción con agua fría y se extrajo con EtOAc/éter (1,4, 2 veces). Se acidificó la capa acuosa con HCl acuoso 1,0 N hasta pH 4, se filtró. Se secó el sólido en caja seca dando el producto con 70% de
10 rendimiento (0,82 g) como un sólido amarillo pálido: CL-EM (tiempo de retención: 1,46, procedimiento 1), EM m/z 514 (M⁺-1).

Etapa 77h

15 *Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-2-[1-(1-propil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico*

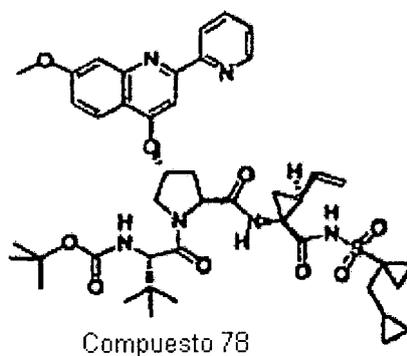
Etapa 77h) Se agitó durante la noche una suspensión del compuesto 77g (ejemplo 77) (0,200 g, 0,39 mmol), diisopropil-etilamina (0,27 ml, 1,95 mmol), sal clorhidrato de [(1R,2S)1-amino-2-vinilciclopropanocarbonil]-amida del ácido 1-propil-ciclopropanosulfónico (0,144 g, 0,47 mmol), HATU (0,192 g, 0,51 mmol), y HOBt (0,063 g, 0,39 mmol) en CH₂Cl₂ y se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (disolvente B: 30 a 100) dando el producto como un sólido amarillo pálido: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,96 (m, 5H), 1,42 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,47 (m, 5H), 1,80 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 2,27 (c, J=8,75 Hz, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,66 (dd, J=14,04, 6,71 Hz, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,96 (dd, J=14,34, 6,41 Hz, 5H), 4,44 (dd, J=9,92, 6,87 Hz, 1H), 5,14 (d, J=11,60 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,78 (m, 1H), 7,20 (dd, J=9,16, 2,14 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,41 (d, J=2,44, Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,03 (d, J=9,16, Hz, 1H).
20

Etapa 77i

Preparación de éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-ciclopropilmetil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Etapa 77i) Se agitó una suspensión del compuesto 77h (0,287 g, 0,37 mmol) en 2 ml (8 ml) de solución de HCl/dioxano 4 M durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a vacío y se añadió al residuo CH₂Cl₂ (10 ml), diisopropil-etilamina (0,26 ml), Boc-L-terc-leucina (0,104 g, 0,45 mmol), HOBt (0,061 g, 0,37 mmol) y HATU (0,185 g, 0,49 mmol). Se agitó durante la noche la mezcla de reacción. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (disolvente B: 30% a 100%) dando el producto (compuesto 77) como una espuma amarilla clara: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,85 (m, 5H), 1,04 (s, 9H), 1,31 (m, 9H), 1,33 (m, 5H), 1,38 (d, J=6,95 Hz, 6H), 1,80 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,72 (dd, J=13,54, 7,32 Hz, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 5,01 (d, J=10,61 Hz, 1H), 5,19 (d, J=16,47 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 7,04 (dd, J=9,15, 1,83 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,04 (d, J=9,15 Hz, 1H).
35

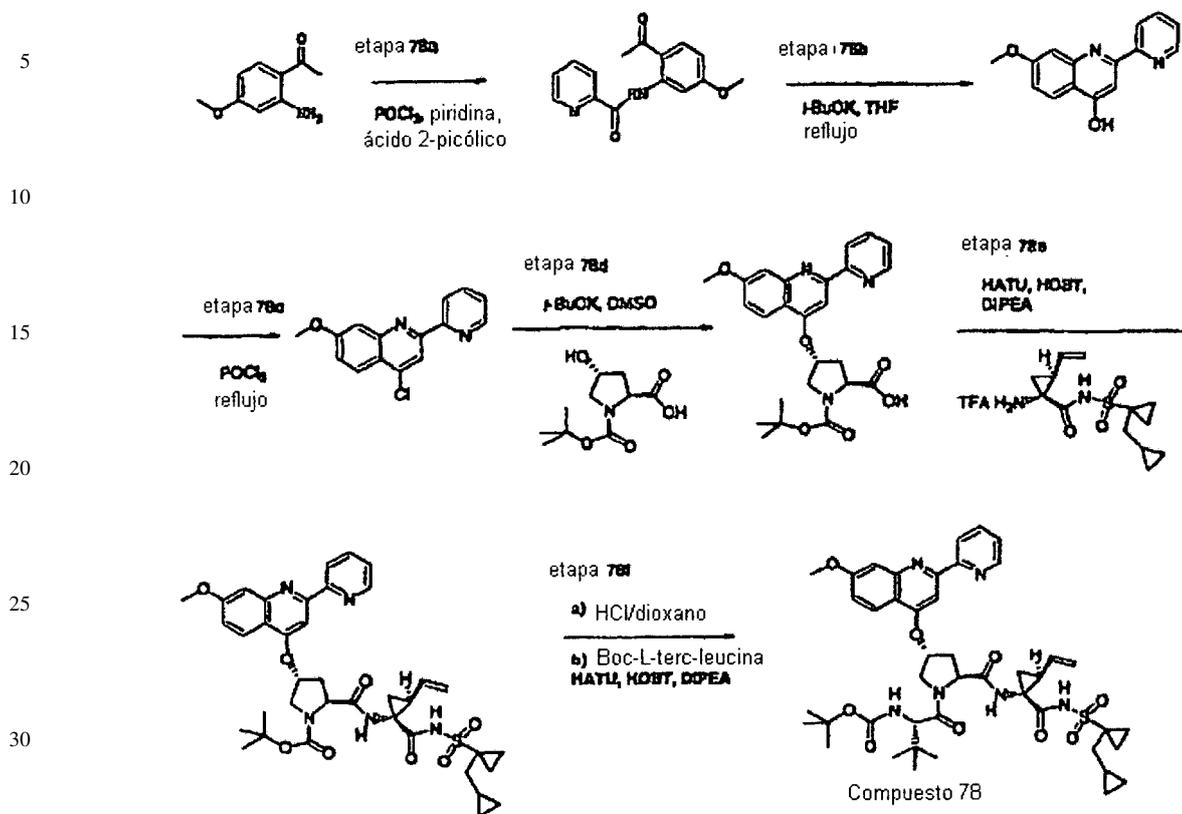
45 Compuesto 78, ejemplo 78



65

ES 2 315 568 T3

Esquema 1



Etapa 78a

Preparación de (2-acetil-5-metoxi-fenil)-amida del ácido piridin-2-carboxílico

Se añadió a una suspensión de ácido 2-picólico (3,73 g, 30,3 mmol) y 2-amino-4-metoxibenzofenona (5,0 g, 30,3 mmol) a -30°C disueltos en piridina (150 ml), POCl_3 (3,7 ml, 45,4 mmol) en 5 minutos, se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a la temperatura y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua fría y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se secó el extracto reunidos dando el producto (7,67 g, 93%): RMN ^1H (metanol- d_4) δ ppm 2,65 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,78 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,21 (d, $J=7,63$ Hz, 1H), 8,59 (t, $J=2,29$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J=3,97$ Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención. 1,56, procedimiento D), EM m/z 271 (M^++1).

Etapa 78b

7-metoxi-2-piridin-2-il-quinolin-4-ol

Se añadió a una suspensión de (2-acetil-5-metoxifenil)-amida del ácido piridin-2-carboxílico (2,90 g, 10,7 mmol) en THF (50 ml), $t\text{-BuOK/THP}$ (1 M, 24 ml, 24 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 3 horas y se agitó durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío. Se añadió agua fría al residuo y se ajustó el pH a 4,6 con HCl 1,0 acuoso, se filtró. Se purificó el residuo sólido en una columna 65M de Biotage (MeOH/ CH_2Cl_2): 0 a 15% dando el producto (2,26 g, 84%): CL-EM (tiempo de retención: 1,19, procedimiento D), EM m/z 253 (M^++1).

Etapa 78c

4-cloro-7-metoxi-2-piridin-2-il-quinolina

Se sometió a reflujo una mezcla de 7-metoxi-2-piridin-2-il-quinolin-4-ol (2,2 g, 8,71 mmol) en POCl_3 (92 ml) durante 3 horas y luego se eliminó el disolvente a vacío. Se añadió agua con hielo al residuo, se ajustó el pH > 10 con NaOH 1,0 N, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Se lavó el extracto reunido con agua, salmuera, se secó (MgSO_4), se eliminó el disolvente dando el producto como un sólido amarillo (89%, 2,1 g): DMSO- D_6) δ ppm 3,97 (s, 3H), 7,40 (dd, $J=9,16$, 2,44, 1H), 7,53 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,09 (d, $J=9,16$, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,56 (d, $J=7,93$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J=3,97$ Hz, 1H). CL-EM (tiempo de retención. 1,50, procedimiento D), EM m/z 271 (M^++1).

ES 2 315 568 T3

Etapa 78d

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(7-metoxi-2-piridin-2-il-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se añadió a una solución de N-Boc-4-hidroxirolina (1,6 g, 6,7 mmol) en DMSO (20 ml) t-BuOK (1,9 g, 16,8 mmol). Se agitó la mezcla generada durante 1,5 horas y se añadieron 4-cloro-7-metoxi-2-piridin-2-il-quinolina (2,0 g, 7,4 mmol) y DMSO (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 38 horas, se diluyó con agua fría y se extrajo con EtOAc/éter (1/4, 2 veces). Se acidificó la capa acuosa hasta pH 4 y se extrajo con EtOAc/THF (5 veces), se secó el extracto reunido (Na₂SO₄/MgSO₄), se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (0 a 80% de disolvente B) dando el producto (1,6 g, 50%): CL-EM (tiempo de retención: 1,23, procedimiento I), EM m/z 466 (M⁺+1).

Etapa 78e

Preparación de éster terc-butílico del ácido 2-[1-(1-ciclopropilmetil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-piridin-2-il-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

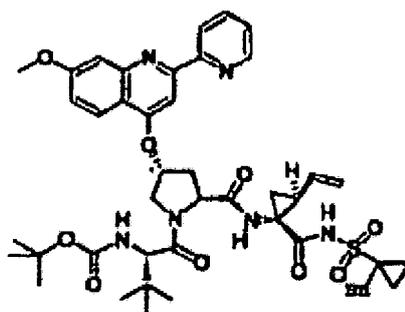
Etapa 78e) Se añadió HATU (0,35 g, 0,92 mmol) a una mezcla del ácido (0,33 g, 0,71 mmol) del producto de la etapa 78d (ejemplo 78), diisopropilamina (0,5 ml, 3,6 mmol), sal de TFA (0,205 g, 0,51 mmol) de (1-amino-2-vinilciclopropanocarbonilamida del ácido 1-ciclopropilmetil-ciclopropanosulfónico, y HOBt (0,1 g, 0,6 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con EtOAc, se lavó con tampón a pH 4,0, se secó (MgSO₄), se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante PTLC dando el producto en 59% de rendimiento (0,22 g): RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 0,64 (m, 1H), 0,96 (m, 2H), 1,33 (m, 8H), 1,39 (m, 9 H), 1,90 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 4,01 (m, 5H), 4,44 (d, J=28,99 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,24, Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

Etapa 78f

Preparación de éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-ciclopropilmetil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-piridin-2-il-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbámico

Etapa) Se agitó una suspensión del compuesto 78e (0,220 g, 0,3 mmol) del producto de la etapa 78e (ejemplo 78) en HCl/dioxano 4 M (2 ml, 8 mmol) a durante 2 horas, se eliminó el disolvente a vacío. Se añadió al residuo CH₂Cl₂ (2 ml), diisopropilamina (0,2 ml), Boc-L-terc-leucina (0,083 g, 0,36 mmol), HOBt (0,046 g, 0,3 mmol), y HATU (0,172 g, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con EtOAc, se lavó con tampón a pH 4,0, se secó (MgSO₄), se eliminó el disolvente a vacío. La purificación en HPLC preparativa (disolvente B: 30% a 100%) dio el producto con 76% de rendimiento (0,192 g) del compuesto 64 como una espuma amarilla: RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm -0,05 (m, 1H), 0,30 (m, 1H), 0,66 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,67 (m, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,19 (d, J=40,25 Hz, 2H), 4,51 (d, J=16,47 Hz, 2H), 4,95 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,89 (dd, J=16,65, 9,33 Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,42 Hz, 1H), 7,43 (d, J=1,83 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,10 (d, J=9,15 Hz, 1H), 8,48 (d, J=7,68 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).

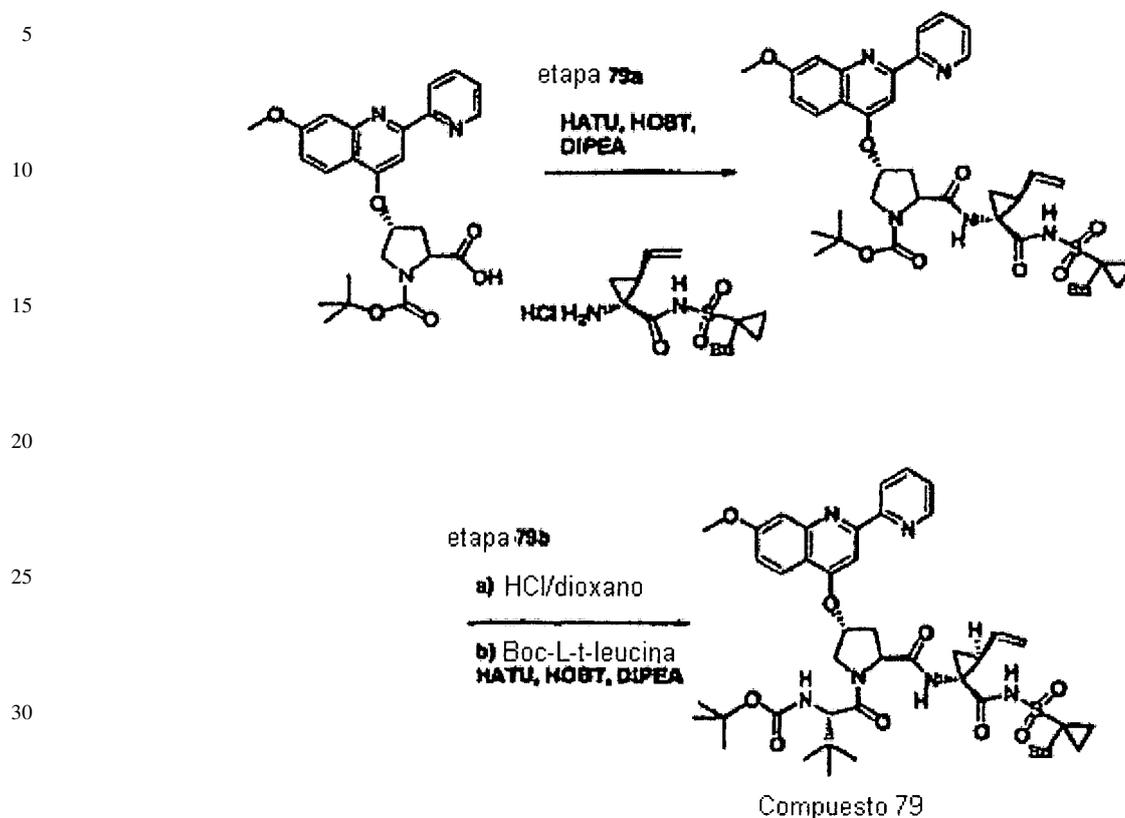
Compuesto 79, ejemplo 79



Compuesto 79

ES 2 315 568 T3

Esquema 1



Etapa 79a

40 *Preparación de éster terc-butílico del ácido 2-[1-(1-bencil-ciclopropanosulfonylamino-carbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoyl]-4-(7-metoxi-2-piridin-2-il-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico*

45 Etapa 79a) Se preparó el compuesto con 63% de rendimiento (0,207 g) a partir de 0,20 g (0,5 mmol) del compuesto 78d del producto ácido de la etapa 78d de forma análoga al procedimiento de la etapa 78e en la síntesis del compuesto 78e y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 30% a 100% dando el producto) y en placas de PTLC 1000δ 20x40 cm de Analtech (MeOH/CH₂Cl₂: 0 a 7%) dando el producto en 63% (0,207 g): CL-EM (tiempo de retención: 1,75, procedimiento H), EM m/z 768 (M⁺+1).

Ejemplo 79b

50 *Preparación de éster terc-butílico del ácido (1-[4-(7-metoxi-2-piridin-2-il-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-fenil-ciclopropanosulfonylamino-carbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoyl]-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil)-carbámico*

55 Etapa 79b) Se preparó el compuesto con 14% de rendimiento (0,042 g) a partir de 0,263 (0,34 mmol) del compuesto 79a de forma análoga al procedimiento del ejemplo en la síntesis del compuesto 78 (etapa 78f) y se purificó mediante HPLC preparativa (disolvente B: 30% a 100%) y seguido de PTLC (MeOH/CH₂Cl₂: 5%) RMN ¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,00 (s, 9H), 1,26 (d, J=19,76 Hz, 9H), 1,29 (m, 5H), 1,85 (s, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,24 (d, J=17,57 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 7,10 (m, 6H), 7,43 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,96 (t, J=7,68 Hz, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,46 (d, J=7,68 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H); CL-EM (tiempo de retención: 1,67, procedimiento H), EM m/z 845 (M⁺+1).

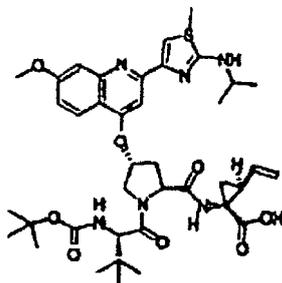
65

Compuesto 80, ejemplo 80

5

10

15



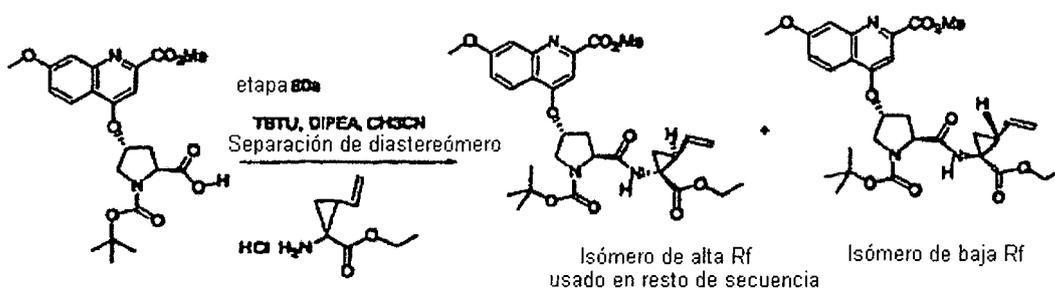
Compuesto 80

Esquema 1

20

25

30



35

Etapa 80a

40

45

50

55

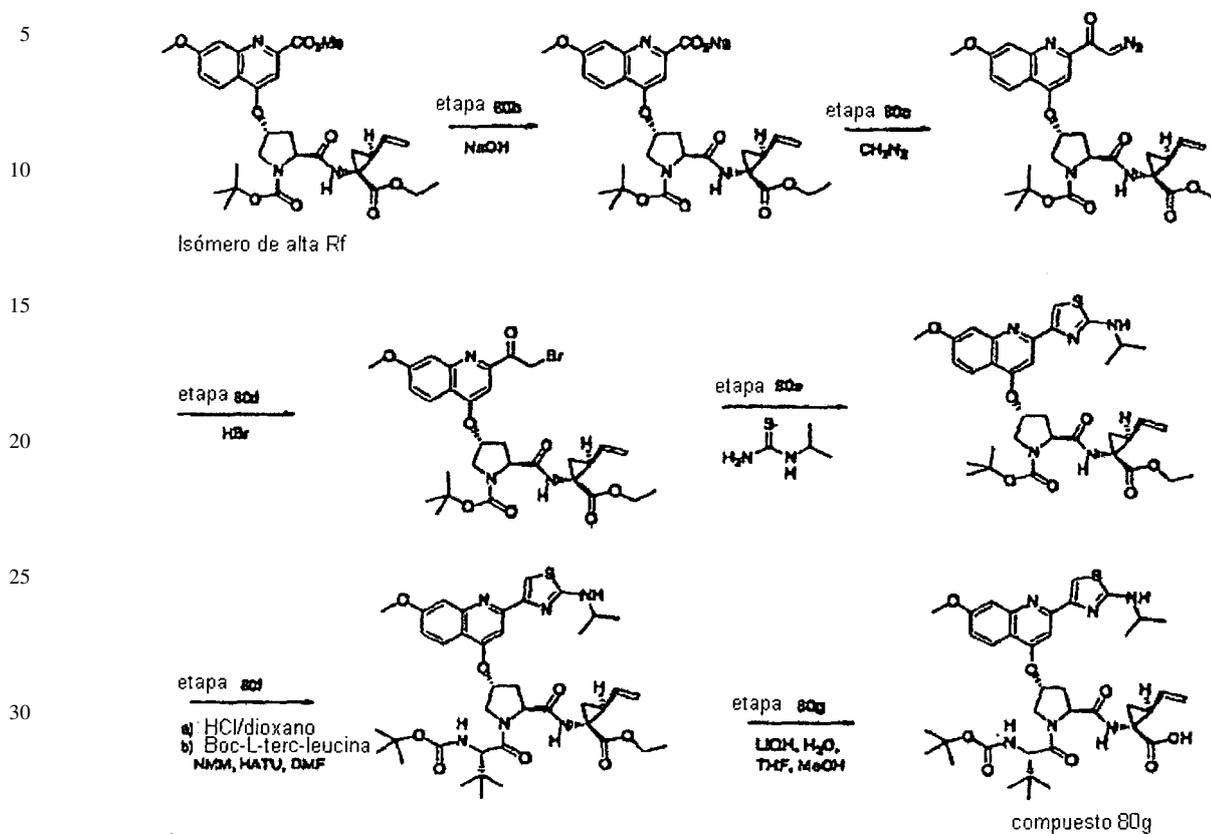
60

65

Se trató una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarbo-
 xílico (2,54 g, 12 mmol) en CH₃CN (70 ml) con una solución de diisopropiletilamina (9,5 ml, 67 mmol), [(4R)-(2-
 metoxycarbonil-7-metoxilquinolin-4-oxo)-S-prolina] (5,9 g, 13,2 mmol), y TBTU (3,89 g, 12,21 mmol) en CH₃CN
 (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 14 horas y se concentró. Se lavó repetidamente el residuo disuelto
 en EtOAc con NaHCO₃ (ac.), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo en columna 65M
 de Biotage (EtOAc/hexano: 45 a 100%) dando el estereoisómero de alta Rf éster etílico del ácido Boc-P2[(4R)-(2-
 metoxycarbonil-7-metoxi-quinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinyl acca) 2,0 g (52%) como un sólido blanco: RMN
¹H (metanol-d₄) δ ppm 1,24 (t, J=7,02 Hz, 3H), 1,38 (m, 11H), 1,76 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,71 (m,
 1H), 3,92 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,16 (c, J=7,22, 2H), 4,42 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,44 (s,
 1H), 5,77 (m, 1H), 7,27 (d, J=9,16, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 2



Etapa 80b

40 Se trató una solución del producto del alta Rf (3,16 g, 5,40 mmol) de la etapa 1 del ejemplo 370 {Boc-P2[(4R)-(2-metoxicarbonil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinil acca)COOEt} a 0°C disuelto en MeOH/THP (1/1, 13,2 ml) con NaOH 1,0 N acuosa (5,5 ml, 5,5 mmol), agitando durante 1 hora, neutralizado con la adición de AcOH. Se eliminó el disolvente a vacío. Se redisolvió el residuo en THF/CH₂Cl₂ (1/1, 150 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el producto que se usó directamente en la siguiente etapa: CL-EM (tiempo de retención: 1,53 procedimiento D), EM m/z 570 (M⁺+1).

