

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 383**

51 Int. Cl.:

C07D 491/18 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
C07K 5/08 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2013 PCT/US2013/049119**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14008285**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2013 E 13739324 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2870160**

54 Título: **Inhibidores del virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:

03.07.2012 US 201261667806 P
15.03.2013 US 201361798524 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2017

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

BJORNSON, KYLA; CANALES, EDA;
COTTELL, JEROMY J.; KARKI, KAPIL KUMAR;
KATANA, ASHLEY ANNE; KATO, DARRYL;
KOBAYASHI, TETSUYA; LINK, JOHN O.;
MARTINEZ, RUBEN; PHILLIPS, BARTON W.;
PYUN, HYUNG-JUNG; SANGI, MICHAEL;
SCHRIER, ADAM JAMES; SIEGEL, DUSTIN;
TAYLOR, JAMES G.; TRAN, CHINH VIET;
TREJO MARTIN, TERESA ALEJANDRA;
VIVIAN, RANDALL W.; YANG, ZHENG-YU;
ZABLOCKI, JEFF y ZIPFEL, SHEILA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 605 383 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

5 **Campo**

Se divulgan nuevos inhibidores de molécula pequeña de replicación viral, composiciones que contienen tales compuestos, y también se divulgan métodos terapéuticos que comprenden la administración de tales compuestos.

10 **Antecedentes**

El virus de la hepatitis C (VHC), un miembro del género *Hepacivirus* dentro de la familia *Flaviviridae*, es la causa principal de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. (Boyer, N. *et al.*, J. Hepatol. 2000, 32: 98-112). En consecuencia, un enfoque significativo de la investigación antiviral actual se dirige hacia el desarrollo de métodos mejorados para el tratamiento de infecciones crónicas por el VHC en seres humanos (Ciesek, S., von Hahn T., y Manns, MP., Clin. Liver Dis., 2011, 15, 597-609; Soriano, V. *et al.*, J. Antimicrob. Chemother., 2011, 66, 1573-1686; Brody, H., Nature Outlook, 2011, 474, S1-S7; Gordon, C. P., *et al.*, J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D., *et al.*, Nat. Rev. Micro. 2007, 5, 453-463).

Las curas virológicas de pacientes con infección por VHC crónica son difíciles de conseguir debido a la cantidad prodigiosa de producción de virus diariamente en pacientes infectados crónicamente y la mutabilidad espontánea elevada del VHC (Neumann, *et al.*, Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, *et al.*, Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, *et al.*, Gene 1985, 40, 1-8; Martell, *et al.*, J. Virol. 1992, 66, 3225-9). El tratamiento para el VHC se complica adicionalmente por el hecho de que el VHC es genéticamente diverso y se expresa como varios genotipos y numerosos subtipos diferentes. Por ejemplo, el VHC se clasifica en la actualidad en seis genotipos principales (denominados 1-6), muchos subtipos (denominados a, b, c, y así sucesivamente), y aproximadamente 100 cepas diferentes (numeradas como 1, 2, 3, y así sucesivamente).

El VHC se distribuye en todo el mundo con los genotipos 1, 2, y 3 predominantemente dentro de Estados Unidos, Europa, Australia, y el este de Asia (Japón, Taiwán, Tailandia y China). El genotipo 4 se encuentra en gran medida en Oriente Medio, Egipto y África Central mientras que los genotipos 5 y 6 se encuentran predominantemente en el Sur de África y en el Sudeste de Asia respectivamente (Simmonds, P. *et al.*, J Virol. 84: 4597-4610, 2010).

La combinación de ribavirina, un análogo de nucleósido, e interferón-alfa (α) (IFN), se utiliza para el tratamiento de múltiples genotipos de infecciones por el VHC crónicas en seres humanos. Sin embargo, la respuesta clínica variable observada en pacientes y la toxicidad de este régimen han limitado su utilidad. La adición de un inhibidor de proteasa del VHC (telaprevir o boceprevir) al régimen de ribavirina e IFN aumenta sustancialmente las tasas de respuesta virológica a continuación del tratamiento de 12 semanas (SVR12). Sin embargo, en la actualidad, el régimen solo está aprobado para pacientes con el genotipo 1 y permanecen la toxicidad y otros efectos secundarios.

Se ha demostrado que el uso de agentes actividades de actuación de dirección para tratar múltiples genotipos de infección por el VHC es desafiante debido a la actividad variable de agentes antivirales frente a los diferentes genotipos. Los inhibidores de proteasa del VHC con frecuencia han comprometido la actividad *in vitro* frente a los genotipos 2 y 3 del VHC en comparación con el genotipo 1 (véase, por ejemplo, la Tabla 1 de Summa, V. *et al.*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, 56, 4161-4167; Gottwein, J. *et al.*, Gastroenterology, 2011, 141, 1067-1079). Como resultado, también se ha demostrado que la eficacia clínica es altamente variable a través de genotipos del VHC. Por ejemplo, las terapias que son altamente eficaces frente a los genotipos 1 y 2 del VHC pueden tener una eficacia limitada o ninguna frente al genotipo 3. (Moreno, C. *et al.*, Poster 895, 61st AASLD Meeting, Boston, MA, USA, 29 de Oct. - 2 de Nov., 2010; Graham, F., *et al.*, Gastroenterology, 2011, 141, 881-889; Foster, G.R. *et al.*, EASL 45th Annual Meeting, 14-18 de Abril, 2010, Viena, Austria). En algunos casos, los agentes antivirales tienen buena eficacia clínica frente a la genotipo 1, pero menor y más variable frente a los genotipos 2 y 3. (Reiser, M. *et al.*, Hepatology, 2005, 41,832-835). Para superar la eficacia reducida en pacientes con el genotipo 3, pueden ser necesarias dosis sustancialmente más elevadas de agentes antivirales para conseguir reducciones sustanciales de carga viral (Fraser, IP *et al.*, Resumen n.º 48, HEP DART 2011, Koloa, HI, diciembre de 2011).

También se necesitan agentes antivirales que sean menos susceptibles a la resistencia viral. Por ejemplo, las mutaciones de resistencia en las posiciones 155 y 168 en la proteasa del VHC causan con frecuencia una disminución sustancial de la eficacia antiviral de los inhibidores de proteasa del VHC (Mani, N. Ann Forum Collab HIV Res., 2012, 14, 1-8; Romano, KP *et al.*, PNAS, 2010, 107, 20986-20991; Lenz O, Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010, 54,1878-1887).

El documento WO2007/016441 divulga péptidos macrocíclicos que son útiles como inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (VHC), su síntesis, y su uso para tratar o prevenir infecciones por el VHC.

El documento WO2010/011566 divulga compuestos de quinoxalina macrocíclica y su uso como inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (VHC), y para tratar o prevenir infecciones por el VHC.

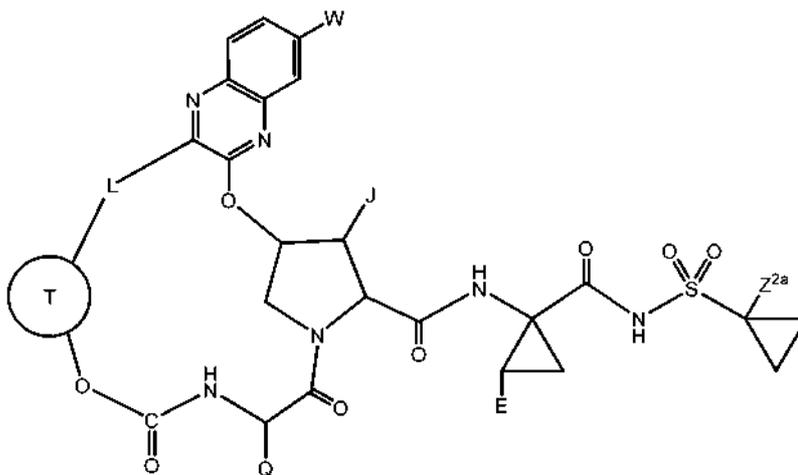
En vista de las limitaciones de la terapia del VHC actual, existe una necesidad de desarrollar terapias anti-VHC más eficaces. También podría ser útil proporcionar terapias que sean eficaces frente a múltiples genotipos y subtipos del VHC.