45

Etapa 80c

50 Se añadió a una solución del producto (se asume a 5,4 mmol) de la etapa 2, ejemplo 370 a 0°C disuelto en THF (35 ml), una solución de CH₂N₂ recién hecha (30 mmol) en Et₂O (80 ml). Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura durante 0,5 horas, y se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 horas. Tras burbujear nitrógeno durante 1 hora en la mezcla de reacción, se eliminó la solución a vacío. Se lavó el residuo redisoluelto en EtOAc (1 l) con NaHCO₃ saturado (ac.), (2 x 200 ml), salmuera (100 ml), y se secó (MgSO₄). Se eliminó el disolvente a vacío dando el producto 3,10 g (97% dos etapas): CL-EM (tiempo de retención: 3,06, procedimiento J). EM m/z 594 (M⁺+1).

55

Etapa 80d

60 Se añadió a una solución del producto (3,03 g, 5,10 mmol) de la etapa 3 del ejemplo 370 {Boc-P2[(4R)-(2-diazoacetil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinil acca)COOEt} a 0°C disuelto en THF (110 ml), 2 ml de HBr al 48%. Se agitó la mezcla durante 1 hora, se repartió entre EtOAc (500 ml) y NaHCO₃ (ac.) saturada (100 ml). Se separó la capa de EtOAc, se secó (MgSO₄). Se retiró el disolvente dando el producto (3,12 g, 95%): CL-EM (tiempo de retención: 1,56 procedimiento D). EM m/z 648 (M⁺+1), EM m/z 646 (M⁻-1).

65

ES 2 315 568 T3

Etapa 80e

Se trató el producto (1,0 g, 1,54 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 370 {Boc-P2[(4R)-(2-bromoacetil-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinil acca)COOEt} con isopropiltiourea (0,365 g, 3,09 mmol) en alcohol isopropílico (57 ml) durante 2 horas, y luego se eliminó el disolvente. Se ajustó a pH 7 el residuo disuelto en HCl 1,0 acuoso (30 ml) y EtOAc (200 ml) mediante adición de HaOH 1,0 N (ac.). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 ml) y se secó el extracto reunido (MgSO₄), se concentró. Se purificó el residuo en columna 40+M de Biotage (EtOAc/hexanos: 30 a 100%) dando el producto 0,870 g, (84%) y listo para la siguiente etapa.

10

Etapa 80f

Se trató el producto (0,250 g, 0,375 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 370 {Boc-P2[(4R)-(2-isopropilaminotiazol-4-il)-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinil acca)COOEt} con HCl/dioxano 4 N (2,5 ml, 10 mmol) durante 2,5 horas y se concentró a vacío. Se añadió al residuo N-metilmorfolina (0,206 ml, 1,875 mmol) en DMF (3 ml), N-Boc-L-terc-leucina (0,117 g, 0,506 mmol) y HATU (0,192 g, 0,506 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche y se repartió entre EtOAc y tampón a pH 4,0. Se lavó la capa de EtOAc con agua, NaHCO₃ (ac.), se secó (MgSO₄), se concentró. Se purificó el residuo en columna 40M de Biotage (MeOH/CH₂Cl₂: 0 a 8%) dando el producto 0,289 g (99%): CL-EM (tiempo de retención: 2,53, procedimiento K), EM m/z 779 (M⁺+1).

20

Etapa 80g

Se añadió LiOH (0,068 g, 2,86 mmol) a una suspensión del producto de la etapa 6 (0,274 g, 0,352 mmol) del ejemplo 370 {BOCNH-P3(L-t-BuGly)-[2-(2-isopropilaminotiazol-4-il)-7-metoxiquinolin-4-oxo)-S-prolina]-P1(1R,2S vinil acca)COOEt} en THF (10,6 ml), CH₃OH (2,6 ml) y H₂O (5,3 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 24, se ajustó a pH 6, se eliminaron los disolventes orgánicos a vacío. Se acidificó el residuo acuoso hasta pH 4, y se extrajo con CH₂Cl₂ repetidamente. Se secó el disolvente orgánico reunido (MgSO₄), y se concentró a vacío dando el producto deseado (compuesto 80g) 0,255 g (95%): CL-EM (tiempo de retención: 2,58, procedimiento K), EM m/z 751 (M⁺+1).

30

Preparación de éster terc-butílico del ácido (1-{2-[1-(1-ciclopropilmetilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-[2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil)-carbámico

35

Etapa 80h

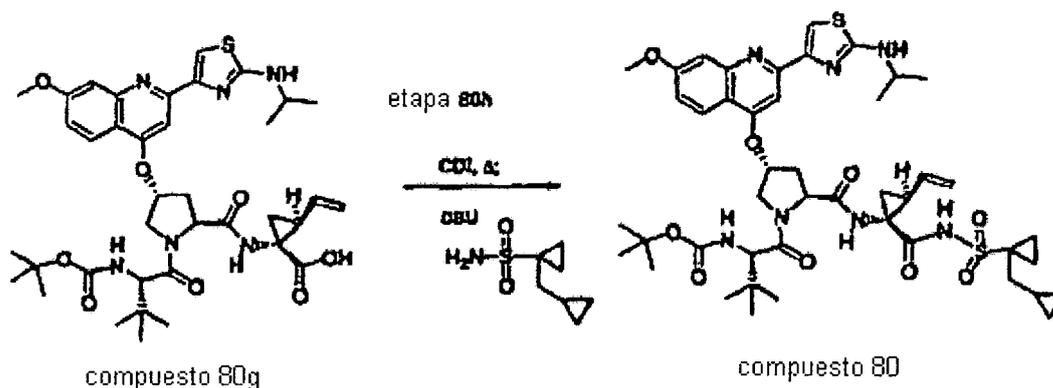
Esquema 3

40

45

50

55



Etapa 80h) Se preparó el compuesto 80 con 2,4% de rendimiento (0,0081 g) a partir de (0,060 g, 0,081 mmol) del compuesto 67 g del producto del ejemplo 80 etapa 80 g de forma análoga al procedimiento de la etapa 27c (ejemplo 27) en la síntesis del compuesto 27 y combinación de purificación por PTLC y columna Isco 35g: EM m/z 908 (M⁺+1), EM m/z 906 (M⁻-1); CL-EM (tiempo de retención: 1,77, procedimiento E).

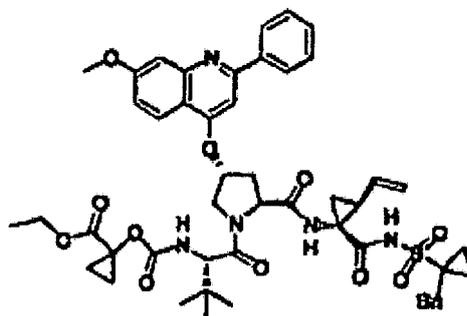
65

Compuesto 81, ejemplo 81

5

10

15



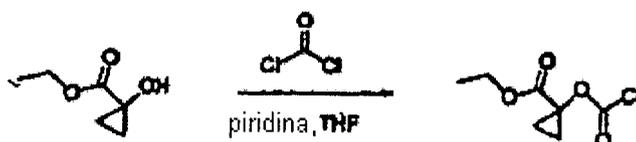
Compuesto 81

20

Etapa 81a

Preparación de clorofornato de 1-etoxicarbonil-ciclopropanilo

25



30

35

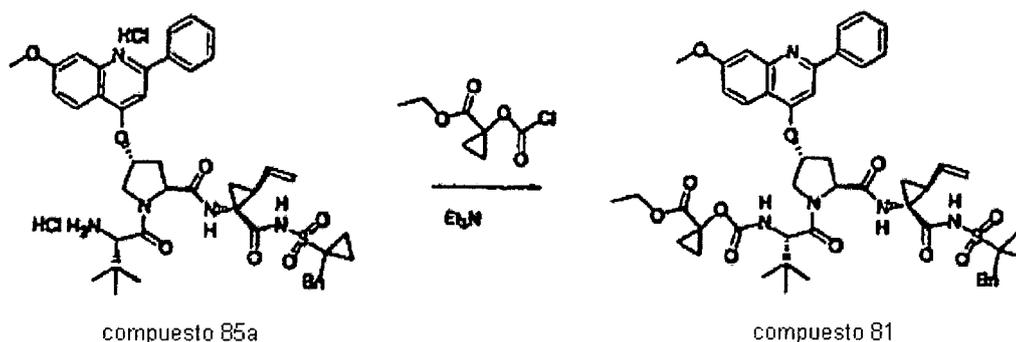
Etapa 81) Se añadió gota a gota una solución de THF (50 ml) de éster etílico del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico (5 g, 38,4 mmol) y piridina (3,3 ml, 41 mmol) una solución de fosgeno/tolueno (25 ml, 47,5 mmol) a 0°C en 5 a 10 minutos, se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró el sólido y se concentró la filtración a vacío. Se disolvió el residuo en hexano, se refiltró y se concentró a vacío dando 7,4 g (100%) del producto. Se disolvió el producto en CH₂Cl₂ (100 ml) como una solución para conservar: RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,25 (t, J=7,14 Hz, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 4,21 (c, J=6,95 Hz, 2H); (ppm) 13,97, 15,75, 62,07, 62,13, 150,54, 168,71.

40

Etapa 81b

45

50



55

60

65

Etapa 81b) Se preparó el compuesto 56 con 46% de rendimiento (0,086 g) a partir de la sal clorhidrato (0,100 g, 0,18 mmol) del producto de la etapa 55a (ejemplo 55) de forma análoga al procedimiento de la etapa 55b (ejemplo 55) en la preparación del compuesto 55, excepto en el uso de clorofornato de 1-etoxilcarbonil-ciclopropanilo en lugar de clorofornato de ciclopentilo y se usó trietilamina como la base. Se purificó el producto mediante HPLC preparativa (disolvente B: 40% a 85%): EM m/z 934 (N⁻); HPLC (tiempo de retención: 3,22, procedimiento J), RMN ¹H (500 MHz, disolvente) δ 0,90 (m 2H), 1,03 (s, 9H), 1,14 (m, 4H), 1,30 (m, 3H), 1,48 (m, 3H), 1,95 (dd, J=8,09, 5,34 Hz, 1H), 2,32 (c, J=8,85 Hz, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,78 (dd, J=14,04, 7,02 Hz, 1H), 3,30 (d, J=13,43 Hz, 1H), 3,37 (d, J=13,43 Hz, 1H), 4,03 (c, J=7,12 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,16 (dd, J=12,05, 3,20 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,64 (dd, J=10,22, 6,87 Hz, 2H), 5,21 (m, 1H), 5,37 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,79 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,72 (m, 3H), 8,09 (d, J=6,41 Hz, 2H), 8,36 (d, J=9,16 Hz, 1H).

Sección C

Ejemplo 100

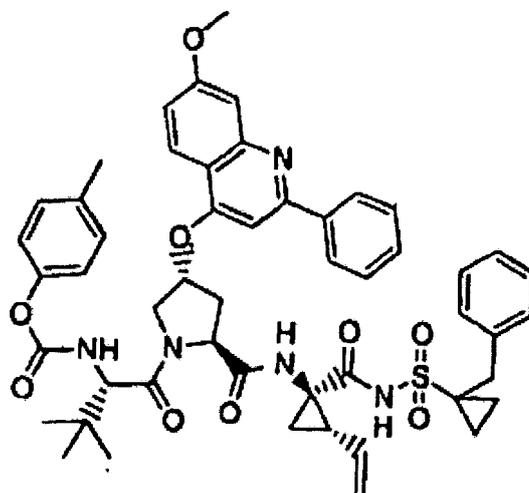
5 Preparación de compuesto 100

10

15

20

25



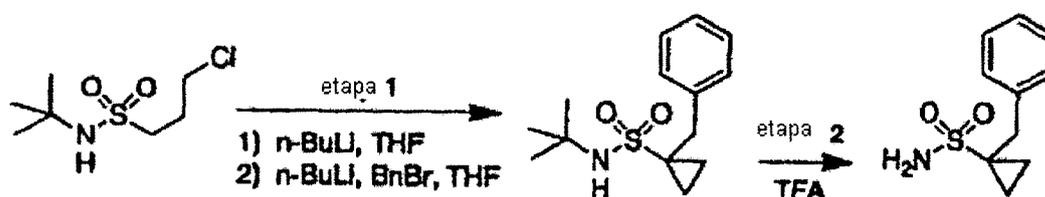
Compuesto 100

30

Esquema 1

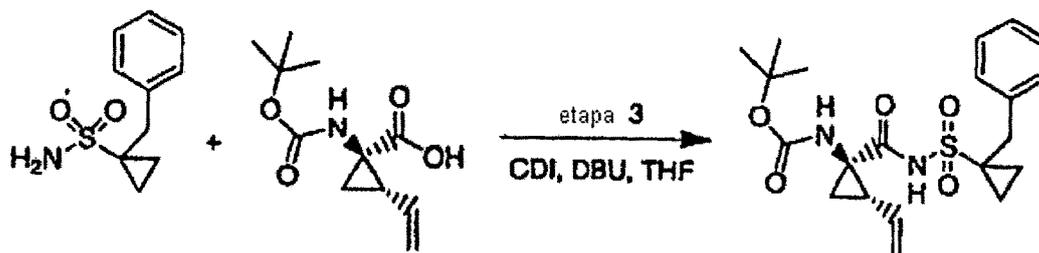
35

40



45

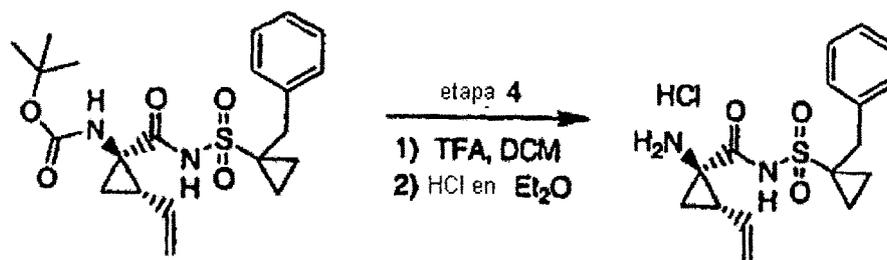
50



55

60

65



ES 2 315 568 T3

Etapa 1

Como se describió anteriormente

5

Etapa 2

Como se describió anteriormente

10

Etapa 3

Se calentó una solución de ácido 1(R)-terc-butoxicarbonilamino-2(S)-vinilciclopropanocarboxílico (4,45 g, 19,6 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (3,97 g, 24,5 mmol) en THF seco (60 ml) hasta ebullición a reflujo durante 90 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se trató la mezcla secuencialmente con el producto del ejemplo 100, etapa 2 (5,17 g, 24,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6,26 g, 41,1 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 72 horas, y se concentró luego a vacío hasta un aceite pardo viscoso. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con HCl 1 N (3 x 75 ml) y luego con salmuera (75 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (DCM, luego 1% de MeOH en DCM) dio 8,4 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado como un sólido blanquecino: EM m/z 443 ((M+Na)+).

25

Etapa 4

Se disolvió el producto del ejemplo 100, etapa 3 (8,4 g, 19,6 mmol) en una mezcla de TFA (75 ml) y DCM (75 ml) y se agitó la solución resultante durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La concentración a vacío hasta un residuo aceitoso, seguida de adición de HCl 1 N en Et₂O (35 ml) dio un sólido blanco que se aisló mediante filtración y se secó a vacío dando 6,30 g (90,2% de rendimiento) del producto deseado como un polvo blanquecino:

30

RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,66-0,83 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,60 (ddd, J=10,89, 6,31, 4,76 Hz, 1H), 1,71 (dd, J=10,06, 7,87 Hz, 1H), 2,17 (t, J=7,87 Hz, 1H), 2,35-2,47 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 5,37 (d, J=10,25 Hz, 1H), 5,48 (d, J=17,20 Hz, 1H), 5,78 (ddd, J=17,11, 10,05, 7,50 Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 3H); EM m/z 321 (MH+), 343 ((M+Na)+).

35

(Esquema pasa a página siguiente)

40

45

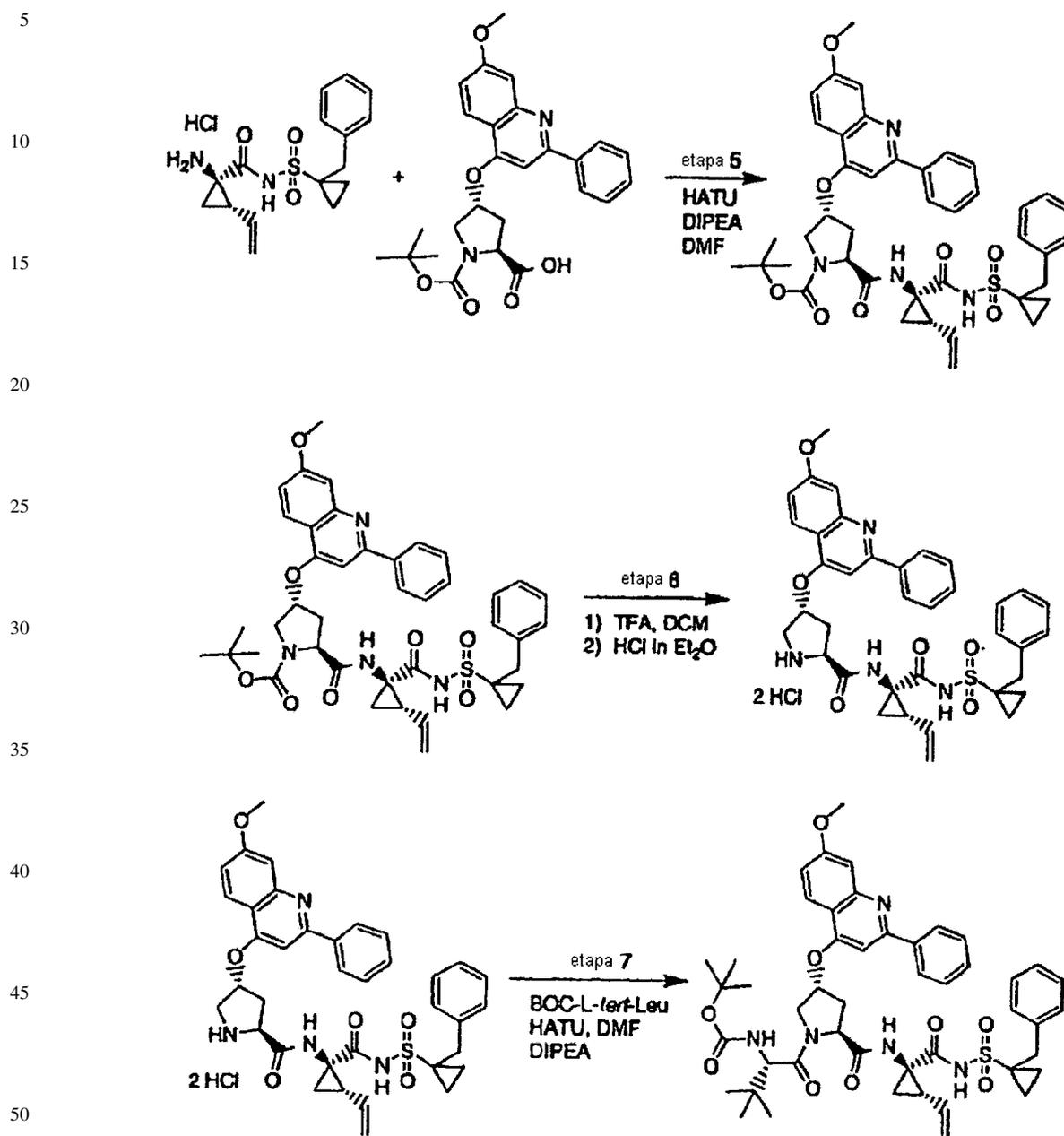
50

55

60

65

Esquema 2



Etapa 5

55

Se combinó el producto del ejemplo 100, etapa 4 (3,00 g, 8,41 mmol) con éster *tert*-butílico del ácido 4(R)-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidín-1,2(S)-dicarboxílico (3,90 g, 8,41 mmol), HATU (3,84 g, 10,1 mmol), DIPEA (3,26 g, 25,2 mmol) y DMP (75 ml) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 4,5

60

sucesivamente con tampón a pH = 4 (4 x 75 ml), agua (50 ml) y salmuera (75 ml). Se secó el disolvente orgánico sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente en etapas: DCM, luego 1% en MeOH en DCM, luego 2% de MeOH en DCM dio el producto como 6,08 g (94,3% de rendimiento) de un sólido beige: RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,57-0,64 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,44-1,54 (m, 3H), 1,90 (dd, J=7,93, 5,49, 1H), 2,63 (ddd, J=13,99, 4,12 Hz, 1H), 2,62 (dd, J=13,89, 6,87 Hz, 1H), 2,80 (s, 2H), 3,28-3,35

65

(m, 1H), 3,89-3,91 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,43 (dd, J=9,61, 6,87 Hz, 1H), 5,16 (d, J=10,07 Hz, 1H), 5,34 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,74-5,82 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 8H), 7,41 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 3H), 7,97-8,06 (m, 2H); EM m/z 767 (MH⁺).