5 **Sumario**

Se divulgan nuevos compuestos que inhiben la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (VHC). En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados inhiben múltiples genotipos del virus de la hepatitis C. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de una infección por VHC y los síntomas relacionados.

10

Se divulga un compuesto de Fórmula (IV):



(IV),

15 o un estereoisómero, o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

J es alquilo C₁-C₄ o carbociclilo C₃-C₆, en el que alquilo C₁-C₄ o carbociclilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con halógeno, -OH, arilo o ciano;

20 **T** es carbociclileno C₃-C₅ que está unido a L y al resto del compuesto a través de dos carbonos adyacentes, en el que dicho carbociclileno C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₃, halógeno,

-OH, o ciano, o **T** es carbociclileno bicíclico C₅-C₈ que está unido a L y al resto del compuesto a través de dos carbonos adyacentes;

25 L es alquileno C₃-C₆, alquenileno C₃-C₆ o -(CH₂)₃-ciclopropil-, opcionalmente sustituido con 1-4 halógenos, -OH, o ciano;

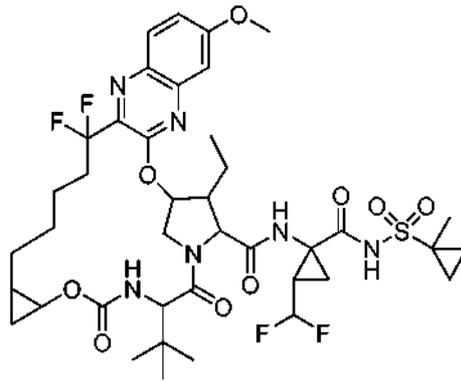
Q es alquilo C₂-C₄ o carbociclilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, halógeno, -OH, o ciano;

E es alquilo C₁-C₃ o alquenilo C₂-C₃, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, halógeno, -OH, o ciano;

W es H, -OH, -Oalquilo (C₁-C₃), -Ohaloalquilo (C₁-C₃), halógeno o ciano; y Z^{2a} es H o alquilo C₁-C₃, halógeno, -OH, o ciano.

30

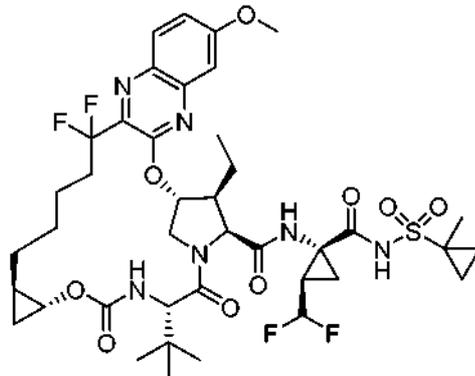
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IVa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IVa).

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

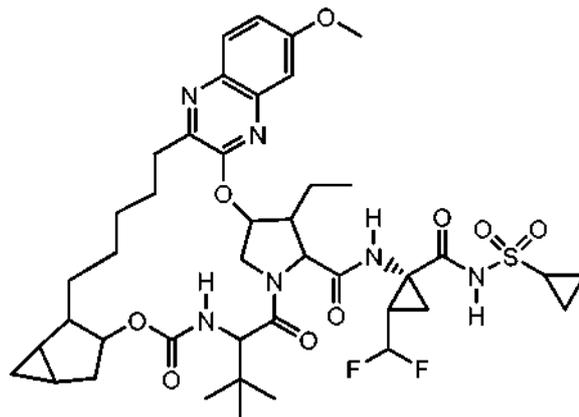
5



(IVb).

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IVc, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

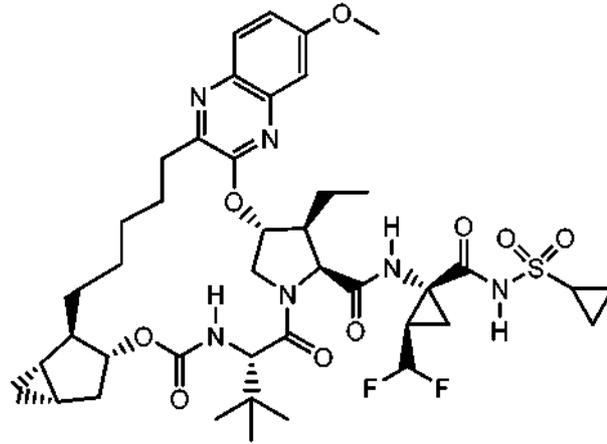
10



(IVc).

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IVd, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

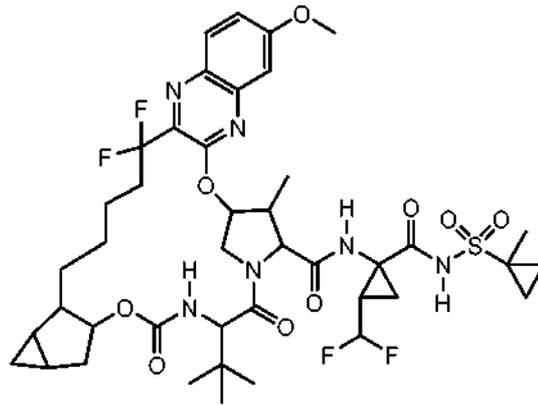
15



(IVd).

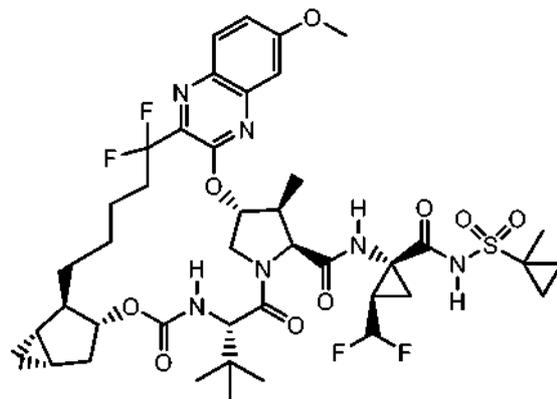
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IVe, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



(IVe).

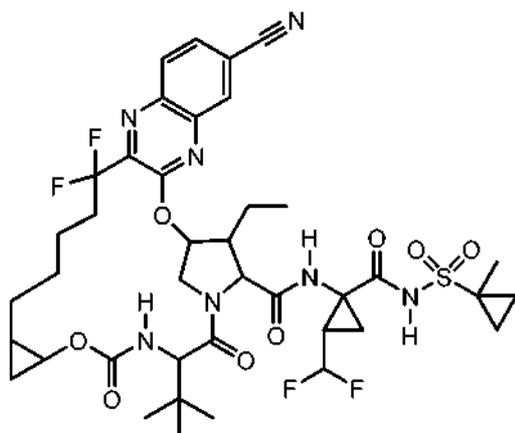
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IVf, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IVf).

10

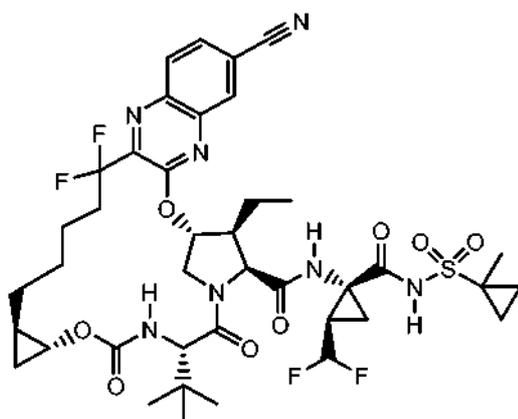
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IVg, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IVg).

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



(IVh).