Etapa 6

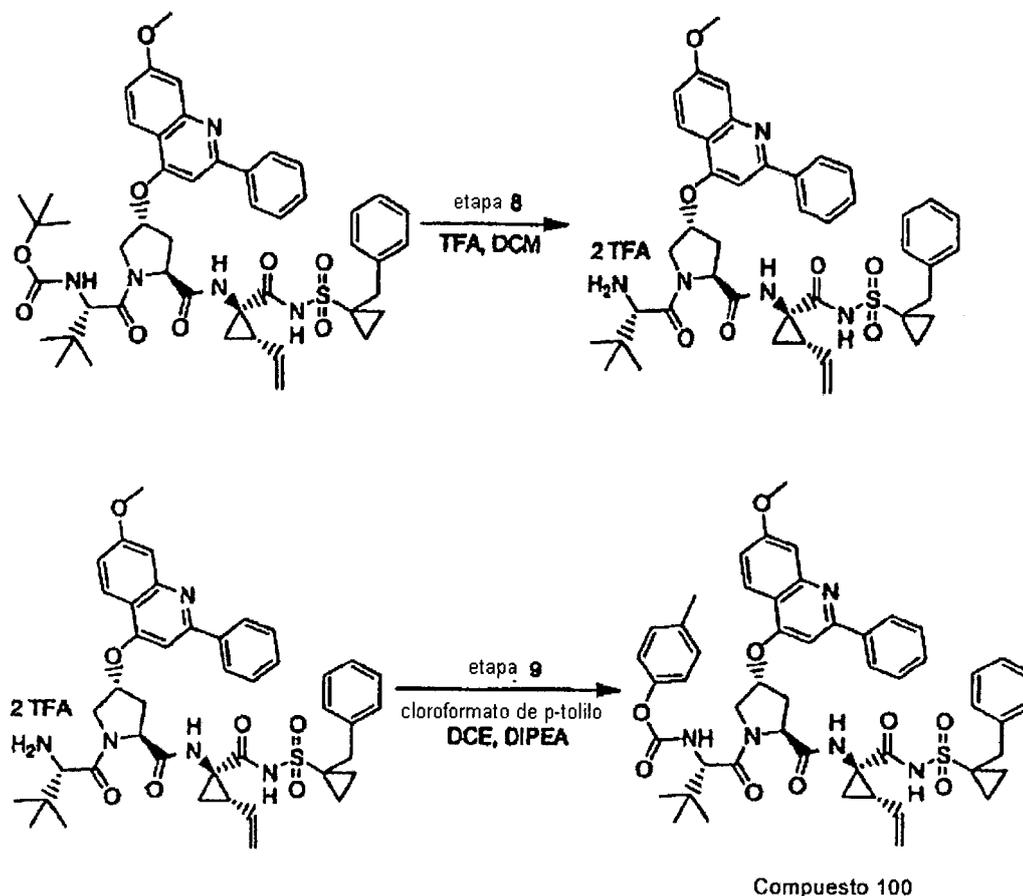
Se combinó el producto del ejemplo 100, etapa 5 (4,50 g, 5,87 mmol) con DCM (75 ml) y TFA (50 ml) y se agitó la solución resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío dando un aceite pardo. Se disolvió el residuo en 1,2-dicloroetano y se concentró de nuevo la mezcla a vacío dando un sólido vítreo. Se recogió el sólido en DCM (30 ml) y se añadió HCl 1 N a la solución resultante en éter (50 ml) gota a gota con agitación rápida. El sólido ligeramente púrpura que precipitó de la solución se asiló mediante filtración y se secó a alto vacío. La recuperación total del producto deseado fue de 4,08 g (98,8% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,60-0,66 (m, 2H), 1,38-1,42 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 1H), 1,99 (dd, J=7,93, 5,49, 1H), 2,44 (c, J=8,85 Hz, 1H), 2,57 (ddd, J=14,80, 10,68, 4,43 Hz, 1H), 2,81 (s, 1H), 3,13 (dd, J=14,65, 7,32 Hz, 1H), 3,99 (d, J=2,14 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,84-4,89 (m, 2H), 5,22 (dd, J=10,38, 1,22 Hz, 1H), 5,39 (dd, J=17,09, 1,22 Hz, 1H), 5,70 (ddd, J=17,09, 10,22, 8,70 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,14 (d, J=7,02 Hz, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,29 (t, J=7,32 Hz, 2H), 7,50 (dd, J=9,16, 2,44 Hz, 1H), 7,59 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,71-7,79 (m, 3H), 8,09-8,10 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,16 Hz, 1H); EM m/z 667 (MH⁺).

Etapa 7

Se combinó el producto del ejemplo 100, etapa 6 (2,00 g, 2,84 mmol) con N-Boc-L-terc-leucina (0,658 g, 2,84 mmol), HATU (1,30, 3,41 mmol), DIPEA (1,11 g, 8,53 mmol) y DMF (30 ml) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla a vacío hasta un residuo y se redisolvió luego en acetato de etilo (150 ml) y se lavó sucesivamente con tampón a pH = 4 (3 x 75 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (gradiente: DCM, a MeOH al 3% en DCM) dio 2,23 g (89,2% de rendimiento) del producto deseado como un sólido beige:

RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,62-0,66 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 1,01-1,06 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,43-1,47 (m, 3H), 1,92 (dd, J=8,09, 5,34 Hz, 1H), 2,28 (c, J=8,85 Hz, 1H), 2,34-2,39 (m, 1H), 2,72 (dd, J=14,19, 7,17, Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,08-4,11 (m, 1H), 4,21-4,23 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 2H), 5,18 (d, J=10,07 Hz, 1H), 5,34 (d, J=17,40 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,77 (ddd, J=17,40, 9,77, 9,46 Hz, 1H), 7,14-7,30 (m, 6H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,60-7,61 (m, 3H), 8,05 (dd, J=7,32, 2,14 Hz, 2H), 8,18 (d, J=9,16 Hz, 1H); EM m/z 881 (MH⁺).

Esquema 3



ES 2 315 568 T3

Etapa 8

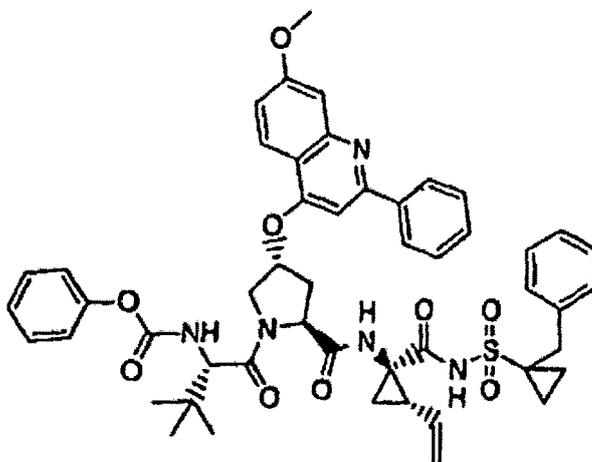
Se agitó una solución del producto del ejemplo 100, etapa 7 (1,50 g, 1,70 mmol) en DCM (50 ml) y ácido trifluoroacético (50 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a vacío hasta un residuo viscoso, y se disolvió luego en 1,2-dicloroetano y se concentró de nuevo a vacío dando el producto de sal de ácido bistrifluoroacético deseado como un sólido vítreo blanquecino (cuantitativo). Se usó directamente el material en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,64-0,72 (m, 2H), 1,12 (s, 9H), 1,42-1,56 (m, 4H), 1,94 (dd, J=8,05, 5,49 Hz, 1H), 2,33 (c, J=8,90 Hz, 1H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,16-4,21 (m, 2H), 4,48 (d, J=12,44 Hz, 1H), 4,75 (dd, J=10,43, 7,14 Hz, 1H), 5,21 (dd, J=10,25, 1,46 Hz, 1H), 5,33-5,39 (m, 1H), 5,77 (ddd, J=17,20, 10,25, 8,78 Hz, 1H), 5,87 (d, J=2,93 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=7,68, 1,46 Hz, 2H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,46 (dd, J=9,33, 2,38 Hz, 1H), 7,57 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,69-7,77 (m, 3H), 8,06-8,09 (m, 2H), 8,33 (d, J=9,15 Hz, 1H).

Etapa 9

Se añadió a una solución del producto del ejemplo 100, etapa 8 (123 mg, 0,122 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml), clorofornato de p-tolilo (27,0 mg, 0,158 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (78,7 mg, 0,609 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Se lavó la mezcla de reacción con solución de tampón a pH = 4 (3 x 3 ml) y se extrajeron de nuevo las aguas de lavado con 1,2-dicloroetano (3 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se concentraron a vacío. Se disolvió luego el producto bruto en MeOH y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa dando el compuesto 100 como un sólido blanquecino (68,1 mg, 61,2% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,61-0,67 (m, 2H), 1,06 (s, 9H), 1,42-1,50 (m, 3H), 1,91 (dd, J=7,93, 5,49 Hz, 1H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,68-2,72 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,09 (dd, J=11,75, 3,20 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,52-4,59 (m, 2H), 5,17 (d, J=10,99 Hz, 1H), 5,33 (d, J=16,79, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,77 (ddd, J=17,24, 9,61, 6,46 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,55 Hz, 3H), 7,10 (d, J=8,24 Hz, 2H), 7,15 (d, J=7,02 Hz, 2H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,28 (t, J=7,17 Hz, 2H), 7,37 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,48-7,53 (m, 3H), 7,97-8,06 (m, 3H); EM m/z 914 (MH⁺), m/z 912 (M-1).

Ejemplo 101

Preparación de compuesto 101



Compuesto 101

Se preparó el compuesto 101 siguiendo la etapa 9 de ejemplo 100 excepto en el uso de clorofornato de fenilo en lugar de clorofornato de p-tolilo.

Etapa 9

Modificaciones: se usó 25 mg (0,16 mmol) de clorofornato de fenilo usado, se obtuvo 59,5 mg de producto como un sólido blanco (54,3% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,61-0,67 (m, 2H), 1,06 (s, 9H), 1,09-1,14 (m, 1H), 1,41-1,51 (m, 3H), 1,92 (dd, J=7,93, 5,49 Hz, 1H), 2,27 (c, J=8,85, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 2,68-2,72 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,94-3,98 (m, 1H), 4,10 (dd, J=11,90, 3,05 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,53 (d, J=11,90 Hz, 1H), 4,58 (dd, J=10,07, 7,32 Hz, 1H), 5,17 (d, J=10,99 Hz, 1H), 5,33 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,77 (ddd, J=17,09, 9,77, 9,46 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=9,00, 2,29 Hz, 1H), 6,96 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,14-7,24 (m, 5H), 7,27-7,32 (m, 4H), 7,37 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 3H), 8,00 (d, J=6,71 Hz, 2H), 8,05 (d, J=9,16 Hz, 1H); EM m/z 900 (MH⁺), m/z 898 (M-1).

Ejemplo 102

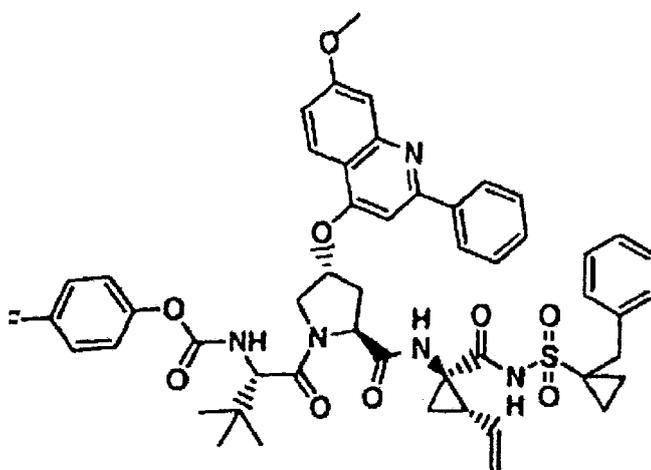
Preparación de compuesto 102

5

10

15

20



Compuesto 102

25

Se preparó el compuesto 102 siguiendo la etapa 9 del ejemplo 100 excepto en el uso de cloroformato de 4-fluorofenilo en lugar de cloroformato de p-tolilo.

30

Etapa 9

Modificaciones: se usó 28 mg (0,16 mmol) de cloroformato de 4-fluorofenilo, se obtuvo 78,7 mg de producto como un sólido blanquecino (70,4% de rendimiento): RMN ^1H (CD_3OD) δ 0,61-0,67 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), 1,10-1,13 (m, 1H), 1,42-1,50 (m, 3H), 1,92 (dd, $J=7,93, 5,49$ Hz, 1H), 2,25-2,37 (m, 2H), 2,68-2,72 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,09 (dd, $J=11,90, 3,05$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,52 (d, $J=11,60$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J=10,07, 7,02$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J=10,68$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J=17,09$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,77 (ddd, $J=17,09, 9,77, 9,46$ Hz, 1H), 6,90-6,92 (m, 3H), 7,00 (t, $J=8,55$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J=7,02$ Hz, 2H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,38 (d, $J=2,44$, 1H), 7,48-7,53 (m, 3H), 8,00-8,05 (m, 3H); EM m/z 918 (MH^+), m/z 916 ($\text{M}-1$).

40

Ejemplo 103

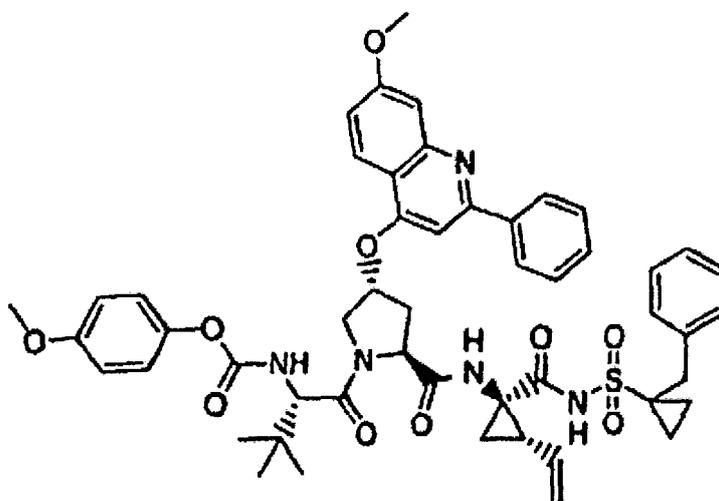
Preparación del compuesto 103

45

50

55

60



65

Compuesto 103

ES 2 315 568 T3

Se preparó el compuesto 103 siguiendo la etapa 9 del ejemplo 100 excepto en el uso de cloroformato de 4-metoxifenilo en lugar de cloroformato de p-tolilo.

Etapa 9

5

Modificaciones: se usaron 29 mg (0,16 mmol) de cloroformato de 4-metoxifenilo, se obtuvieron 79,8 mg de producto como un sólido blanquecino (rendimiento del 70,5%): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,61-0,67 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), 1,08-1,13 (m, 1H), 1,41-1,48 (m, 3H), 1,92 (dd, J=7,63, 5,49 Hz, 1H), 2,24-2,35 (m, 2H), 2,65-2,71 (m, 1H), 3,78 (d, J=3,05 Hz, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,08-4,10 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,53 (d, J=12,21 Hz, 1H), 4,56-4,60 (m, 1H), 5,17 (d, J=10,38 Hz, 1H), 5,33 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,73-5,81 (m, 1H), 6,81-6,89 (m, 5H), 7,15 (d, J=7,32 Hz, 2H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,28 (t, J=7,17 Hz, 2H), 7,38 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,48-7,53 (m, 3H), 8,00-8,06 (m, 3H); EM m/z 930 (MH⁺), m/z 928 (M-1).

15 Ejemplo 104

Preparación del compuesto 104

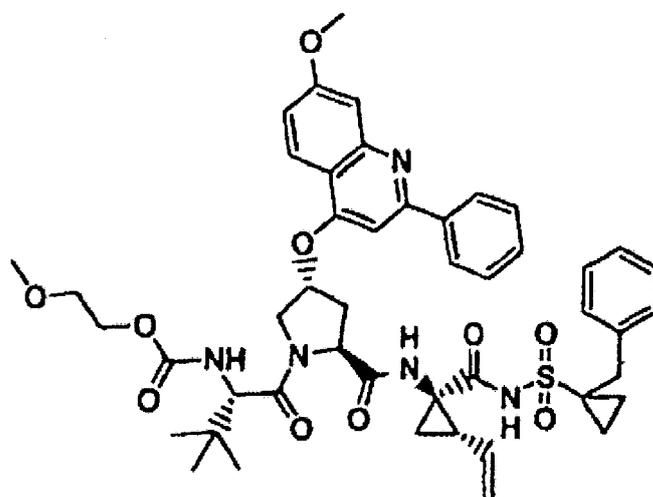
20

25

30

35

40



Compuesto 104

Se preparó el compuesto 104 siguiendo la etapa 9 del ejemplo 100 excepto en el uso de éster 2-metoxietílico del ácido clorofórmico en lugar de cloroformato de p-tolilo.

45

Etapa 9

Modificaciones: se usaron 22 mg (0,16 mmol) de éster 2-metoxietílico del ácido clorofórmico. Se obtuvieron 76,5 mg como un sólido blanquecino (71,2% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,60-0,66 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 1,00-1,05 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 3H), 1,91 (dd, J=7,93, 5,49 Hz, 1H), 2,27 (c, J=8,65 Hz, 1H), 2,31-2,36 (m, 1H), 2,67-2,71 (m, 1H), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,88-3,91 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,97-3,99 (m, 1H), 4,08 (dd, J=11,75, 2,90 Hz, 1H), 4,29-4,31 (m, 1H), 4,52 (d, J=11,90 Hz, 1H), 4,57 (dd, J=9,77, 7,32 Hz, 1H), 5,17 (d, J=10,38 Hz, 1H), 5,33 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,77 (dt, J=17,17, 9,58 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 4H), 7,41 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,49-7,56 (m, 3H), 8,05-8,09 (m, 3H); EM m/z 882 (MH⁺), m/z 880 (M-1).

60

65

ES 2 315 568 T3

Ejemplo 105

Preparación del compuesto 105

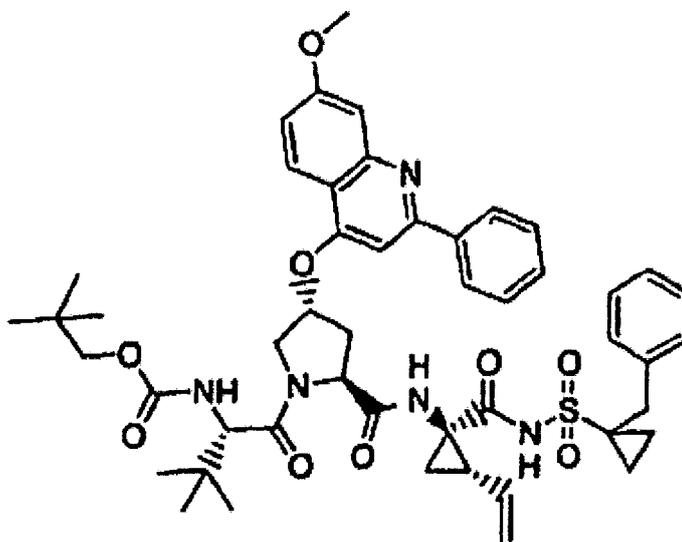
5

10

15

20

25



Compuesto 105

30

Se preparó el compuesto 105 siguiendo la etapa 9 del ejemplo 100 excepto en el uso de cloroformato de neopentilo en lugar de cloroformato de p-tolilo.

Etapa 9

35

40

Modificaciones: se usaron 24 mg (0,16 mmol) de cloroformato de neopentilo, se obtuvieron 81,4 mg de producto como un sólido blanquecino (74,8% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,55 (s, 1 H), 0,61-0,67 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 1,00-1,05 (m, 1H), 1,43-1,47 (m, 3H), 1,91 (dd, J=7,93, 5,49 Hz, 1H), 2,27 (c, J=8,85 Hz, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H), 2,69 (dd, J=13,12, 7,63 Hz, 1H), 3,40 (d, J=10,38 Hz, 1H), 3,57 (d, J=10,38 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,09 (dd, J=11,90, 2,44 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,52 (d, J=11,60 Hz, 1H), 4,58 (dd, J=10,22, 7,17 Hz, 1H), 5,18 (d, J=10,68 Hz, 1H), 5,34 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,78 (ddd, J=17,32, 9,77, 9,54 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=9,16, 2,14 Hz, 1H), 7,14 (d, J=6,71 Hz, 2H), 7,22-7,30 (m, 4H), 7,41 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,49-7,56 (m, 3H), 8,07 (t, J=8,85 Hz, 3H); EM m/z 894 (MH⁺), m/z 892 (M-1).

Ejemplo 106

45

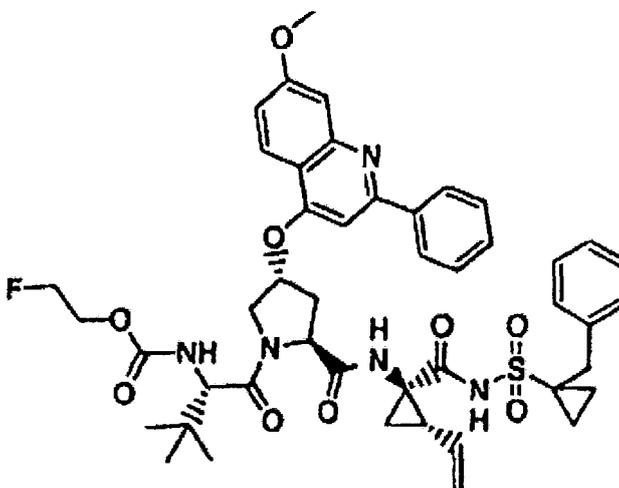
Preparación de compuesto 106

50

55

60

65



Compuesto 106

ES 2 315 568 T3

Se preparó el compuesto 106 siguiendo la etapa 9 del ejemplo 100 excepto en el uso de cloroformato de 2-fluoroetilo en lugar de cloroformato de p-tolilo.

5 Etapa 9

Modificaciones: se usaron 20 g (0,16 mmol) de cloroformato de 2-fluoroetilo, se obtuvieron 72,3 mg de producto como un sólido blanquecino (68,3% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,62-0,66 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 1,01-1,05 (m, 1H), 1,42-1,50 (m, 3H), 1,90-1,92 (m, 1H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,33-2,36 (m, 1H), 2,67-2,71 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 10 4,00-4,10 (m, 3H), 4,31 (s, 1H), 4,37-4,53 (m, 3H), 4,56-4,59 (m, 1H), 5,17 (d, J=10,38 Hz, 1H), 5,33 (d, J=17,40 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,49-7,56 (m, 3H), 8,05-8,09 (m, 3H); EM m/z 870 (MH⁺), m/z 868 (M-1).

15 Ejemplo 107

Preparación de compuesto 107

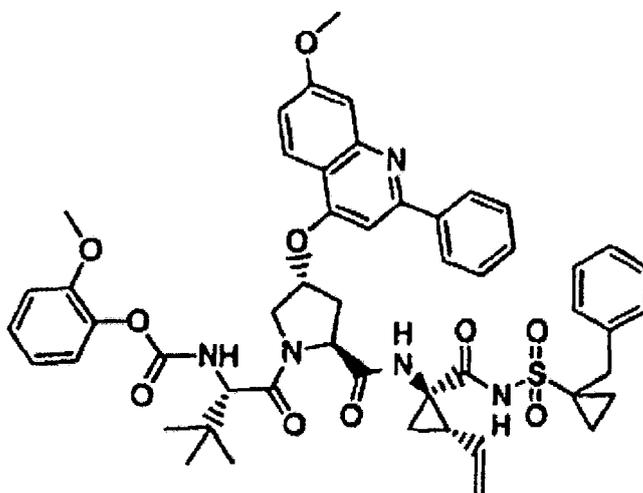
20

25

30

35

40



Compuesto 107

45 Se preparó el compuesto 107 siguiendo la etapa 9 de ejemplo 100 excepto en el uso cloroformato de 2-metoxifenilo en lugar de cloroformato de p-tolilo.

Etapa 9

50 Modificaciones: se usaron 29 mg (0,16 mmol) de cloroformato de 2-metoxifenilo, se obtuvieron 82,0 mg de producto como un sólido blanquecino (72% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,64 (s, 2H), 1,07 (m, 9H), 1,14 (s, 1H), 1,42-1,50 (m, 3H), 1,90-1,93 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 2H), 2,65-2,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,12 (d, J=10,38 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,46 (d, J=11,90 Hz, 1H), 4,57-4,60 (m, 1H), 5,17 (d, J=10,07 Hz, 1H), 5,33 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 6,89-6,93 (m, 3H), 7,00 (d, J=7,93 Hz, 1H), 7,16 (t, J=7,63 Hz, 3H), 55 7,21-7,25 (m, 2H), 7,29 (t, J=7,02, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,50(d, J=7,32 Hz, 3H), 7,99-8,05 (m, 3H); EM m/z 930 (MH⁺), m/z 928 (M-1).

60

65

Ejemplo 108

Preparación de compuesto 108

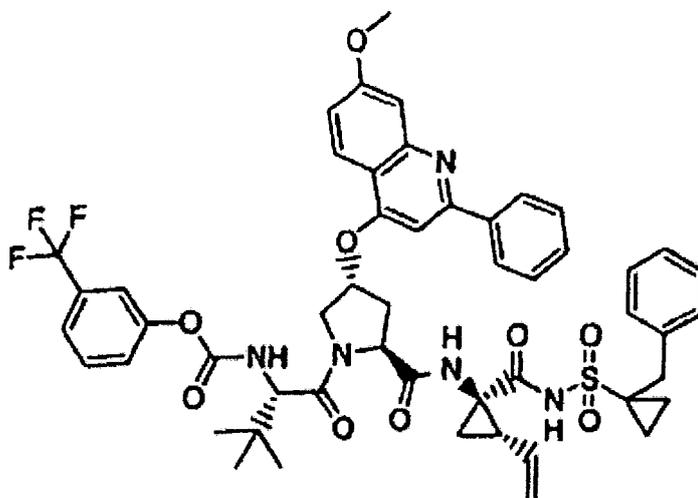
5

10

15

20

25



Compuesto 108

Se preparó el compuesto 108 siguiendo la etapa 9 del ejemplo 100 excepto en el uso de cloroformato de 3-trifluorometilfenilo en lugar de cloroformato de p-tolilo.

30

Etapa 9

Modificaciones: se usaron 36 mg (0,16 mmol) de cloroformato de 3-trifluorometilfenilo, se obtuvieron 57,3 mg de producto como un sólido blanquecino (48,6% de rendimiento): EM m/z 968 (MH⁺), m/z 966 (M-1).

35

Ejemplo 109

Preparación de compuesto 109

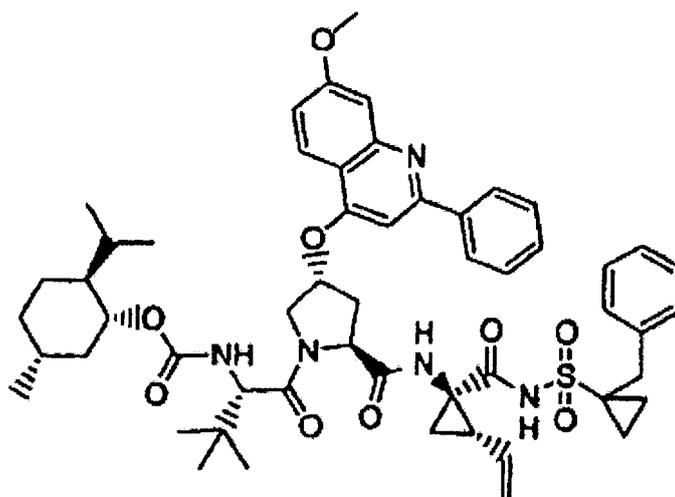
40

45

50

55

60



Compuesto 109

Se preparó el compuesto 109 siguiendo la etapa 9 del ejemplo 100 excepto en el uso de cloroformato de 2-(-)-(1R)-metilo en lugar de cloroformato de p-tolilo.

65

ES 2 315 568 T3

Etapa 9

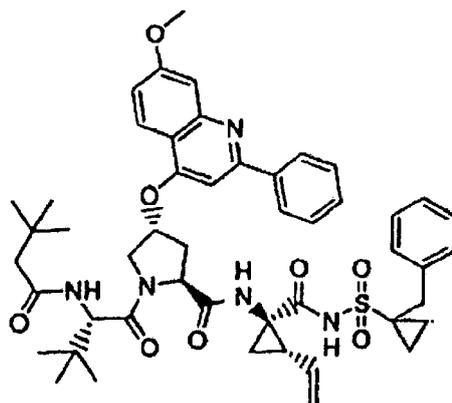
Modificaciones: se usaron 35 mg (0,19 mmol) de cloroformato de (-)-(1R)-metilo, se obtuvieron 79,8 mg de producto como un sólido blanquecino (68,1% de rendimiento): EM m/z 962 (MH⁺), m/z 960 (M-1).

5

Ejemplo 110

Preparación de compuesto 110

10



Compuesto 110

30

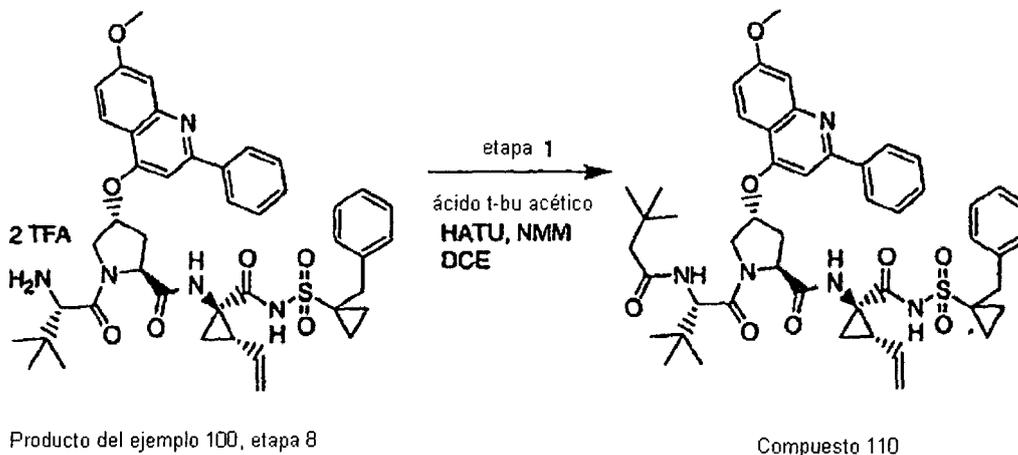
Esquema 1

35

40

45

50



Producto del ejemplo 100, etapa 8

Compuesto 110

Etapa 1

55

Se agitó una mezcla del producto del ejemplo 100, etapa 8 (123 mg, 0,122 mmol), ácido terc-butílico (18,3 mg, 0,158 mmol), HATU (60 mg, 0,16 mmol) y N-metilmorfolina (49 mg, 0,49 mmol) en 1,2-dicloroetano durante 24 horas a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con solución de tampón a pH = 4 (3 x 3 ml), y se re-extrajeron las aguas de lavado con 1,2-dicloroetano (3 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se concentraron a vacío. Se disolvió luego en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa dando el compuesto del título (compuesto 110) como un sólido blanco (45,0 mg, 42,1% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,65 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 1,04-1,06 (m, 1H), 1,43-1,48 (m, 3H), 1,91 (dd, J=7,32, 5,80 Hz, 1H), 1,98 (s, 2H), 2,27 (c, J=8,85 Hz, 1H), 2,31-2,36 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,13 (dd, J=11,60, 2,75 Hz, 1H), 4,48 (d, J=11,90 Hz, 1H), 4,55 (dd, J=10,38, 7,02 Hz, 1H), 4,64 (d, J=9,16, 1H), 5,17 (d, J=10,38 Hz, 1H), 5,34 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,78 (ddd, J=17,24, 9,61, 9,46 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 4H), 7,41 (d, J=1,22 Hz, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,79 (d, J=8,55 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,24 Hz, 3H); EM m/z 878 (MH⁺), m/z 876 (M-1).

65

Ejemplo 111

Preparación del compuesto 111

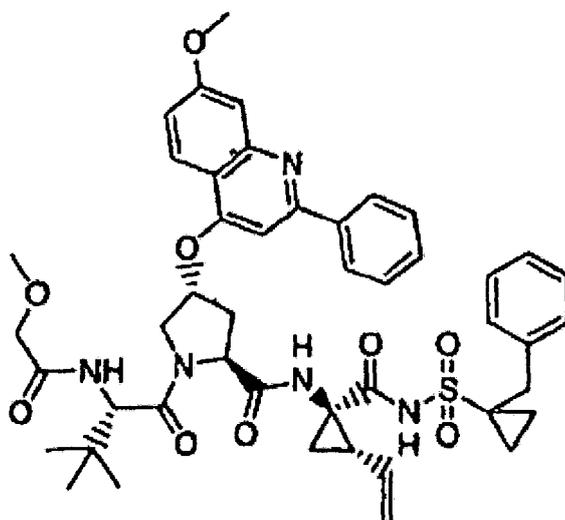
5

10

15

20

25



Compuesto 111

Se preparó el compuesto 111 siguiendo la etapa 1 del ejemplo 110, excepto en el uso de ácido metoxiacético en lugar de ácido terc-butilacético.

30

Etapa 1

35

40

Modificaciones: se usaron 14 mg (0,16 mmol) de ácido metoxiacético, 75,6 mg de producto obtenidos como sólido blanquecino (72,9% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,62-0,67 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 1,02-1,06 (m, 1H), 1,43-1,48 (m, 3H), 1,91 (dd, J=7,93, 5,49 Hz, 1H), 2,27 (c, J=8,85 Hz, 1H), 2,35 (ddd, J=13,89, 10,38, 4,12 Hz, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,69 (d, J=15,26 Hz, 1H), 3,84 (d, J=15,26 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,13 (dd, J=11,90, 3,36 Hz, 1H), 4,43 (d, J=11,90 Hz, 1H), 4,58 (dd, J=10,38, 7,02 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 5,18 (dd, J=10,38, 1,22 Hz, 1H), 5,34 (d, J=17,09 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,78 (dt, J=17,09, 9,61 Hz, 1H), 7,12-7,15 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 4H), 7,41 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,49-7,56 (m, 3H), 8,02 (d, J=9,16 Hz, 1H), 8,05 (d, J=7,32 Hz, 2H); EM m/z 852 (MH⁺), m/z 850 (M-1).

Ejemplo 112

Preparación de compuesto 112

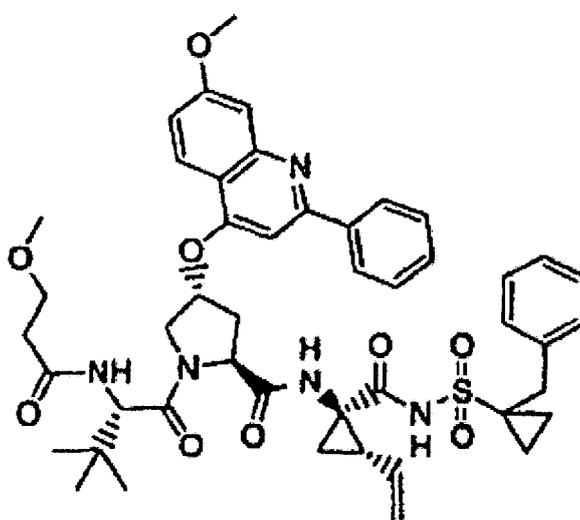
45

50

55

60

65



Compuesto 112

ES 2 315 568 T3

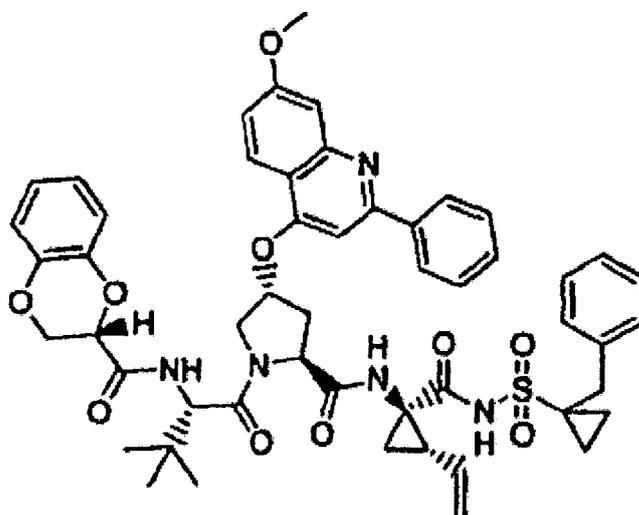
Se preparó el compuesto 112 siguiendo la etapa 1 del ejemplo 110, excepto en el uso de ácido metoxipropiónico en lugar de ácido terc-butilacético.

5 Etapa 1

Modificaciones: se usaron 17 mg (0,16 mmol) de ácido metoxipropiónico, se obtuvieron 66,6 mg de producto como un sólido blanquecino (63,2% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,61-0,67 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 1,01-1,07 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 3H), 1,91 (dd, J=8,09, 5,34 Hz, 1H), 2,24-2,37 (m, 3H), 2,43 (ddd, J=14,95, 7,32, 5,49 Hz, 1H), 2,65-2,69 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,13 (dd, J=11,90, 3,36 Hz, 1H), 4,46 (d, J=11,90 Hz, 1H), 4,56 (dd, J=10,07, 7,02 Hz, 1H), 4,62-4,64 (m, 1H), 5,17 (dd, J=10,22, 1,68 Hz, 1H), 5,33 (d, J=17,09, 1,22 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,78 (ddd, J=17,09, 10,22, 9,00 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 4H), 7,41 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 8,05-8,07 (m, 3H); EM m/z 866 (MH⁺), m/z 864 (M-1).

15 Ejemplo 113

Preparación de compuesto 113



40 Compuesto 113

45 Se preparó el compuesto 113 siguiendo la etapa 1 del ejemplo 110, excepto en el uso de ácido (S)-1,4-benzodioxano-2-carboxílico en lugar de ácido terc-butilacético.

50 Etapa 1

Modificaciones: se usaron 29 mg (0,16 mmol) de ácido (S)-1,4-benzodioxano-2-carboxílico, se obtuvieron 70,4 mg de producto como un sólido vítreo amarillo (61,4% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,61-0,67 (m, 2H), 0,77 (s, 9H), 0,79-0,82 (m, 1H), 1,45-1,51 (m, 3H), 1,91 (dd, J=8,09, 5,34 Hz, 1H), 2,27 (c, J=8,85 Hz, 1H), 2,35 (ddd, J=13,81, 10,45, 3,81 Hz, 1H), 2,65-2,71 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,10 (dd, J=12,21, 3,36 Hz, 1H), 4,16 (dd, J=11,60, 2,75 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=11,44, 4,12 Hz, 1H), 4,41 (d, J=11,60 Hz, 1H), 4,51-4,52 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,61 (dd, J=10,38, 7,02 Hz, 1H), 5,18 (d, J=11,60 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=17,24, 1,07 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,80 (ddd, J=17,24, 9,77, 9,61 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 3H), 7,03 (dd, J=7,63, 2,14 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 3H), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,40 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,49-7,56 (m, 3H), 8,03 (d, J=9,16 Hz, 1H), 8,06 (d, J=6,71 Hz, 2H); EM m/z 942 (MH⁺), m/z 940 (M-1).

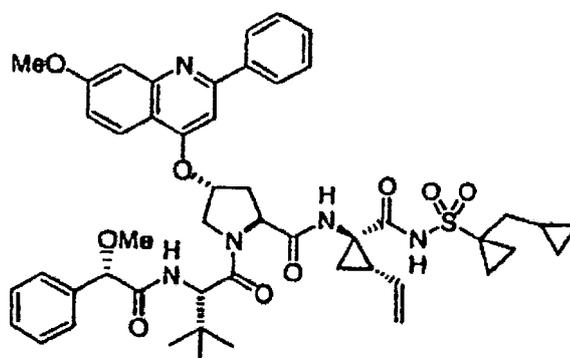
60

65

Sección D

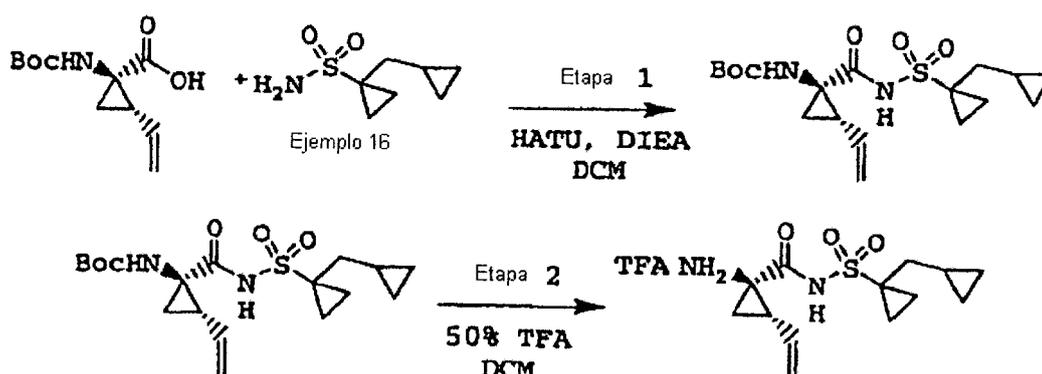
Ejemplo 119

5 Preparación del compuesto 119



Compuesto 119

Esquema 1



Etapa 1

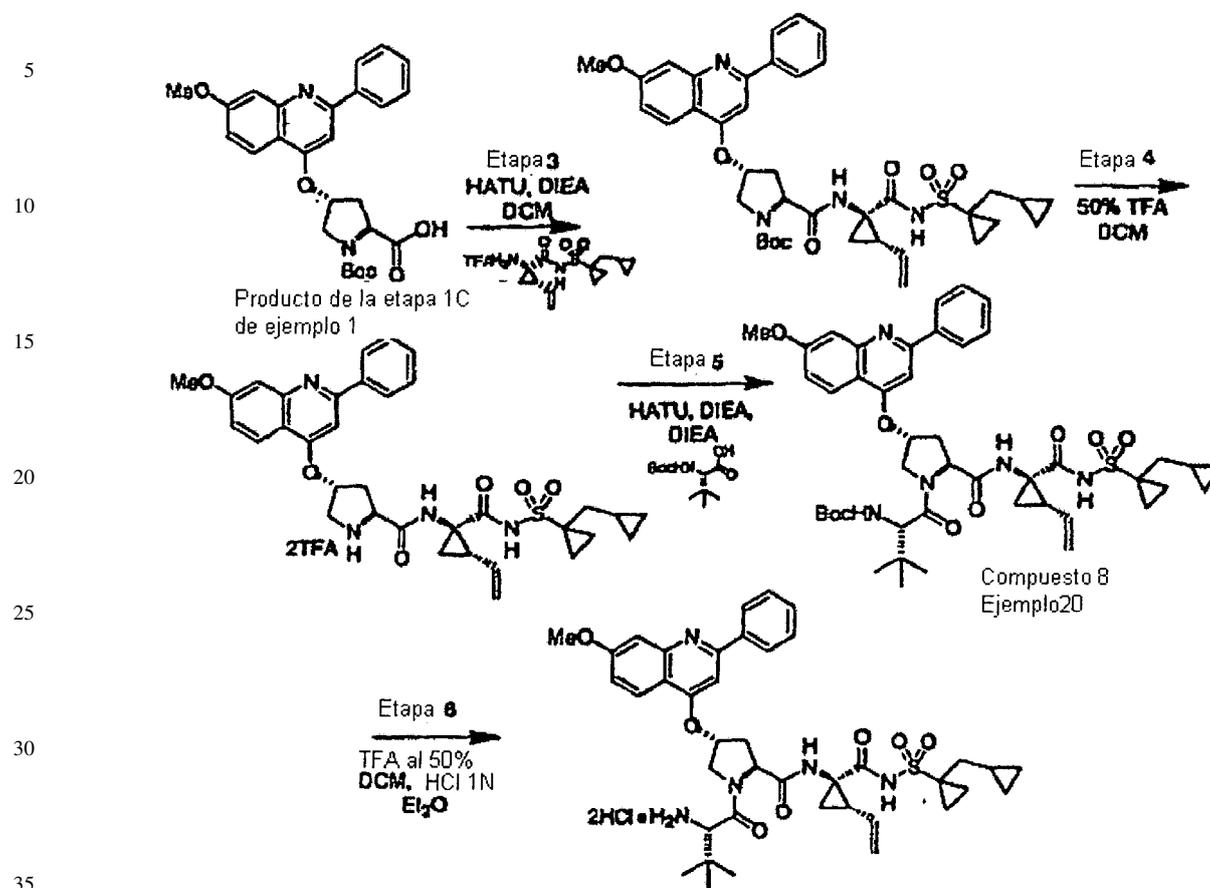
Se añadió a una solución de ácido 1R-terc-butoxicarbonilamino-2S-vinilciclopropanocarboxilo (2,1 g, 9,24 mmol) en THF (26 ml), CDI (1,87 g, 11,6 mmol) y se calentó a 78°C durante 45 minutos. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se trató la mezcla de reacción con ejemplo 16 (2,11 g, 12,01 mmol) y DBU (2,95 g, 19,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó con 4 x 50 ml de HCl 1 N. Se extrajo la capa acuosa reunida con 3 x 50 ml de EtOAc. Se lavó la capa orgánica reunida con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta un producto sólido pardo claro (3,48 g, 98%). Se usó el producto en bruto. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, 500 MHz) δ 0,07 (c, J=4,88, 2H), 0,44-0,48 (m, 2H), 0,68-0,72 (m, 1H), 1,14 (s, 2H), 1,28 (dd, J=9,46, 5,19 Hz, 1H), 1,43 (d, J=7,02 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,81 (dd, J=7,78, 5,34 Hz, 1H), 1,86 (s, 2H), 2,16-2,20 (m, 1H), 5,08 (dd, J=10,38, 1,22 Hz, 1H), 5,27 (dd, J=17,24, 1,37 Hz, 1H), 5,51-5,55 (m, 1H).

Etapa 2

Se añadió a una solución del producto de la etapa 1 del ejemplo 119 (3,75 g, 9,75 mmol) en DCM (15 ml) TFA (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se concentró el disolvente a vacío dando aceite pardo viscoso en rendimiento cuantitativo. Se usó el producto en bruto: EM m/z 285 (MH⁺).