En una realización, se proporciona un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, o IVh, o un estereoisómero, o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

Métodos de tratamiento

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica (por ejemplo, para su uso en el tratamiento de una infección viral por *Flaviviridae* (por ejemplo, una infección viral por VHC) o la proliferación del virus VHC o para retrasar el inicio de los síntomas del VHC en un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano).

15

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la preparación de un medicamento para tratar una infección viral por *Flaviviridae* (por ejemplo, una infección viral por VHC) o la proliferación del virus VHC o para retrasar el inicio de los síntomas del VHC en un paciente con necesidad del mismo (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano).

20

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la proliferación de un virus *Flaviviridae*, un virus VHC o para su uso en el tratamiento terapéutico del retraso del inicio de los síntomas del VHC.

25

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por virus *Flaviviridae* (por ejemplo, una infección por el virus VHC).

30

Una realización proporciona el uso de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para una infección por virus *Flaviviridae* (por ejemplo, una infección por el virus VHC) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar infección por hepatitis C crónica. El método incluye la administración, a un paciente con necesidad del mismo, de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

5 En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar infección por hepatitis C en pacientes sin tratamiento previo. El método incluye la administración, a un paciente sin tratamiento previo, de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o un estereoisómero, o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar infección por hepatitis C en pacientes con experiencia en el tratamiento. El método incluye la administración, a un paciente con experiencia en el tratamiento, de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una infección por hepatitis C en un paciente no apto para interferón o un paciente intolerante al interferón. El método incluye la administración de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

20 En ciertas realizaciones, el compuesto para su uso en el tratamiento que se describe en el presente documento incluye administrar el compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente durante un periodo de duración fijo. En algunas realizaciones, el periodo de duración fijo es de 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas o 12 semanas. En otras realizaciones, el periodo de duración fijo no es de más de 12 semanas.

25 En algunas realizaciones, el compuesto se administra durante aproximadamente 12 semanas. En otras realizaciones, el compuesto se administra durante aproximadamente 12 semanas o menos, durante aproximadamente 10 semanas o menos, durante aproximadamente 8 semanas o menos, durante aproximadamente 6 semanas o menos, o durante aproximadamente 4 semanas o menos.

30 El compuesto se puede administrar una vez al día, dos veces al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, o cinco veces a la semana.

35 En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento incluyen la administración de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que está infectado con el genotipo (GT) 1, 2, 3, 4, 5, o 6 del VHC (es decir, un método para tratar una infección por GT 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC).

40 Una realización proporciona un método para tratar una infección por VHC en un paciente con necesidad del mismo (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano), en el que el paciente está infectado con el genotipo 1 del VHC. El método incluye la administración de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

45 Una realización proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una infección por VHC en un paciente con necesidad del mismo (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano), en el que el paciente está infectado con el genotipo 2 del VHC. El método incluye la administración de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

50 Una realización proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una infección por VHC en un paciente con necesidad del mismo (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano), en el que el paciente está infectado con el genotipo 3 del VHC. El método incluye la administración de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

55 Una realización proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una infección por VHC en un paciente con necesidad del mismo (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano), en el que el paciente está infectado con el genotipo 4 del VHC. El método incluye la administración de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

60 Una realización proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una infección por VHC en un paciente con necesidad del mismo (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano), en el que el paciente está infectado con el genotipo 5 del VHC. El método incluye la administración de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

65 Una realización proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una infección por VHC en un paciente con necesidad del mismo (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano), en el que el paciente está infectado con el genotipo 6 del VHC. El método incluye la administración de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

En los métodos de tratamiento que se describen en el presente documento, la etapa de administración incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente con necesidad de tratamiento.

5 En ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para inhibir la actividad del VHC. Tales métodos incluyen la etapa de tratar una muestra de la que se sospecha que contiene VHC con un compuesto o composición divulgados en el presente documento.

10 En una realización, los compuestos divulgados en el presente documento actúan como inhibidores de VHC, como compuestos intermedios para tales inhibidores o tienen otras utilidades como se describe a continuación.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se unen en el hígado se pueden unir con grados variables de reversibilidad.