ES 2 315 568 T3

Esquema 2



Etapa 3

40 Se añadió HATU (0,178 g, 0,467 mmol) a una mezcla en solución de 4R-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)prolina de la etapa 1c del ejemplo 1 (0,167 g, 0,359 mmol), DIEA (0,140 g, 1,08 mmol) y el producto de la etapa 2 del ejemplo 119 (0,143, 0,359 mmol) en DCM (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas se lavó la reacción con NaHCO₃ acuoso (5 ml) y se extrajo la capa acuosa con 2 x 25 ml de DCM. Se lavó la capa orgánica reunidas con ácido cítrico acuoso al 5% (5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el aceite pardo viscoso resultante mediante cromatografía en columna dando el aceite viscoso pardo claro (0,215 g, 82% de rendimiento): EM m/z 731 (MH⁺).

Etapa 4

50 Se trató una solución del producto de la etapa 10 del ejemplo 119 (0,157 g, 0,215 mmol) en DCM (1,5 ml) con TFA (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

55 Se concentró la reacción y se secó a vacío dando un producto de aceite viscoso rojo, que se usó sin más purificación: EM m/z 731 (MH⁺).

Etapa 5

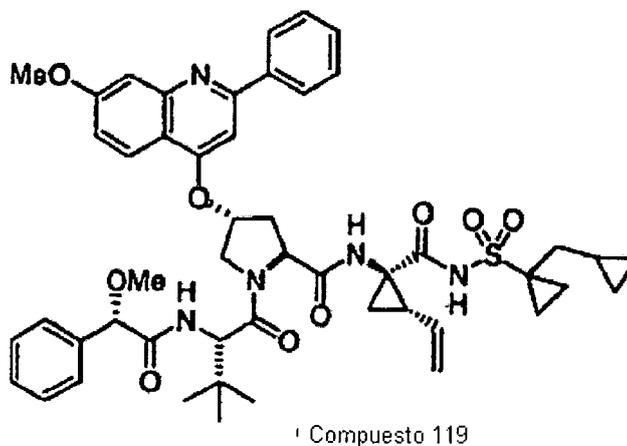
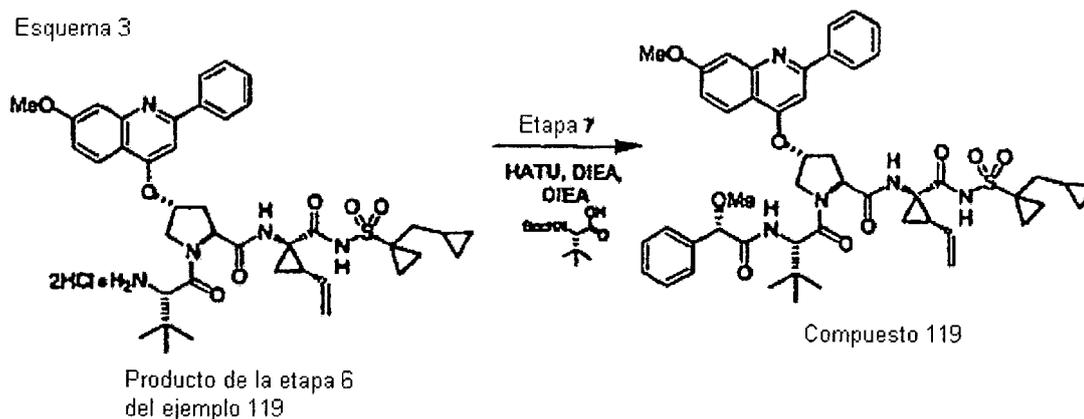
60 Se añadió HATU (0,789 g, 2,07 mmol) a una mezcla en solución del producto de la etapa 4 del ejemplo 119 (1,03 g, 1,38 mmol), DIEA (0,716 g, 5,53 mmol) y Boc-L-terc-Leu-OH (0,667 g, 2,07 mmol) en DCM (14 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (25 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5% (10 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (50 ml). Se lavó la capa orgánica reunida con ácido cítrico acuoso al 5% (15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el aceite viscoso pardo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, DCM:MeOH 95:5) dando el compuesto 8, ejemplo 20 como un sólido pardo claro (0,980 g, 84% de rendimiento): EM m/z 844 (MH⁺).

ES 2 315 568 T3

Etapa 6

Se trató el producto de la etapa 5 del ejemplo 119 (1,1 g, 1,30 mmol) en DCM (1,5 ml) con una solución al 50% de TFA (5 ml) en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se concentró la reacción y se secó a vacío dando un producto viscoso pardo, que se redisolvió en DCM (2 ml) y se trató con HCl 1 N (5 ml) en Et₂O. Se concentró el disolvente y se trató el residuo con HCl 1 N una vez más. Se concentró luego la reacción y se secó a vacío dando un sólido espumoso pardo claro en rendimiento cuantitativo: EM m/z 744 (MH⁺).

Esquema 3



Etapa 7

Se añadió HATU (0,044 g, 0,114 mmol) a una mezcla en solución de la etapa 6 del ejemplo 119 (0,062 g, 0,076 mmol), DIEA (0,040 g, 0,31 mmol) y ácido S-(+)-α-metoxifenilacético (0,019 g, 0,095 mmol) en DCM (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó la reacción con DCM (5 ml), se lavó con NaHCO₃ acuosa al 5% (3 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (5 ml). Se lavó la capa orgánica reunida con ácido cítrico acuoso al 5% (3 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el aceite viscoso pardo resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM:MeOH 95:5) dando un sólido pardo claro (0,051 g, 75% de rendimiento):

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0,08-0,12 (m, 3H), 0,46-0,50 (m, 2H), 0,70-0,74 (m, 1H), 0,94 (dd, J=8,85, 4,27 Hz, 1H), 0,96-0,98 (m, 2H), 1,01 (m, 9H), 1,04 (s, 2H), 1,12-1,14 (m, 1H), 1,15-1,17 (m, 1H), 1,23-1,27 (m, 1H), 1,44 (dd, J=9,46, 5,49 Hz, 1H), 1,49-1,53 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,81 (dd, J=14,80, 7,17 Hz, 1H), 1,85 (dd, J=7,93, 2,44 Hz, 1H), 1,89 (dd, J=13,73, 6,71 Hz, 1H), 1,93 (dd, H=13,50, 6,77 Hz, 1H), 2,23 (c, J=8,95 Hz, 1H), 2,23-2,37 (m, 1H), 2,66-2,70 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,13 (dd, J=12,05, 3,51 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,57 (d, J=10,68 Hz, 1H), 4,59 (d, J=9,77 Hz, 1H), 5,12 (dd, J=10,38 Hz, 1H), 5,29 (dd, J=17,24, 1,37 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,72-5,76 (m, 1H), 7,30 (d, J=9,77 Hz, 3H), 7,32 (d, J=1,83 Hz, 2H), 7,45 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,84 (d, J=9,46 Hz, 1H), 8,03 (d, J=9,16 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,07 (d, J=1,53 Hz, 1H); EM m/z 892 (MH⁺).

Ejemplo 120

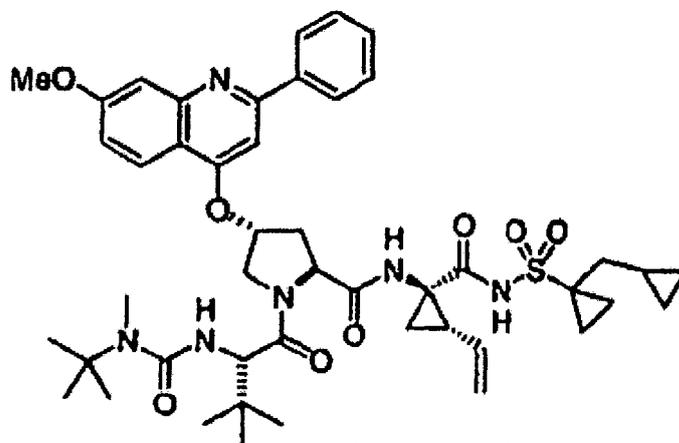
Preparación del compuesto 120

5

10

15

20



Compuesto 120

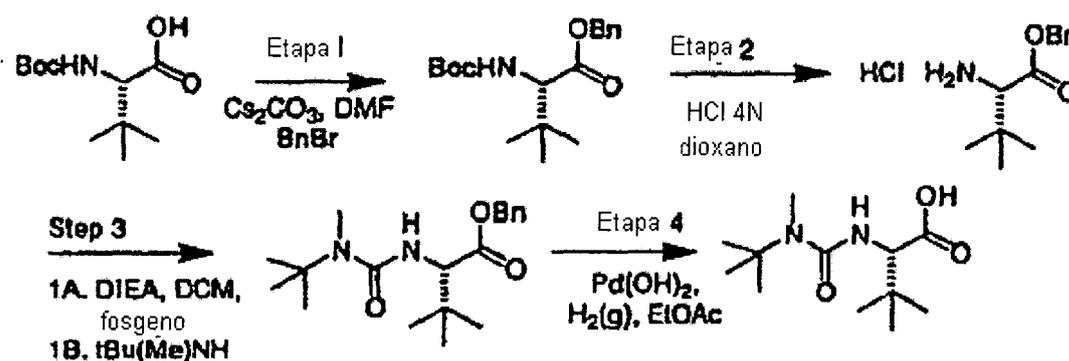
25

Esquema 1

30

35

40



45

Etapa 1

50

Se añadió bromuro de bencilo (15,53 g, 90,8 mmol) a una mezcla en solución de Boc-terc-Leu-OH (20,0 g, 86,5 mmol) y K_2CO_3 (13,15 g, 95,1 mmol) en DMF (100 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (500 ml). Se filtró el precipitado blanco resultante y se lavó con EtOAc. Se lavó el líquido filtrado con 1 x 400 ml y 3 x 150 ml de H_2O , salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró dando un rendimiento cuantitativo de un aceite espeso incoloro claro (28,03 g): EM m/z 322 (MH^+).

Etapa 2

55

Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (215 ml) a una solución del producto de la etapa 3 del ejemplo 120 (27,8 g, 86,5 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la reacción y se secó a vacío dando un sólido ceroso ligeramente amarillo (25,62 g, 100% de rendimiento): EM m/z 222 (MH^+).

60

Etapa 3

65

Se añadió gota a gota a una solución de fosgeno (20% en tolueno, 5,2 ml, 10,0 mmol) en DCM (30 ml), una mezcla en solución del producto de la etapa 2 del ejemplo 120 (0,516 g, 2,0 mmol) y DIEA (0,544 g, 4,2 mmol) en DCM (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora se concentró la mezcla de reacción y se secó a vacío durante 1 hora. Se desactivó lentamente el fosgeno en exceso en la trampa del rotavapor que contenía NaOH 1 N a $-78^\circ C$.

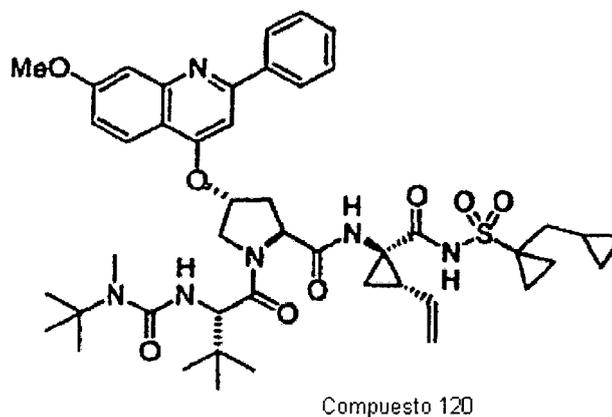
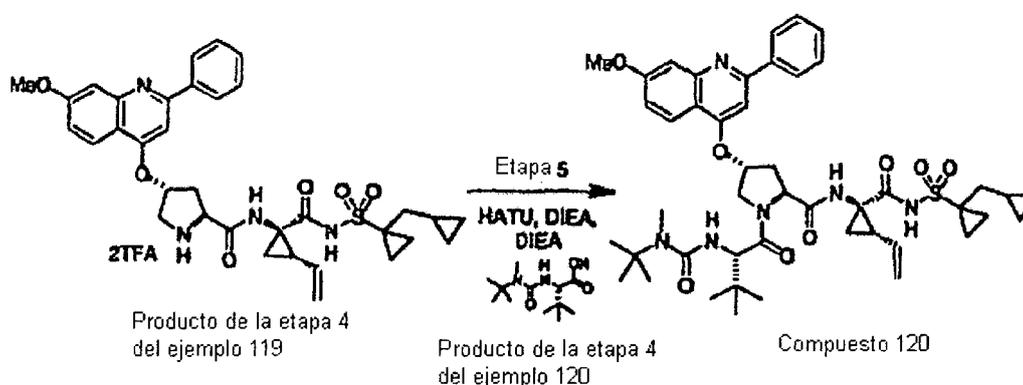
ES 2 315 568 T3

Se disolvió el producto sólido resultante anterior en DMC (20 ml) y se trató con N-metil-terc-butilamina (0,349, 4,00 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (30 ml) y se lavó 3 x 25 ml con ácido cítrico al 5%, salmuera. Se secó luego la capa orgánica sobre MgSO₄ y se concentró y se secó a vacío dando un sólido amarillo claro (0,600 g, 90%). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ 0,98 (d, J=3,66 Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,53 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 4,26 (s, 1H), 5,10 (d, J=12,2 Hz, 1H), 5,21 (d, J=12,20 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 5H).

Etapa 4

Se añadió a solución del producto de la etapa 3 del ejemplo 120 (0,585 g, 1,78 mmol) en MeOH (5 ml) catalizador de Pearlman (0,120 g) y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (g) durante 3 horas. Se eliminó el catalizador por filtración a vacío y se lavó con MeOH. Se concentró luego dando un sólido amarillo (0,400 g, 92% de rendimiento): EM m/z 245 (MH⁺).

Esquema 2



Etapa 5

Se añadió HATU (0,082 g, 0,213 mmol) a una mezcla en solución del producto de la etapa 4 del ejemplo 119 (0,106, 0,142 mmol), DIEA (0,074 g, 0,569 mmol) y el producto de la etapa 4 del ejemplo 120 (0,045 g, 0,185 mmol) en DCM (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, se diluyó la reacción con DCM (15 ml), se lavó NaHCO₃ acuoso al 5% (3 ml), ácido cítrico al 5% (3 ml), salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el aceite viscoso pardo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, DCM:MeOH 97:3) dando un sólido amarillo (0,051 g, 75% de rendimiento): RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 0,05-0,09 (m, 3H), 0,46-0,50 (m, 3H), 0,66-0,70 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 1,04 (t, J=4,73 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H), 1,10-1,14 (m, 3H), 1,18-1,24 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,28-1,32 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,42-1,46 (m, 3H), 1,56-1,60 (m, 1H), 1,78 (dd, J=14,80, 7,48 Hz, 1H), 1,83 (dd, J=8,09, 5,34 Hz, 1H), 1,89 (d, J=7,02 Hz, 1H), 1,92 (dd, H=14,65, 6,41 Hz, 1H), 2,19 (dd, J=17,90, 9,30 Hz, 1H), 2,32-2,36 (m, 1H), 2,64 (dd, J=13,74, 7,02 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,93 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 4,14 (dd,

ES 2 315 568 T3

J=11,29, 3,00 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,53 (dd, J=10,83, 6,56 Hz, 1H), 4,57 (d, J=12,82 Hz, 1H), 5,10 (dd, J=10,38 Hz, 1H), 5,27 (d, J=17,40 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,73-5,77 (m, 1H), 7,08 (dd, J=9,16 2,44 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,41 (d, J=2,44 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,07 (d, J=1,53 Hz, 1H), 8,09 (d, J=9,16 Hz, 1H); EM m/z 656 (MH⁺).

5

Sección E

Ejemplo 200

10

Preparación de compuesto 200

15 Se preparó como se describe en las etapas 200a-e éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi]-2-[1-(1-propil-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil)-espiro[2.2]pent-1-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2,2-dimetil-propil)carbámico, mostrado a continuación.

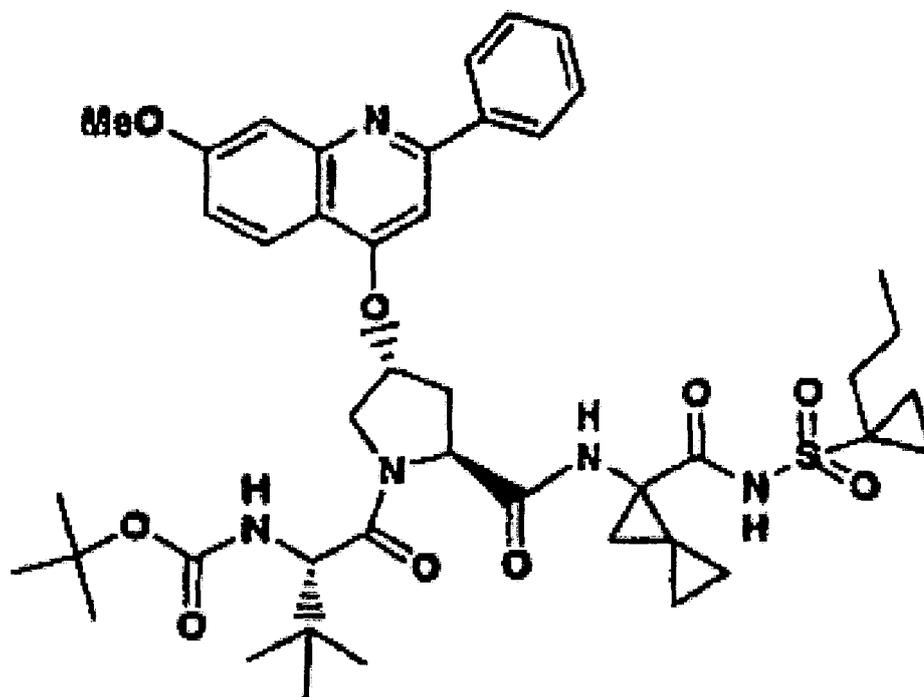
20

25

30

35

40



45

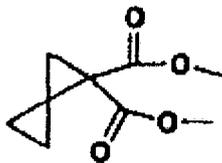
Compuesto 200

Etapa 200a

50

Preparación de éster dimetílico del ácido espiro[2.2]pentan-1,1-dicarboxílico, mostrado a continuación

55



60

65 Se añadió diazomalonato de dimetilo (11,38 g, 72 mmol) a una mezcla enfriada (0°C) de metilenciclopropano (3,89 g, 72 mmol) (preparada de acuerdo con P. Binger, patente de Estados Unidos n° de serie 5.723.714 y Rh₂(OAc)₄ (3,18 g, 7,2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (40 ml). En la parte superior del matraz se instaló un dedo frío mantenido a -78°C. Se calentó la mezcla de reacción verde hasta temperatura ambiente, en ese momento se evidenció burbujeo por evolución de N₂. La exotermia provocó reflujó suave durante 15 minutos. Se agitó la reacción durante otras 4 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con hexano/Et₂O 10:1 a hexano/Et₂O 5:1) dando 10,5 g (79%) del éster dimetílico como un aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ 3,73 (s, 6H), 1,92 (s, 2H), 1,04 (d, 4H, J=3 Hz).

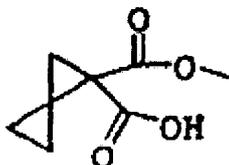
ES 2 315 568 T3

Etapa 200b

Se preparó como sigue éster metílico del ácido espiro[2.2]pentano-1,1-dicarboxílico, mostrado a continuación

5

10



15

Se añadió KOH (240 mg, 4,3 mmol) a la mezcla de éster dimetílico de ácido espiro[2.2]pentan-1,1-dicarboxílico 800 mg (4,3 mmol) en 8 ml de MeOH y 2 ml de agua. Se agitó esta solución a temperatura ambiente durante 2 días. Se acidificó luego con HCl diluido hasta pH 3 y se extrajo dos veces con éter. Se secaron las fases orgánicas reunidas (MgSO₄) y se concentraron dando 600 mg (82%) de éster metílico del ácido espiro[2.2]pentan-1,1-dicarboxílico como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,82 (s, 6H), 2,35 (d, 1H, J=3 Hz), 2,26 (d, 1H, J=3 Hz), 1,20 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,05 (m, 1H). LREM: EM m/z 169 (M⁺-1).

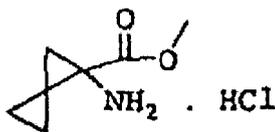
20

Etapa 200c

Se preparó como sigue sal clorhidrato de éster metílico del ácido 1-amino-espiro[2.2]pentan-1-carboxílico, mostrado a continuación

25

30



35

Se añadió a una mezcla de éster metílico del ácido espiro[2.2]-pentan-1,1-dicarboxílico (400 mg, 2,30 mmol) en 3 ml de t-BuOH anhidro, 700 mg (2,50 mmol) de DPPA y 278 mg (2,70 mmol) de Et₃N. Se calentó la mezcla a reflujo durante 21 horas y luego se repartió entre H₂O y éter. Se secó la fase éter sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío dando un aceite. Se añadió a este aceite 3 ml de una solución de HCl/dioxano 4 M. Se agitó esta solución ácida a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró a vacío. Se trituró el residuo con éter dando 82 mg (20%) de sal clorhidrato de éster metílico del ácido 1-amino-espiro[2.2]pentan-1-carboxílico como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (sa, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,16 (d, J=5,5 Hz, 1H), 2,01 (d, J=5,5 Hz, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,12 (m, 2H). LREM de amina libre: EM m/z 142 (M⁺+1).

40

Etapa 200d

45

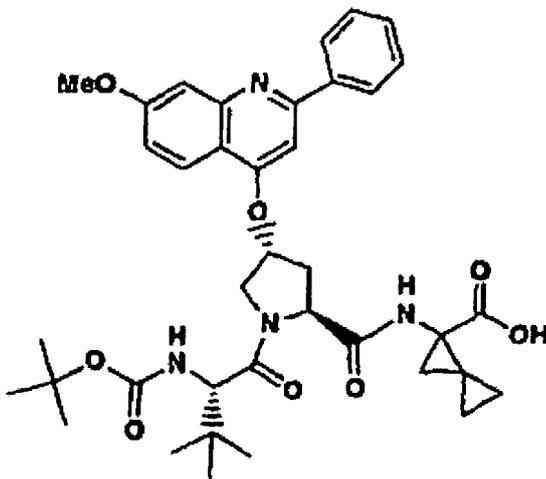
Se preparó a partir del producto de la etapa 203c usando el procedimiento general ilustrado en el esquema 1 y detallado en el ejemplo 2, ácido (1-((1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butiril)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-espiro[2.2]pentan-1-carboxílico, mostrado a continuación

50

55

60

65



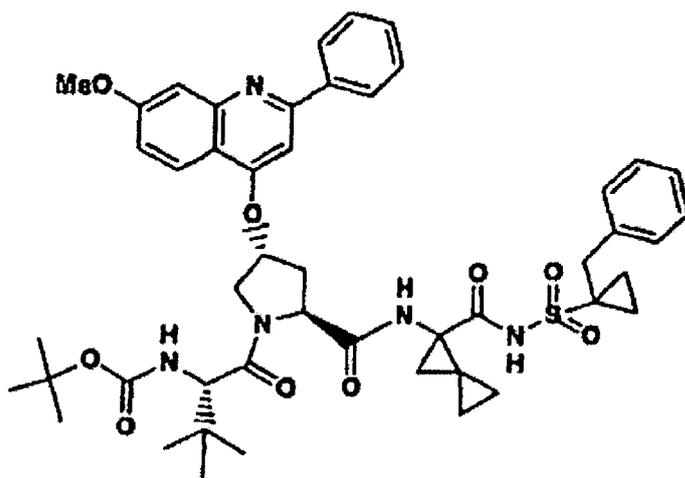
Etapa 200e

Se suspendió ácido (1-((1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butiril)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-espiro[2.2]pentan-1-carboxílico (200 mg, 0,29 mmol) en 10 ml de THF. Se añadió CDI (62 mg, 0,38 mmol) y se sometió la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadió amida del ácido 1-propil-ciclopropanosulfónico (62 mg, 0,38 mmol) seguido de DBU (58 mg, 0,38 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de hexano/acetato de etilo) dando 50 mg (21%) del compuesto del título, éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2-[1-(1-propil-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil)-espiro[2.2]pent-1-ilcarbamoi]l}-pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil}carbámico, como una mezcla de diastereoisómeros (racémico en P1). CL-EM (tiempo de retención: 3,21, similar a los procedimientos CL/EM generales, como una mezcla de diastereómeros (racémica a P1). CL-EM (tiempo de retención: 3,21, similar a los procedimientos de CL/EM generales A-G: YMC Xterra EM C18 S7 3,0 x 50 mm, tiempo de gradiente 4 min, caudal 4 ml/min, tiempo de retención 1 minuto), EM m/z 832 (M⁺+1).

Ejemplo 201

Preparación de compuesto 201

Se preparó como se describió para el ejemplo 200 éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-bencil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-espiro[2.2]pent-1-ilcarbamoi]l)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico, mostrado a continuación



Compuesto 201

excepto en el uso de amida del ácido 1-bencil-ciclopropanosulfónico (véase ejemplo 7). Este procedimiento proporcionó 192 mg (75%) del compuesto del título como una espuma vítrea blanquecina (mezcla de diastereómeros; racémico en P1). CL-EM (tiempo de retención: 3,36, similar a los procedimientos generales de CL/EM A-G: Xterra ODS S7 3,0 x 50 mm, tiempo de gradiente 4 minutos, flujo 4 ml/min, tiempo de retención 1 minuto), EM m/z 880 (M⁺+1).

Ejemplo 202

Preparación del compuesto 202

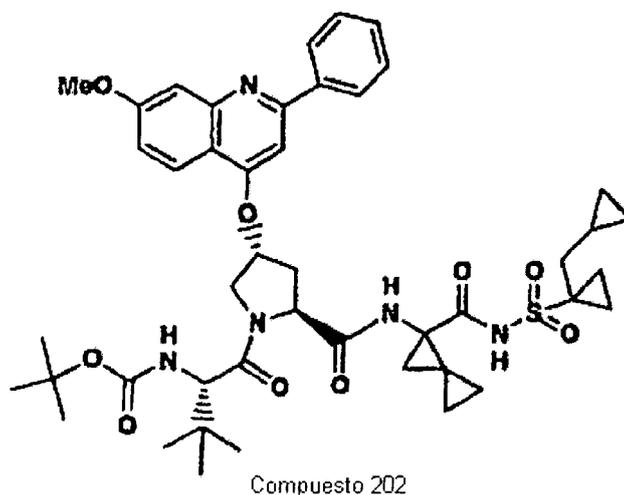
5 Se preparó como se describió para el ejemplo 200 éster terc-butílico del ácido {1-[2-[1-(1-ciclopropilmetil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-espiro[2.2]pent-1-ilcarbamoil]-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico, mostrado a continuación

10

15

20

25



30

excepto en el uso de amida del ácido 1-ciclopropilmetil-ciclopropanosulfónico. Este procedimiento (0,218 mmol a escala) proporcionó 50 mg (27%) del compuesto del título como un sólido blanquecino (mezcla de diastereómeros; racémico en P1). CL-EM, EM m/z 844 ($M^{+}+1$).

35

Ejemplo 203

Preparación del compuesto 203

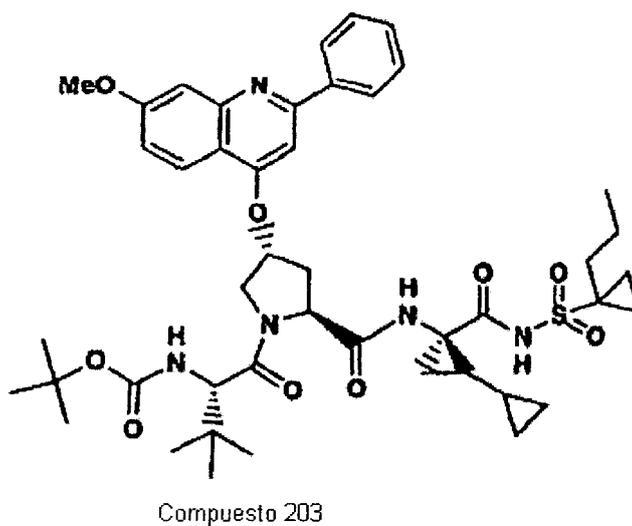
40

45

50

55

60

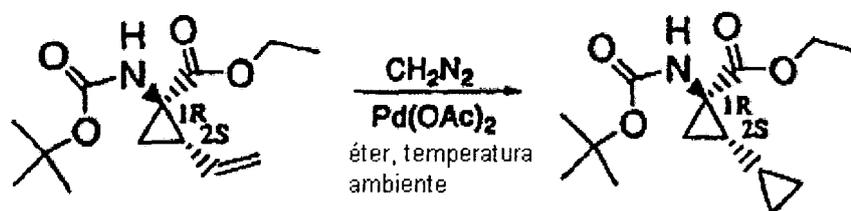


65

Se preparó el compuesto del título como se describió en las etapas 203a-c.

Etapa 203a

Síntesis de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico



Se trató una solución de ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (255 mg, 1,0 mmol) en éter (10 ml) con acetato de paladio (5 mg, 0,022 mmol). Se dispuso la solución naranja/roja en una atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota un exceso de diazometano en éter durante el transcurso de 1 hora. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el exceso de diazometano usando una corriente de nitrógeno. Se concentró la solución resultante mediante evaporación rotativa dando el producto bruto. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano al 10%) dio 210 mg (78%) de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico como un aceite incoloro. CL-EM (tiempo de retención: 2,13, similar al procedimiento A excepto: tiempo de gradiente 3 minutos, columna MS C18 de Xterra S7 3,0 x 50 mm), EM m/e 280 ($M^+ + 1$).

Etapa 203b

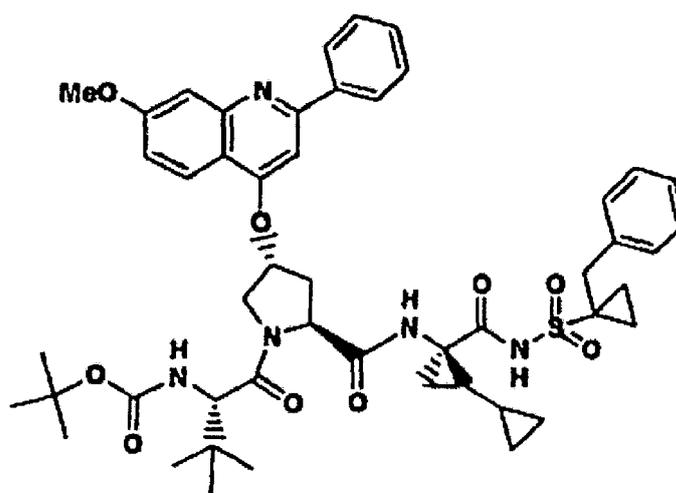
Se preparó el compuesto del título a partir de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico usando procedimientos ilustrados en el esquema I y detallados en los ejemplos anteriores. EM (electropulverización, ES+) m/z 847 ($M^+ + 1$).

Etapa 203c

Alternativamente se puede preparar el compuesto del título mediante ciclopropanación del resto vinilciclopropano presente en isómero (1R,2S) P1 de éster etílico del ácido 1{[1-2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butiril)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)p-pirrolidin-2-carbonil]amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico mediante conversión del derivado acilsulfonamida deseado usando procedimientos descritos en esta invención.

Ejemplo 204

Preparación de compuesto 204



Compuesto 204

Se preparó el compuesto del título a partir de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico usando procedimientos ilustrados en el esquema I y detallados en los ejemplos anteriores. EM (electropulverización, ES-) m/z 892 ($M - H$)⁻.

Ejemplo 205

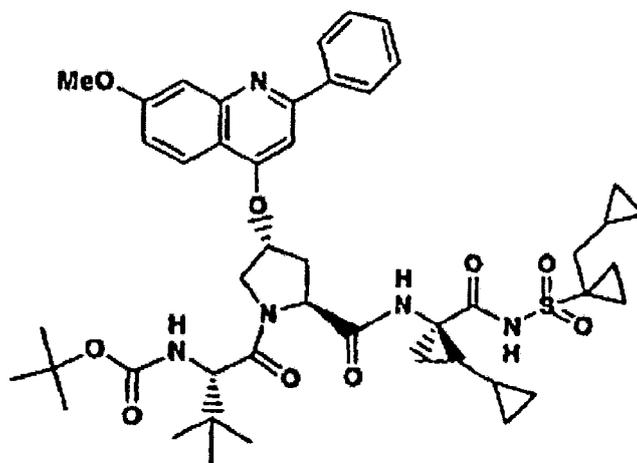
Preparación del compuesto 205

5

10

15

20



Compuesto 205

25

Se preparó el compuesto del título a partir de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico usando procedimientos ilustrados en el esquema I y detallados en los ejemplos anteriores. EM (electropulverización, ES+) m/z 858 (M⁺+H).

30

Ejemplo 206

Preparación de intermedios P1 adicionales para incorporación en compuestos de fórmula I.

35

Se pueden usar los intermedios P1 descritos en esta sección para preparar compuestos de fórmula I con los procedimientos descritos en esta invención.

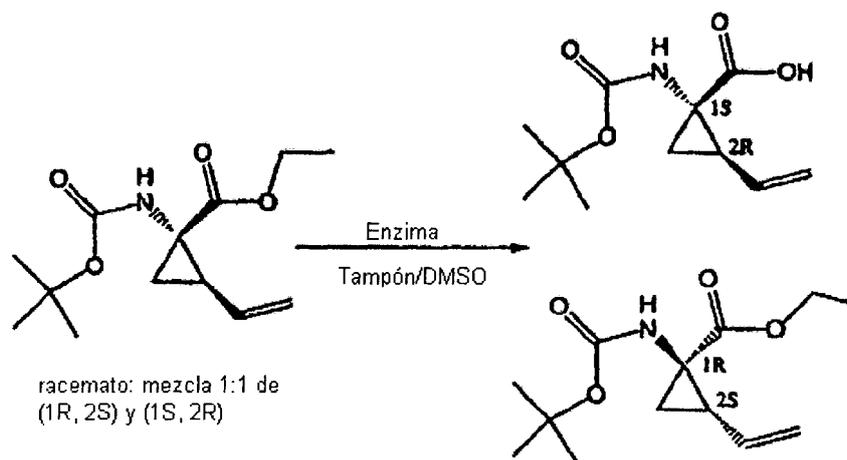
1. Resolución de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico

40

45

50

55



Resolución A

60

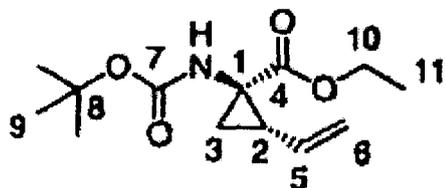
65

Se añadió a una solución acuosa de tampón de fosfato de sodio (0,1 M, 4,25 litros ("1"), pH 8) alojada en un reactor encamisado de 12 litros, mantenido a 39°C, y agitado a 300 rpm, 511 gramos de Acalase 2,4L (aproximadamente 425 ml) (Novozymes North America Inc.). Cuando la temperatura de la mezcla alcanzó 39°C se ajustó el pH a 8,0 con la adición de NaOH al 50% en agua. Se añadió luego una solución de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (85 g) en 850 ml de DMSO durante un periodo de 40 minutos. Se mantuvo luego la temperatura de reacción a 40°C durante 24,5 horas, durante este tiempo el pH de la mezcla se ajustó a 8,0 a las 1,5 horas y 19,5 h usando NaOH al 50% en agua. Después de 24,5 horas se determinó que el exceso enantiomérico del éster era 97,2% y se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente (26°C) y se agitó durante la noche (16 horas) después de lo cual se determinó que el exceso enantiomérico del éster era 100%. Se ajustó luego el pH de la mezcla de reacción a 8,5 con NaOH al 50% y se extrajo la mezcla resultante con MTBE (2 x 2 l). Se lavó luego el extracto

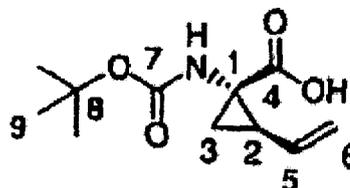
ES 2 315 568 T3

de MTBE reunido con NaHCO₃ al 5% (3 x 100 ml), agua (3 x 100 ml) y se evaporó a vacío dando el éster etílico del ácido N-Boc(1R,2S)/-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico enantioméricamente puro como sólido amarillo claro (42,55 g; pureza 97% @ 210 nm, que no contiene ácido; 100% de exceso enantiomérico ("ee").

5 Se acidificó luego la capa acuosa del proceso de extracción hasta pH 2 con H₂SO₄ al 50% y se extrajo con MTBE (2 x 2 l). Se lavó el extracto de MTBE con agua (3 x 100 ml) y se evaporó dando el ácido como sólido amarillo claro (42,74 g; pureza: 99% @ 210 nm, que no contiene éster).



Éster 1R,2S



Ácido 1S,2R

	Éster		Ácido	
Espectrometría de masas de alta resolución	(+) ESI, C ₁₃ H ₂₂ NO ₄ , [M+H] ⁺ , calculado 256,1549, encontrado 256,1542		(-) ESI, C ₁₁ H ₁₆ NO ₄ , [M-H] ⁻ , calculado 226,1079, encontrado 226,1089	
Desplazamiento químico observado en RMN				
Disolvente: CDCl ₃ (protón δ 7,24 ppm, C-13 δ 77,0 ppm)				
Broker DRX-550C: protón 500,032 MHz, carbono 125,746 MHz				
Posición	Protón (modelo) ppm	C-13 ppm	Protón (modelo) ppm	C-13 ppm
1	----	40,9	----	40,7
2	2,10 (c, J=9,0 Hz) 237	34,1	2,17 8c, J=9,0 Hz)	35,0
3a	1,76 (a)	23,3	1,79 (a)	23,4
3b	1,46 (a)		1,51 (a)	
4	----	170,8	----	175,8
5	5,74 (ddd, J=9,0, 10,0, 17,0 Hz)	133,7	5,75 (m)	133,4
6a	5,25 (d, J=17,0 Hz)	117,6	5,28 (d, J=17,0 Hz)	118,1
6b	5,08 (dd, J=10,0, 1,5 Hz)		5,12 (d, J=10,5 Hz)	
7	----	155,8	----	156,2
8	----	80,0	----	80,6
9	1,43 (s)	28,3	1,43 (s)	28,3
10	4,16 (m)	61,3	----	----
11	1,23 (t, J=7,5 Hz)	14,2	----	----

ES 2 315 568 T3

Resolución B

Se añadieron a 0,5 ml de tampón Heps·Na 100 mM (pH 8,5) en un pocillo de una placa de 24 pocillos (capacidad: 10 ml/pocillo), 0,1 ml de Savinase 16.0L (proteasa de *Bacillus clausii*) (Novozymes North America Inc.) y una solución del éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (10 mg) en 0,1 ml de DMSO. Se selló la placa y se incubó a 250 rpm a 40°C. Después de 18 horas se determinó que el exceso enantiomérico del éster era de 44,3% como sigue: se retiró 0,1 ml de la mezcla de reacción y se mezcló bien con 1 ml de etanol; tras centrifugación se analizaron 10 microlitros ("µl") del sobrenadante con HPLC quirál. Se añadió a la mezcla de reacción restante 0,1 ml de DMSO, y se incubó la placa durante 3 días más a 250 rpm a 40°C, después de esto se añadió cuatro ml de etanol al pocillo. Tras centrifugación se analizaron 10 µl del sobrenadante con HPLC quirál y se determinó que el exceso enantiomérico del éster era de 100%.

Resolución C

Se añadieron a 0,5 ml de tampón Heps·Na 100 mM (pH 8,5) en un pocillo de una placa de 24 pocillos (capacidad: 10 ml/pocillo), 0,1 ml de Esperase 8.0L (proteasa de *Bacillus halodurans*) (Novozymes North America Inc.) y una solución del éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (10 mg) en 0,1 ml de DMSO. Se selló la placa y se incubó a 250 rpm a 40°C. Después de 18 horas se determinó que el exceso enantiomérico del éster era de 39,6% como sigue: se retiró 0,1 ml de la mezcla de reacción y se mezcló bien con 1 ml de etanol; tras centrifugación se analizaron 10 microlitros del sobrenadante con HPLC quirál. Se añadió a la mezcla de reacción restante 0,1 ml de DMSO, y se incubó la placa durante 3 días más a 250 rpm a 40°C, después de esto se añadió cuatro ml de etanol al pocillo. Tras centrifugación se analizaron 10 µl del sobrenadante con HPLC quirál y se determinó que el exceso enantiomérico del éster era de 100%.

Se llevaron a cabo los análisis de muestras de la siguiente forma:

1) Preparación de la muestra: se mezcló bien aproximadamente 0,5 ml de la mezcla de reacción con 10 volúmenes de EtOH. Tras centrifugación se inyectó 10 µl del sobrenadante en la columna de HPLC.

2) Determinación de la conversión:

Columna: YMC ODS A, 4,6 x 50 mm, S-5 µm

Disolvente: A, HCl 1 mM en agua; B, MeCN

Gradiente: 30% de B durante 1 minuto; 30% a 45% de B durante 0,5 minutos; 45% de B durante 1,5 minutos; 45% a 30% de B durante 0,5 minutos.

Caudal: 2 ml/minuto

Detección UV: 210 nm

Tiempo de retención: ácido, 1,2 minutos; éster, 2,8 minutos

3) Determinación del exceso enantiomérico para el éster:

Columna: CHIRACEL OD-RH, 4,6 x 150 mm, S-5 µm

Fase móvil: MeCN/HClO₄ 50 mM en agua (67/33)

Caudal: 0,75 ml/minuto

Detección UV: 210 nm

Tiempo de retención:

Isómero (1S,2R) como ácido: 5,2 minutos;

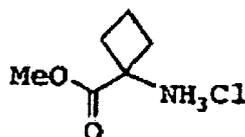
Racemato: 18,5 minutos y 20,0 minutos;

Isómero (1R,2S) como éster: 18,4 minutos;

ES 2 315 568 T3

2. Preparación de clorhidrato del éster metílico del ácido 1-aminociclobutanocarboxílico

5



10 Se disolvió ácido 1-aminociclobutanocarboxílico (100 mg, 0,869 mmol) (Tocáis) en 10 ml de MeOH, se burbujeó HCl gas durante 2 horas. Se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas, y luego se concentró a vacío dando 144 mg de un aceite amarillo. La trituración con 10 ml de éter proporcionó 100 mg del producto del título como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,28-2,42 (m, 1H), 2,64-2,82 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 9,21 (s a, 3H).

15 3. Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-1-amino-2-etilciclopropanocarboxílico, mostrado a continuación

20



25

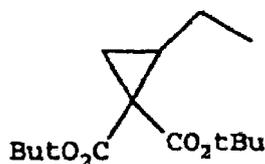
etilo *syn* respecto a carboxi

Etapa 1

30

Preparación de éster *di-tert*-butílico del ácido 2-etilciclopropano-1,1-dicarboxílico, mostrado a continuación

35



40

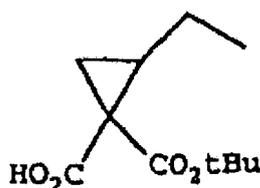
45 Se añadió a una suspensión de cloruro de benciltriethylamonio (21,0 g, 92,2 mmol) en una solución de NaOH acuosa al 50% (92,4 g en 185 ml de H₂O), 1,2-dibromobutano (30,0 g, 138,9 mmol) y malonato de *di-tert*-butilo (20,0 g, 92,5 mmol). Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente, se añadió luego una mezcla de hielo y agua. Se extrajo el producto bruto con CH₂Cl₂ (3 veces) y se lavó secuencialmente con agua (3 veces), salmuera y se reunieron los extractos orgánicos. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida (100 g de SiO₂, 3% de Et₂O en hexano) dando el producto del título (18,3 g, 67,8 mmol, 73% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente reacción.

Etapa 2

50

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 2-etilciclopropano-1,1-dicarboxílico racémico, mostrado a continuación

55



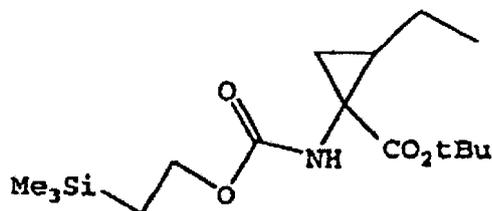
60

65 Se añadió el producto de la etapa 1 (18,3 g, 67,8 mmol) a una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (33,55 g, 229,0 mmol) en éter seco (500 ml) a 0°C, seguido de H₂O (1,35 ml, 75,0 mmol) y se agitó vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de hielo y agua y se lavó con éter (3 veces). Se acidificó la capa acuosa con una solución de ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con agua (2 veces), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el producto del título como un aceite amarillo pálido (10 g, 46,8 mmol, 69% de rendimiento).

ES 2 315 568 T3

Etapa 3

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*) 2-etil-1-(2-trimetilsilaniletoxicarbonilamino)ciclopropano-dicarboxílico, mostrado a continuación



Se añadió a una suspensión del producto de la etapa 2 (10 g, 46,8 mmol) y 3 g de tamices moleculares de 4A recién activados en benceno seco (160 ml), Et₃N (7,50 ml, 53,8 mmol) y DPPA (11 ml, 10,21 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 3,5 horas, se añadió luego 2-trimetilsililetanol (13,5 ml, 92,4 mmol), y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, se diluyó con Et₂O, se lavó con una solución de ácido cítrico acuoso al 10%, agua, NaHCO₃ acuoso saturado, agua (2 veces), salmuera (2 veces), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo con 10 g de resina limpiadora de poliisocianato de Aldrich en 120 ml de CH₂Cl₂, se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró dando el producto del título (8 g, 24,3 mmol; 52%) como un aceite amarillo pálido: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,03 (s, 9H), 0,97 (m, 5H), 1,20 (ma, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,40-1,70 (m, 4h), 4,16 (m, 2H), 5,30 (sa, 1H).

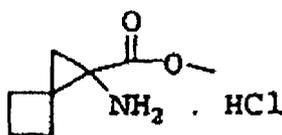
Etapa 4

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*) 1-amino-2-etilciclopropanocarboxílico, mostrado a continuación



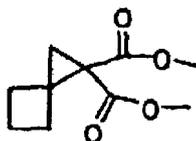
Se añadió al producto de la etapa 3 (3 g, 9 mmol) una solución de TBAF 1,0 M en THF (9,3 ml, 9,3 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con 500 ml de EtOAc. Se lavó sucesivamente la solución con agua (2 x 100 ml), salmuera (2 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se concentró a vacío dando el intermedio del título.

4. Preparación de sal clorhidrato de éster metílico del ácido 1-amino-espiro[2.3]hexano-1-carboxílico



Etapa 1

Preparación de éster dimetílico del ácido [2.3]hexano-1,1-dicarboxílico, mostrado a continuación

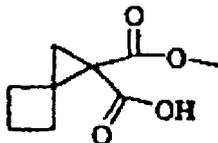


ES 2 315 568 T3

Se añadió a una mezcla de metilen-ciclobutano (1,5 g, 22 mmol) y $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (125 mg, 0,27 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 ml), 3,2 g (20 mmol) de diazomalonato de dimetilo (preparado de acuerdo con J. Lee y col. Synth. Commun., 1995, 25, 1511-1515 a 0°C durante un periodo de 6 horas. Se calentó luego la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con hexano/ Et_2O 10:1 a hexano/ Et_2O 5:1) dando 3,2 g (72%) de éster dimetílico del ácido [2.3]hexano-1,1-dicarboxílico como un aceite amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,78 (s, 6H), 2,36 (m, 2H), 2,09 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,67 (s, 2H). CL-EM: EM m/z 199 ($\text{M}^+ + 1$).

10 Etapa 2

Preparación de éster metílico del ácido espiro[2,3]hexano-1,1-dicarboxílico, mostrado a continuación



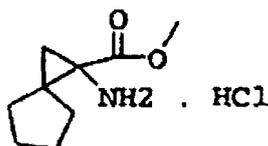
Se añadió a la mezcla de éster dimetílico del ácido [2.3]hexano-1,1-dicarboxílico (200 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de MeOH y 0,5 ml de agua, KOH (78 mg, 1,4 mmol). Se agitó esta solución a temperatura ambiente durante 2 días. Se acidificó luego con HCl diluido y se extrajo dos veces con éter. Se secaron las fases orgánicas reunidas (MgSO_4) y se concentraron dando 135 mg (73%) de 2 como un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,78 (s, 3H), 2,36-1,90 (m, 8H). CL-EM: EM m/z 185 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 3

30 *Preparación del producto del título, sal clorhidrato del éster metílico del ácido 1-amino-espiro[2.3]hexano-1-carboxílico*

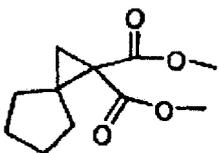
Se añadió a una mezcla de éster metílico del ácido espiro[2,3]hexano-1,1-dicarboxílico (660 mg, 3,58 mmol) en 3 ml de t-BuOH anhidro, 1,08 g (3,92 mmol) de DPPA y 440 mg (4,35 mmol) de Et_3N . Se calentó la mezcla a reflujo durante 21 horas y luego se repartió entre H_2O y éter. Se secó la fase éter sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío dando un aceite. Se añadió a este aceite 3 ml de una solución de HCl/dioxano 4 M. Se agitó esta solución a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró a vacío. Se trituró el residuo con éter dando 400 mg (58%) de producto deseado como un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,96 (s a, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,56 (c, 2H, $J=8$ Hz). CL-EM de la amina libre: EM m/z 156 ($\text{M}^+ + 1$).

40 *5. Preparación de sal clorhidrato de éster metílico del ácido 1-amino-espiro[2.4]heptano-1-carboxílico, mostrado a continuación*



Etapa 1

55 *Se preparó como sigue éster dimetílico del ácido espiro[2.4]heptano-1,1-dicarboxílico, mostrado a continuación*

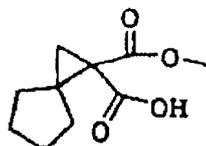


65 Usando el mismo procedimiento descrito en la preparación de sal clorhidrato del éster metílico del ácido 1-amino-espiro[2.3]hexano-1-carboxílico se hicieron reaccionar 1,14 g (13,9 mmol) de metilenciclopentano y 2,0 g (12,6 mmol) de diazomalonato de dimetilo dando 1,8 g (67%) del éster dimetílico. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (s, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,60 (m, 4H). CL-EM: EM m/z 213 ($\text{M}^+ + 1$).

ES 2 315 568 T3

Etapa 2

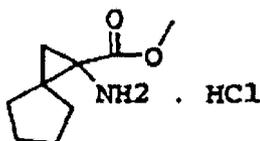
Preparación de éster metílico del ácido espiro[2.4]heptano-1,1-dicarboxílico, mostrado a continuación, se preparó como sigue



Usando el mismo procedimiento descrito en la preparación de sal clorhidrato del éster metílico del ácido 1-amino-espiro[2.3]hexano-1-carboxílico se hicieron reaccionar 1,7 g (8,0 mmol) del producto de la etapa 1 y 493 mg (8,8 mmol) de KOH dando 1,5 g (94%) del éster metílico del ácido espiro[2.4]heptano-1,1-dicarboxílico. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,80 (s, 3H), 2,06 (d, 1H, J=5 Hz), 1,99 (d, 1H, J=5 Hz), 1,80-1,66 (m, 8H). CL-EM: EM m/z 199 ($\text{M}^+ + 1$).

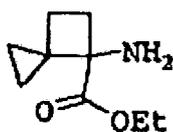
Etapa 3

Preparación de sal clorhidrato del éster metílico del ácido 1-amino-espiro[2.4]heptano-1-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó como sigue



Usando el mismo procedimiento descrito anteriormente en la preparación de sal clorhidrato del éster metílico del ácido 1-amino-espiro[2.3]hexano-1-carboxílico se hicieron reaccionar 500 mg (2,5 mmol) del producto de la etapa 2, 705 mg (2,5 mmol) de DPPA Y 255 mg (2,5 mmol) de Et_3N dando 180 mg (35%) de la sal clorhidrato. RMN ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8,90 (s a, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,69 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 1,46 (d, 1H, J=6 Hz). CL-EM de amina libre: EM m/z 170 ($\text{M}^+ + 1$).

6. Preparación de éster etílico del ácido 5-amino-espiro[2.3]hexano-5-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó como sigue



Se combinó espiro[2.3]hexan-4-ona (500 mg, 5 mmol), que se preparó a partir de biciclopropilideno (A. Meijere y col. Org. Syn. 2000, 78, 142-151) de acuerdo con A. Meijere y col. J. Org. Chem. 1988, 53, 152-161, con carbamato de amonio (1,17 g, 15 mmol) y cianuro de potasio (812 mg, 12,5 mmol) en 50 ml de EtOH y 50 ml de agua. Se calentó la mezcla a 55°C durante 2 días. Luego se añadió NaOH (7 g, 175 mmol) y se calentó la solución a reflujo durante la noche. Se enfrió luego la mezcla hasta 0°C, se acidificó a pH 1 con HCl concentrado, y se concentró a vacío. Se añadió EtOH a la mezcla de aminoácido bruta y luego se concentró hasta sequedad (5 veces) de modo que se eliminase el agua residual. Se enfrió el residuo disuelto en 100 ml de EtOH hasta 0°C. Se trató luego con 1 ml de SOCl_2 y se sometió a reflujo durante 3 días. Se eliminaron los sólidos mediante filtración, y se concentró el filtrado a vacío dando el producto bruto. Se repartió el producto bruto entre NaOH 3 N, NaCl y EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre carbonato de potasio y se concentró. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna en gel de sílice C18 (eluyendo con MeOH/ H_2O) dando 180 mg (21%) de 15 como un aceite. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s a, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,34 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,02 (s, 1H), 0,66 (m, 3H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ 170,2 (s), 63,0 (s), 62,8 (s), 26,1 (s), 26,0 (s), 24,9 (s), 13,9 (s), 11,4 (s), 10,9 (s). CL-EM: EM m/z 170 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 207

*Estudios biológicos*5 *Ensayo de péptido FRET en complejo de proteasa NS3/4A de VHC recombinante*

La finalidad de este ensayo *in vitro* fue medir la inhibición de complejos de proteasa NS3 de VHC, derivados de cepas BMS, H77C o J416S, como se describe a continuación, por los compuestos de la presente invención. Este ensayo proporciona una indicación de cómo de efectivos serían los compuestos de la presente invención en la inhibición de la actividad proteolítica de VHC.

Se obtuvo suero de paciente infectado por VHC por parte del Dr. T. Wright, San Francisco Hospital. Se construyó un molde de ADNc de longitud completa (ácido desoxiribonucleico ejemplar) del genoma del VHC (cepa BMS) a partir de fragmentos de ADN obtenidos por PCR por transcripción inversa (RT-PCR) de ARN (ácido ribonucleico) del suero y usando cebadores seleccionados en base a homología entre otras cepas del genotipo 1a. De la determinación de toda la secuencia del genoma se asignó un genotipo 1a al aislado de VHC de acuerdo con la clasificación de Simmonds y col. (véase P Simmonds, KA Rose, S Grahma, SW Chan, F McOmish, BC Dow, EA Follet, PL Yap y H. Marsden, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993)). Se demostró que la secuencia de aminoácido de la región no estructural, NS2-5B, es > 97% idéntica al genotipo 1a de VHC (H77C) y 87% idéntica al genotipo 1b (J4L6S). Los clones infecciosos, H77C (genotipo 1a) y J4L6S (genotipo 1b) se obtuvieron en R. Purcell (NIH) y se publicaron las secuencias en el banco de genes (AAB67036, véase Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson S.U. y Bukh, J. Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 94(16), 8738-8743 (1997); AF054247, véase Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S.U., Purcell, R.H. y Bukh, J., Virology 244 (1), 161-172 (1998)).

Se usaron las cepas BMS, H77C y J4L6S para la producción de complejos de proteasa NS3/4A recombinante. Los ADN que codifica el complejo de proteasa NS3/4A de VHC recombinante (aminoácidos 1027 a 1711) para estas cepas fueron manipulados como describe P. Gallinari y col. (véase Gallinari P., Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry, 38(17):5620-32, (1999)). Brevemente, se añadió una cola solubilizante de tres lisinas al extremo 3' de la región de codificación de NS4A. La cisteína en la posición P1 del sitio de escisión NS4A-NS4B (aminoácido 1711) se cambió a una glicina para evitar la escisión proteolítica de la cola de lisina. Adicionalmente, se introdujo una mutación de cisteína a serina mediante PCR en la posición de aminoácido 1454 para impedir la escisión autolítica en el dominio de la helicasa NS3. Se clonó el fragmento de ADN variante en el vector de expresión bacteriano pET21b (Novagen) y se expresó el complejo NS3/4A en la cepa BL21 (DE3) de *Escherichia coli* (Invitrogen) siguiendo el protocolo descrito por P. Gallinari y col. (véase Gallinari P., Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J. Virol. 72(8):6758-69 (1998)) con modificaciones. Brevemente, se indujo la expresión de NS2/4A con β -D-1-tiogalactopiranosida de isopropilo 0,5 mM (IPTG) durante 22 horas a 20°C. Una fermentación típica (10 l) dio aproximadamente 80 g de pasta celular húmeda. Se resuspendieron las células en tampón de lisis (10 ml/g) constituido por N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(ácido 2-etanosulfónico) (HEPES) 25 mM, pH 7,5, 20% de glicerol, cloruro de sodio (NaCl) 500 mM, 0,5% de Triton-X100, lisozima 1 μ g/ml, cloruro de magnesio (MgCl₂) 5 mM, DnaseI 1 μ g/ml, β -mercaptoetanol (β ME) 5 mM, inhibidor de proteasa - ácido etilendiamintetraacético (EDTA) libre (Roche), se homogenizó y se incubó durante 20 minutos a 4°C. El homogenizado se sometió a ultrasonidos y se clarificó por ultracentrifugación a 235000g durante 1 hora a 4°C. Se añadió imidazol al sobrenadante hasta una concentración final de 15 mM y se ajustó el pH a 8,0. Se cargó el extracto de proteína bruta en una columna de níquel - ácido nitrilotriacético (Ni-NTA) pre-equilibrada con tampón B (HEPES 25 mM, pH 8,0, 20% de glicerol, NaCl 500 mM, 0,5% de Triton-X100, imidazol 15 mM, β ME 5 mM). Se cargó la muestra a un flujo de 1 ml/min. Se lavó la columna con 15 volúmenes de columna de tampón C (mismo que el tampón B excepto con 0,2% de Triton-X100). Se eluyó la proteína con 5 volúmenes de columna de tampón D (mismo que tampón C excepto con imidazol 200 mM).

Se reunieron las fracciones que contienen complejo de proteasa NS3/4A y se cargaron en una columna de desalación Superdex-S200 pre-equilibrada con tampón D (HEPES 25 mM, pH 7,6, 20% de glicerol, NaCl 300 mM, 0,2% de Triton-X100, β ME 10 mM). Se cargó la muestra con un flujo de 1 ml/min. Se reunieron las fracciones que contienen complejo de proteasa NS3/4A y se concentraron hasta aproximadamente 0,5 mg/ml. Se evaluó por SDS-PAGE y análisis por espectrometría de masas que la pureza de los complejos de proteasa NS3/4A, derivados de las cepas BMS, H77C y J4L6S, era mayor del 90%.

Se conservó el enzima a -80°C, se descongeló en hielo y se diluyó antes de uso en tampón de ensayo. Los sustratos usados para el ensayo de la proteasa NS3/4A fueron RET S1 (Resonante Energy Transfer Deptsipeptide Substrate; AnaSpec, Inc. cat. n° 22991) (péptido FRET), descrito pro Taliani y col. en Anal. Biochem. 240 (2): 60-67 (1996). La secuencia de este péptido se basa simplemente en el sitio de escisión natural de NS4A/NS4B excepto en que hay una unión éster más que un enlace amida en el sitio de escisión. El sustrato de péptido se incubó con uno de los tres complejos SN3/A4 recombinantes, en ausencia o presencia de un compuesto de la presente invención, y la formación del producto de reacción fluorescente fue seguida a tiempo real usando un Cytofluor Series 4000.

Los reactivos fueron como sigue: se adquirieron HEPES y glicerol (Ultrapure) en GIBCO-BRL. Se adquirió dimetilsulfóxido (DMSO) en Sigma. Se adquirió β -mercaptoetanol en Bio Rad. Tampón de ensayo: HEPES 50 mM, pH 7,5; NaCl 0,15 M; 0,1% de Triton; 15% de glicerol; β ME 10 mM. Sustrato: concentración final 2 μ M (de una solución madre 2 mM en DMSO conservada a -20°C). NS3/4A tipo 1a de VHC (1b), concentración final 2-3 nM (de una solu-

ES 2 315 568 T3

ción madre 5 μM en HEPES 25 mM, pH 7,5, 20% de glicerol, NaCl 300 mM, 0,2% de Triton-X100, 10 mM βME). Para compuestos con potencias que se aproximan al límite de ensayo, se hizo el ensayo más sensible con la adición de albúmina de suero bovino 50 $\mu\text{g/ml}$ (Sigma) al tampón de ensayo y reducción de la concentración de proteasa final a 300 pM.

5 Se llevó a cabo el ensayo en una placa negra de poliestireno de 96 pocillos de Falcon. Cada pocillo contenía 25 μl de complejo de proteasa NS3/4A en tampón de ensayo, 50 μl de un compuesto de la presente invención en DMSO al 10%/tampón de ensayo y 25 μl de sustrato en tampón de ensayo. Se preparó también un control (sin compuesto) en la misma placa de ensayo. Se mezcló el complejo de enzima con solución de compuesto o de control durante 10 minuto antes de iniciar la reacción enzimática con la adición de sustrato. Se leyó inmediatamente la placa de ensayo usando un Cytofluor Series 4000 (Perspective Biosystems). Se ajustó el instrumento para leer una emisión de 340 nm y excitación de 490 nm a 25°C. Las reacciones fueron seguidas durante aproximadamente 15 minutos.

Se calculó la inhibición en porcentaje con la siguiente ecuación:

$$100 - [(\delta F_{\text{inh}}/\delta F_{\text{con}}) \times 100]$$

20 donde δF es el cambio en fluorescencia durante el intervalo lineal de la curva. Se aplicó un ajuste de curva no lineal a los datos de inhibición-concentración, y se calculó la concentración efectiva al 50% (CI_{50}) con el uso del software Excel XI usando la ecuación $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$.

25 Se encontró que todos los compuestos ensayados tenían CI_{50} de 1,3 μM o inferior. Además, se encontró que los compuestos de la presente invención que se ensayaron frente a más de un tipo de complejo NS3/4A tenían propiedades inhibitorias similares a pesar de que los compuestos demostraron uniformemente mayor potencia frente a las cepas 1b en comparación con las cepas 1a.

30 *Ensayos de especificidad*

Se llevaron a cabo ensayos de especificidad para demostrar la selectividad de los compuestos de la presente invención en la inhibición de proteasa NS3/4A de VHC en comparación con otras serin- o cisteínproteasas.

35 Las especificidades de los compuestos de la presente invención fueron determinadas frente a una variedad de serinproteasas: elastasa de esputo humano (HS), elastasa pancreática porcina (PPE) y quimotripsina pancreática humana y una cisteínproteasa: catepsina B hepática humana. En todos los casos se usó un protocolo en formato de placa de 96 pocillos que usa sustrato de p-nitroanilina (pNA) colorimétrico específico para cada enzima como se describió previamente (patente WO 00/09543) con algunas modificaciones para el ensayo de la serinproteasa. Todos los enzimas se adquirieron en Sigma mientras que los sustratos se adquirieron en Bachem.

40 Cada ensayo incluyó una pre-incubación de inhibidor de enzima de 2 horas a temperatura ambiente seguida de adición de sustrato e hidrólisis hasta aproximadamente 30% de conversión medida en un lector de microplaca Spectramax Pro. Las concentraciones de compuesto variaron de 100 a 0,4 μM dependiendo de su potencia.

Las condiciones finales para cada ensayo fueron como siguen:

50 Clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano 50 mM (Tris-HCl) pH 8, sulfato de sodio (Na_2SO_4) 0,5 M, NaCl 50 mM, EDTA 0,1 mM, 3% de DMSO, 0,01% de Tween-20 con:

succ-AAA-pNA 133 μM y HS 20 nM o PPE 8 nM; succ-AAPF-pNA 100 μM y quimotripsina 250 pM.

55 NaHPO_4 (hidrogenofosfato de sodio) 100 mM, pH 6, EDA 0,1 mM, 3% de DMSO, TCEP (clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina) 1 mM, 0,01% de Tween-20, Z-FR-pNA 30 μM y catepsina B 5 nM (enzima activado en tampón que contiene TCEP 20 mM antes de uso).

El porcentaje de inhibición se calculó usando la fórmula:

$$[1 - ((\text{UV}_{\text{inh}} - \text{UV}_{\text{blanc}}) / (\text{UV}_{\text{ref}} - \text{UV}_{\text{blanc}}))] \times 100$$

60 Se aplicó un ajuste de curva no lineal a los datos de inhibición-concentración, y se calculó la concentración efectiva al 50% (CI_{50}) con el uso del software Excel XI.

Ensayo basado en células con replicón de VHC

Se estableció un sistema celular completo con replicón de VHC como describen Lohmann V, Korner P, Koch J, Herian U, Theilmann L, Barernschlager R., *Science* 285(5424):110-3 (1999). Este sistema permitió evaluar los efectos de los compuestos de proteasa de VHC en la replicación de ARN de VHC. Brevemente, usando la secuencia de cepa 1B de VHC descrita en el documento de Lohmann (número de acceso: AJ238799), se generó un ADNc de VHC que codifica el sitio de entrada del ribosoma interno 5' (IRES), el gen de resistencia a la neomicina, el EMCV (virus de encefalomiocarditis)-IRES y las proteínas no estructurales de VHC, NS3-NS5B, y región 3' no traducida (NTR). Se transfetaron *in vitro* transcritos del ADNc en la línea celular del hepatoma humano, Huh7. Se alcanzó la selección de células que expresan de forma constitutiva el replicón de VHC en presencia de un marcador seleccionable, neomicina (G418). Las líneas celulares resultantes se caracterizaron por producción de ARN de hebra positiva y negativa y por producción de proteína en el tiempo.

Se cultivaron células Huh7, que expresan de forma constitutiva el replicón de VHC, en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene 10% de suero bovino fetal (FCS) y 1 mg/ml de G418 (Gibco-BRL). Se cultivaron células la noche anterior ($1,5 \times 10^4$ células/pocillo) en placas estériles de cultivo de tejido de 96 pocillos. Se prepararon compuesto y controles sin compuesto en DMEM que contiene 4% de FCS, penicilina/estreptomicina 1:100, L-glutamina 1:100 y 5% de DMSO en la placa de dilución (concentración final de DMSO 0,5% en el ensayo). Se añadieron mezclas de compuesto/DMSO a las células y se incubaron durante 4 días a 37°C. Después de 4 días se lavaron completamente las placas con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (3 veces, 150 μ l). Se lisaron las células con 25 μ l de un reactivo de ensayo para lisis que contiene el péptido FRET (RET S1, como se describió para el ensayo del enzima *in vitro*). El reactivo de ensayo para lisis se preparó a partir de 5 veces de reactivo de lisis para cultivo celular de luciferasa en células (Promega n° E153A) diluido una vez con agua destilada, se añadió NaCl hasta 150 mM final, se diluyó el péptido FRET hasta 10 μ M final a partir de una solución madre 2 mM en 100% de DMSO. Se dispuso luego la placa en un instrumento Cytofluor 4000 que se reguló a excitación de 340 nm/emisión a 490, modo automático para 21 ciclos y se leyó la placa en un modo cinético. Se llevaron a cabo las determinaciones de CE_{50} como se describió para las determinaciones de CI_{50} .

Como un ensayo secundario se confirmaron las determinaciones de CE_{50} del ensayo con FRET en replicón en un ensayo de ARN cuantitativo. Se lisaron células usando el kit Rneasy (Qiagen). Se normalizó el ARN total purificado usando RiboGreen (Jones LJ, Yue ST, Cheung CY, Singer VL, *Anal. Chem.* 265(2):368-74 (1998)) y se evaluó la cuantificación relativa de expresión de ARN de VHC usando el procedimiento de Taqman (Kolykhalov AA, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM, *Journal of Virology* 74, 2046-2051 (2000)) y el kit de una etapa Platinum Quantitative RT-PCR ThermoScript (Invitrogen cat. n° 11731-015). Brevemente, se añadió ARN preparado un volumen de 5 μ l (≤ 1 ng) a una mezcla Ready-Mix de 20 μ l que contiene lo siguiente: mezcla de reacción 1,25X ThermoScript (que contiene sulfato de magnesio y 2-desoxinucleósido 5'-trifosfatos (dNTPs)), dNTPs 3 mM, cebador de avance 200 nM (secuencia: 5'-gggagagccatagtgtctgc-3'), cebador inverso 600 nM (5'-cccaatctccaggcattga-3'), sonda 100 nM (5'-6-FAM-cggaattgccaggacgaccgg-BHQ-1-3') (FAM: amidita de fluoresceín-aminohexilo, BHQ: Black Hole Quencher), tinte de referencia Rox 1 μ M (Invitrogen cat. n° 12223-012) y mezcla de polimerasa ThermoScript Plus Platinum Taq. Todos los cebadores se diseñaron con el software ABI Prism 7700 y se adquirieron en Biosearch Technologies, Novato, CA. Se analizaron muestras que contienen concentraciones conocidas de transcritos de ARN de VHC como patrones. Usando el siguiente protocolo de ciclación (50°C, 30 minutos; 95°C, 5 minutos; 40 ciclos de 95°C, 15 segundos, 60°C, 1 minuto) se cuantificó la expresión de ARN de VHC como se describe en el manual Perkin Elmer usando el detector de secuencia ABI Prism 7700.

Se usó también el ensayo de gen reportero de luciferasa para confirmar la potencia del compuesto en el replicón. La utilización del ensayo de gen reportero de luciferasa en replicón fue descrita por vez primera por Krieger y col (Krieger N, Lohmann V, y Bartenschlager R, *J. Virol* 75(10):4614-4624 (2001)). Se modificó la construcción del replicón descrita para el ensayo con FRET reemplazando el gen de resistencia a la neomicina con el gen de resistencia a la blasticidina condensado con el término N de la forma humanizada de luciferasa Renilla (sitios de restricción AscI/PmeI usados para la subclonación). Se introdujo también la mutación adaptativa en la posición 1179 (serina a isoleucina) (Blight KJ, Kolykhalov, AA, Rice, CM, *Science* 290(5498): 1972-1974). Se preparó el ensayo de gen reportero de luciferasa cultivando células huh7 la noche anterior a una densidad de 2×10^6 células por matraz T75. Se lavaron las células al día siguiente con 7,5 ml de Opti-MEM. Siguiendo el protocolo de Invitrogen se agitaron 40 μ l de DMRDE-C con 5 ml de Opti-MEM antes de añadir 5 μ g de ARN de replicón reportero de VHC. Se añadió la mezcla a las células huh7 lavadas y se dejó durante 4 horas a 37°C. Entretanto se prepararon diluciones en serie del compuesto y controles sin compuesto en DMEM que contiene 10% de FCS y 5% de DMSO en la placa de dilución (concentración final de DMSO de 0,5% en el ensayo). Se añadieron mezclas de compuesto/DMSO a cada pocillo de una placa de 24 pocillos. Después de 4 horas se aspiró la mezcla de transfección y se lavaron las células con 5 ml de Opti-MEM antes de la tripsinización. Se resuspendieron las células tripsinizadas en DMEM al 10% y se cultivaron a 2×10^4 células/pocillo en las placas de 24 pocillos que contienen compuesto o controles sin compuesto. Se incubaron las placas durante 4 días. Después de 4 días se retiró el medio y se lavaron las células con PBS. Se añadió inmediatamente 100 μ l de tampón de lisis de luciferasa Renilla (Promega) a cada pocillo y se congelaron las placas a -80°C para análisis posterior, o bien se analizaron tras 15 minutos de lisis. Se transfirió el lisado (40 μ l) de cada pocillo a una placa negra de 96 pocillos (fondo claro) seguido de 200 μ l de sustrato de ensayo de luciferasa Renilla. Se leyeron inmediatamente las placas en un Packard TopCount NXT usando un programa de luminiscencia.

ES 2 315 568 T3

Se calculó la inhibición en porcentaje usando la fórmula siguiente:

$$\% \text{ control} = \frac{\text{Señal de luciferasa media en pocillos experimentales (+ compuesto)}}{\text{Señal de luciferasa media en pocillos de control con DMSO (- compuesto)}}$$

Se representaron los valores gráficamente y se analizaron usando XLFit obteniendo los valores de CE_{50} .

Ejemplos biológicos

Se evaluaron compuestos representativos de la invención en el ensayo celular de replicón de VHC y/o en diversos ensayos indicados de forma específica. Por ejemplo, se encontró que el compuesto 1 tiene una CI_{50} de 1,8 nM frente a la cepa BMS de NS3/4A en el ensayo del enzima. De forma similar se obtuvieron los valores de potencia con los H77C publicados (CI_{50} de 1,2 nM) y cepas J4L6S (CI_{50} de 1,1 nM). El valor CE_{50} en el ensayo de replación fue de 13,9 nM.

En los ensayos de especificidad se encontró que el mismo compuesto tiene la siguiente actividad: HS = 43 μM ; PPE > 100 μM , quimotripsina > 100 μM ; catepsina B > 100 μM . Estos resultados indican que esta familia de compuestos es altamente específica para la proteasa NS3 y muchos de estos miembros inhiben la replicación del replicón de VHC.

Los compuestos de la presente invención se ensayaron usando los ensayos descritos anteriormente y se encontró que tienen actividades en los siguientes intervalos:

Intervalos de actividad CI_{50} (cepa BMS de NS3/A4): A es 45 a 50 micromolar (μM); B es de 0,5 a 5 μM ; C es 0,05 a 0,5 μM ; D es < 0,05 μM .

Intervalos de actividad CE_{50} : A es 5 a 50 micromolar (μM); B es de 0,5 a 5 μM ; C es 0,05 a 0,5 μM ; D es < 0,05 μM .

Las estructuras de los compuestos usados en los ensayos se pueden encontrar en la serie de patentes de número mostrado en la tabla de actividad siguiente.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto preferido tiene una actividad biológica (CE_{50}) de 5 μM o inferior, más preferiblemente de 0,5 μM o inferior y lo más preferiblemente de 0,05 μM o inferior.

Tabla de actividad			
Patentes nº de serie	Ejemplo de patente nº	Intervalo de CI_{50}	Intervalo CE_{50}
1	9	D	D
2	10	D	D
3	11	C	C
4	12	C	C
5	13	D	D
6	14	D	C
7	19	D	D

ES 2 315 568 T3

5	8	20	D	D
	9	21	D	D
	10	22	D	D
	11	24	D	D
10	12	25	D	D
	13	26	D	D
	27	27	D	D
15	28	28	D	D
	29	29	D	D
	30	30	D	D
20	31	31	D	C
	32	32	D	D
	33	33	D	C
25	34	34	D	D
	35	35	D	D
30	36	36	D	D
	37	37	D	D
	38	38	D	D
35	39	39	D	D
	40	40	D	D
	41	41	D	D
40	42	42	C	D
	43	43	D	D
	44	44	D	C
45	45	45	D	D
	46	46	D	D
50	47	47	D	D
	48	48	D	D
	49	49	D	C
55	50	50	C	B
	51	51	D	D
60	52	52	D	D
	53	53	D	D
65	54	54	D	D

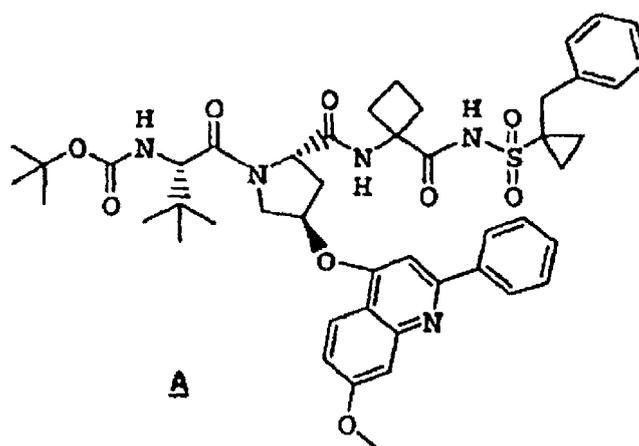
ES 2 315 568 T3

5	55	55	D	C
	56	56	D	C
	57	57	D	C
	58	58	D	C
10	59	59	D	C
	60	60	D	B
	61	61	D	C
15	62	62	D	C
	63	63	D	D
20	64	64	D	C
	65	65	D	C
	66	66	D	C
25	67	67	D	C
	68	68	D	C
	69	69	D	D
30	70	70	D	D
	71	71	C	B
35	72	72	B	A
	73	73	B	
	74	74	B	A
40	75	75	D	B
	76	76	C	B
	77	77	D	D
45	78	78		
	79	79	D	C
50	80	80	D	C
	81	81	C	C
	100	100	C	B
55	101	101	C	B
	102	102	C	B
	103	103	C	C
60	104	104	C	B
	105	105	D	C
65	106	106	D	C

107	107	C	B
108	108	C	B
109	109	B	
110	110	C	C
111	111	C	C
112	112	C	C
113	113	B	
119	119	D	C
120	120	D	C
200	200	C	B
201	201	B	A
202	202	C	B
203	203	D	C
204	204	C	C
205	205	D	C

Ejemplo 208

De acuerdo con la presente invención se pueden preparar los siguientes compuestos usando los procedimientos e intermedios descritos en esta invención.



5

10

15

20

25

30

35

40

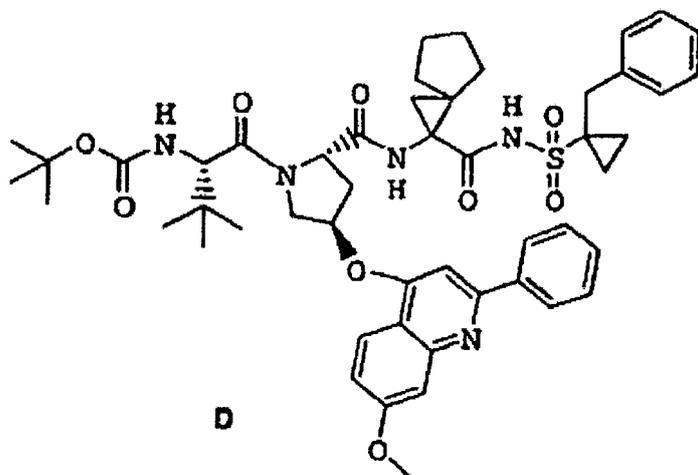
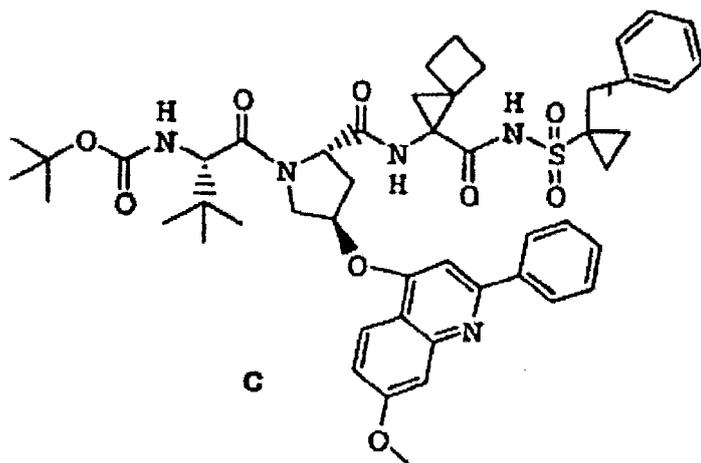
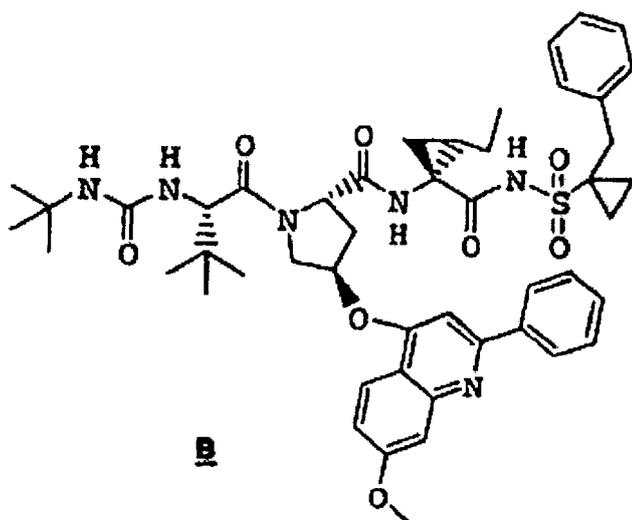
45

50

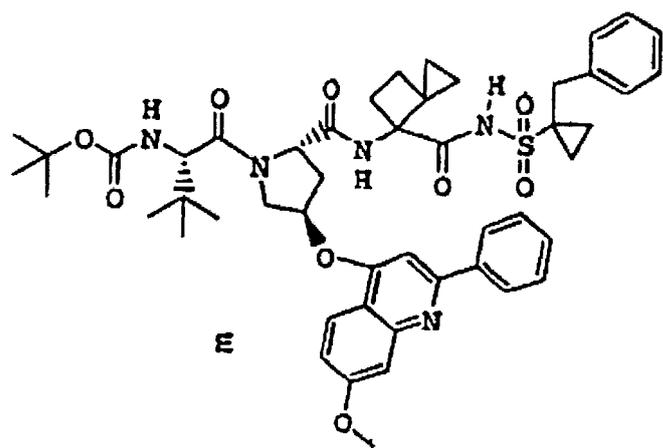
55

60

65

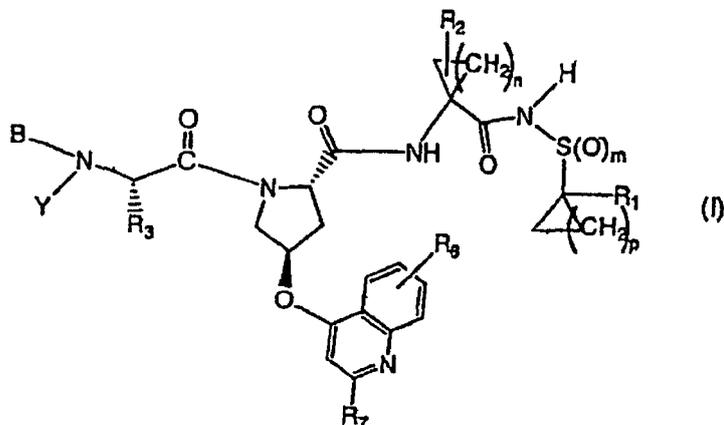


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



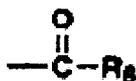
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula

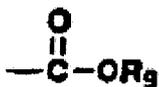


en la que;

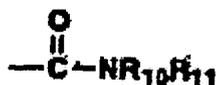
(m) R_1 es trialquilsilano; halo; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquenilo C_{4-7} ; arilo C_{6-10} ; alquil C_{7-14} -arilo; aril C_{6-10} -oxi; alquil C_{7-14} -ariloxi; éster de alquil C_{8-15} -arilo; Het; o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{4-7} , arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, aril C_{6-10} -oxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquil C_{8-15} -arilo o Het;



en la que R_8 es cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquenilo C_{4-7} ; arilo C_{6-10} ; alquil C_{7-14} -arilo; aril C_{6-10} -oxi; alquil C_{7-14} -ariloxi; éster de alquil C_{8-15} -arilo; Het; o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{4-7} , arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, aril C_{6-10} -oxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquil C_{8-15} -arilo o Het;



en la que R_9 es cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquenilo C_{4-7} ; arilo C_{6-10} ; alquil C_{7-14} -arilo; aril C_{6-10} -oxi; alquil C_{7-14} -ariloxi; éster de alquil C_{8-15} -arilo; Het; o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{4-7} , arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, aril C_{6-10} -oxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquil C_{8-15} -arilo o Het;



en la que R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquenilo C_{4-7} ; arilo C_{6-10} ; alquil C_{7-14} -arilo; aril C_{6-10} -oxi; alquil C_{7-14} -ariloxi; éster de alquil C_{8-15} -arilo; Het; o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{4-7} , arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, aril C_{6-10} -oxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquil C_{8-15} -arilo o Het; $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ en la que R_{12} es cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquenilo C_{4-7} ; arilo C_{6-10} ; alquil C_{7-14} -arilo; aril C_{6-10} -oxi; alquil C_{7-14} -ariloxi; éster de alquil C_{8-15} -arilo; Het; o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{4-7} , arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, aril C_{6-10} -oxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquil C_{8-15} -arilo o Het; o



ES 2 315 568 T3

en la que R_{13} es cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquenilo C_{4-7} ; arilo C_{6-10} ; alquil C_{7-14} -arilo; aril C_{6-10} -oxi; alquil C_{7-14} -ariloxi; éster de alquil C_{8-15} -arilo; Het; o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{4-7} , arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, aril C_{6-10} -oxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquil C_{8-15} -arilo o Het;

5

(n) R_2 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-7} , sustituidos cada uno opcionalmente de una a tres veces con halógeno; o R_2 es H; o R_2 junto con el carbono al que está unido forma un anillo de 3, 4 ó 5 miembros;

10 (o) R_3 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con halo, ciano, amino, dialquil C_{1-6} -amino, arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, alcoxi C_{1-6} , carboxilo, hidroxilo, ariloxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquilo C_{2-6} , éster de alquil C_{8-15} -arilo; alquenilo C_{3-12} , cicloalquilo C_{3-7} , o alquil C_{4-10} -cicloalquilo, en el que cicloalquilo o alquilocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alcoxi C_{1-6} ; o R_3 junto con el átomo de carbono al que está unido forma un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquenilo C_{2-6} ;

15 (p) R_6 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-6} , CF_3 , mono- o dihaloalcoxi C_{1-6} , ciano, halo, tioalquilo, hidroxilo, alcanoílo, NO_2 , SH, amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})amino, dialquil (C_{1-6})amida, carboxilo, éster (C_{1-6})carboxilo, alquil C_{1-6} -sulfona, alquil C_{1-6} -sulfóxido, alquil C_{1-6} -sulfonamida o dialquil (C_{1-6})(alcoxi)amina;

20 (q) R_7 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, aril C_{6-10} -oxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquil C_{8-15} -arilo o Het;

(r) m es 1 ó 2;

25 (s) n es 1 ó 2;

(t) p es 1, 2 ó 3;

30 (u) Y es H, fenilo sustituido con nitro, piridilo sustituido con nitro, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, OH o cicloalquilo C_{3-7} ; procurando que si R_4 o R_5 es H, entonces Y sea H;

(v) B es H, alquilo C_{1-6} , $R_4-(C=O)-$, $R_4O(C=O)-$, $R_4-N(R_5)-(C=O)-$, $R_4-N(R_5)-(C=S)-$, R_4SO_2- , o $R_4-N(R_5)-SO_2-$;

35 (w) R_4 es (i) alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con fenilo, carboxilo, alcanoílo C_{1-6} , 1-3 halógenos, hidroxilo, $-OC(O)$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , amido, o (alquilo inferior)amido; (ii) cicloalquilo C_{3-7} , cicloalcoxi C_{3-7} , o alquil C_{4-10} -cicloalquilo, sustituidos cada uno opcionalmente con hidroxilo, carboxilo, (alcoxi C_{1-6})carbonilo, amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , amido, o (alquilo inferior)amido; (iii) arilo C_{6-10} o aril C_{7-16} -alquilo, sustituido cada uno opcionalmente con alquilo C_{1-6} , halógeno, nitro, hidroxilo, amido, (alquilo inferior)amido, o amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; (iv) Het; (v) biciclo(1.1.1)pentano; o (vi) $-C(O)O$ alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} ; y

40 (x) R_5 es H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos; o alcoxi C_{1-6} a condición de que R_4 sea alquilo C_{1-10} ;

45 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{4-7} , arilo C_{6-10} , alquil C_{7-14} -arilo, aril C_{6-10} -oxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquil C_{8-15} -arilo o Het.

50

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_2 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-7} .

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R_2 es vinilo.

55 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_3 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido arilo C_6 , alcoxi C_{1-6} , carboxilo, hidroxilo, ariloxi, alquil C_{7-14} -ariloxi, éster de alquilo C_{2-6} , éster de alquil C_{8-15} -arilo; alquenilo C_{3-12} , cicloalquilo C_{3-7} , o alquil C_{4-10} -cicloalquilo.

60 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R_3 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} ; o cicloalquilo C_{3-7} .

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R_3 es t-butilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es H.

65

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B es H, alquilo C_{1-6} , $R_4-(C=O)-$, $R_4O(C=O)-$, $R_4-N(R_5)-(C=O)-$, $R_4-N(R_5)-(C=S)-$, R_4SO_2- , o $R_4-N(R_5)-SO_2-$.

ES 2 315 568 T3

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que B es $R_4O(C=O)-$ y R_4 es alquilo C_{1-6} .

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_4 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con fenilo, carboxilo, alcanofilo C_{1-6} , 1 a 3 halógenos, hidroxilo, o alcoxi C_{1-6} ; (ii) cicloalquilo C_{3-7} , cicloalcoxi C_{3-7} , o alquil C_{4-10} -cicloalquilo; o (iii) arilo C_{6-10} o aril C_{7-16} -alquilo, sustituido cada uno opcionalmente con alquilo C_{1-6} o halógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R_4 es terc-butilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_5 es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_6 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , o alcoxi C_{1-6} .

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R_6 es alcoxi C_{1-6} .

16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R_7 es arilo C_6 o un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros.

17. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para o para inhibición de proteasa NS3 de VHC.

18. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. La composición de la reivindicación 18, que comprende además un agente inmunomodulatorio adicional.

20. La composición de la reivindicación 19, en la que se selecciona el agente inmunomodulatorio adicional del grupo constituido por interferonas α , β y δ .

21. La composición de la reivindicación 18, que comprende además un agente antiviral.

22. La composición de la reivindicación 21, en la que el agente antiviral se selecciona del grupo constituido por ribavirina y amantadina.

23. La composición de la reivindicación 18, que comprende además un inhibidor de la proteasa del VHC distinto del compuesto de la reivindicación 1.

24. La composición de la reivindicación 23 que comprende además un inhibidor de una diana en el ciclo de vida del VHC distinto de la proteasa NS3 del VHC.

25. La composición de la reivindicación 24, en la que la otra diana se selecciona del grupo constituido por helicasa, polimerasa, metaloproteasa y mezclas de la misma.

26. Uso de la composición de la reivindicación 18 para la fabricación de un medicamento para tratamiento de una infección por virus de la hepatitis C en un paciente.

27. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en tratamiento de una infección por VHC en un paciente o para uso en inhibición de la proteasa NS3 del VHC.

28. La composición de la reivindicación 18 para uso en tratamiento de una infección por virus de hepatitis C en un paciente.

55

60

65