15 En una realización, un método para tratar el VHC incluye la adición de un compuesto divulgado en el presente documento a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier método de administración como se ha descrito anteriormente.

20 Si se desea, la actividad de VHC a continuación de la aplicación del compuesto se puede observar con cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos para detectar la actividad del VHC. Para determinar la actividad del VHC se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos. Por lo general, se aplica uno de los métodos de identificación sistemática descritos anteriormente, sin embargo, también se puede aplicar cualquier otro método tal como observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

25 Muchos organismos contienen VHC. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con la activación del VHC en animales o en seres humanos.

Formulaciones farmacéuticas

30 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a adecuado para su uso en preparaciones farmacéuticas, que por lo general se considera que son seguras para un uso de este tipo, aprobadas oficialmente por una agencia reguladora de un gobierno nacional o estatal para un uso de este tipo, o que se enumeran en la farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

35 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo, u otro ingrediente que sea farmacéuticamente aceptable y con el que se administra un compuesto de la invención.

40 Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos convencionales (por ejemplo, ingrediente o material excipiente inactivo), que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes incluyendo sustancias de deslizamiento, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando están destinadas a una administración distinta de la administración oral, por lo general serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los que se exponen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmeltilcelulosa, ácido esteárico y similares. Una realización proporciona la formulación como una forma de dosificación sólida que incluye una forma de dosificación oral sólida. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero habitualmente es de aproximadamente 7 a 10.

50 Cuando es posible administrar los principios activos solos, puede ser preferente presentarlos como formulaciones (composiciones) farmacéuticas. Las formulaciones, para uso tanto veterinario como humano, de la invención comprenden al menos un principio activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables del mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor del mismo.

55 Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración mencionadas anteriormente. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones por lo general se encuentran en Pharmaceutical Sciences de Remington (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con ingredientes inactivos (por ejemplo, un vehículo, excipiente farmacéutico, etc.) que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si fuera necesario, se da forma al producto.

65

En ciertas realizaciones, las formulaciones adecuadas para administración oral se presentan como unidades separadas tales como cápsulas, o obleas o comprimidos cada uno conteniendo una cantidad del principio activo determinada previamente.

5 En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usan para uso oral se pueden preparar por ejemplo, comprimidos, 10 trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación de sabor agradable. Los comprimidos que contienen el principio activo en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable no 15 tóxico que son adecuados para preparación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábica; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. La microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporciona una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

La cantidad de principio activo que se combina con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado y el modo de administración en particular. Por ejemplo, en algunas 25 realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a seres humanos contiene de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente). En ciertas realizaciones, el material vehículo varía de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de las composiciones totales (peso: peso). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento contienen de aproximadamente 1 a 800 mg, de 1 a 600 mg, de 1 a 400 mg, de 1 a 200 mg, de 1 a 100 mg o de 1 a 50 mg del compuesto de Fórmula I, II, III o IV (tal como una cualquiera de IVa-IVh), o un estereoisómero, o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento no contienen más de aproximadamente 400 mg del compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento contienen aproximadamente 100 mg del compuesto de Fórmula IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se debería entender que además de los ingredientes mencionados anteriormente en particular, las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Además, se proporcionan composiciones para uso veterinario que comprenden al menos un principio activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otro modo son inertes o aceptables en la clínica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral o mediante cualquier otra vía deseada.

La dosis eficaz de principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, toxicidad, de si el compuesto se está usando de forma profiláctica (dosis más bajas), el método de administración, y la formulación farmacéutica, y la determinará el médico usando estudios convencionales de aumento de dosis.

Vías de administración

Uno o más compuestos de Fórmulas IVa-IVh, (denominados en el presente documento principios activos), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran mediante cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se observara que la vía preferente puede variar por ejemplo con la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que están biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral. Por consiguiente, en una realización, las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento son formas de dosificación oral. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento son formas de dosificación sólida oral.

Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de la fórmula genérica en el presente documento se deberían seleccionar para proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable como para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que se pueda formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que los compuestos que tienen una estabilidad de este tipo entran dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la materia debería entender que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes descritos anteriormente no debería dar como resultado en una especie o compuesto inoperable.

Terapia de combinación

En otra realización más, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmulas IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional (es decir, principio activo), y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes antivirales adicionales.

El agente terapéutico adicional usado en combinación con los compuestos descritos en el presente documento incluye, pero no se limita a, cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Tales combinaciones se seleccionan basándose en la afección a tratar, de actividades cruzadas de los ingredientes y propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el agente terapéutico usado en combinación con los compuestos de Fórmulas IVa-IVh, incluye, pero no se limita a, uno o más de los siguientes: interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de NS5b, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC, análogos de nucleósido, y otros fármacos para tratar la infección por VHC. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, y/o inhibidores de NS5b. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmulas IVa-IVh, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más de un inhibidor de la proteasa NS3, un inhibidor de NS5a, y/o un inhibidor de NS5b. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmulas IVa-IVh, o una sala farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más de un inhibidor de NS5a y/o un inhibidor de NS5b. En ciertas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmulas IVa-IVh, y uno o más agentes antivirales adicionales, en las que el agente antiviral adicional no es un interferón, ribavirina, o un análogo de ribavirina. En otras realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmulas IVa-IVh, y uno o más agentes antivirales adicionales, en las que el agente antiviral adicional no es ribavirina ni un análogo de ribavirina.

En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento se combinan con uno u otros principios activos más (por ejemplo, uno o más agentes antivirales adicionales) en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se administra en dos o más administraciones. En ciertas realizaciones, los principios activos se: (1) coformulan y administran o se suministran de forma simultánea en una composición farmacéutica combinada; (2) administran mediante de forma alternativa o en paralelo como una composición farmacéutica separada; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en terapia alternativa, los principios activos se administran o se suministran de forma secuencial, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separados, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternativa, una dosificación eficaz de cada principio activo se administra en forma secuencial, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran en conjunto.

Los interferones a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfaferone, Multiferon, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilado), o belerofón, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, feron, reafteron, intermax alfa, r-IFN-beta, e infergen + actimmune.

Los análogos de ribavirina a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ribavirina (Rebetol, Copegus), levovirina VX-497, y taribavirina (Viramidina).

Los inhibidores de NS5A a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ledipasvir (GS-5885), GS-5816, JNJ-47910382, daclatasvir (BMS-790052), ABT-267, MK-8742, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-2336805, ACH-3102, A-831, A-689, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), y BMS-790052.

Los inhibidores de NS5B a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, inhibidor de polimerasa que es sofosbuvir (GS-7977), tegobuvir (GS-9190), GS-9669, TMC647055, ABT-333, ABT-072, setrobuvir (ANA-598), filibuvir (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, valopicitabina (NM-283), R1626, PSI-6130

(R1656), PSI-7851, BCX-4678, nesbuvir (HCV-796), BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, A848837, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, BMS-791325, y BILB-1941.

5 Los inhibidores de proteasa NS3 a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, GS-9451, GS-9256, simeprevir (TMC-435), ABT-450, boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), vaniprevir (MK-7009), MK-5172, danoprevir (ITMN-191), sovaprevir (ACH-1625), neceprevir (ACH-2684), Telaprevir (VX-950), VX-813, VX-500, faldaprevir (BI-201335), asunaprevir (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065, y BILN-2061,

10 Los inhibidores de la alfa-glucosidasa 1 a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, celgosivir (MX-3253), Miglitol, y UT-231B.

15 Los hepatoprotectores a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451,

Los inhibidores no nucleósidos del VHC a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina.

20 Los análogos de nucleósido a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ribavirina, viramidina, levovirina, un L-nucleósido, o isatoribina y dicho interferón es α -interferón o interferón pegilado.

25 Otros fármacos para tratar infección por VHC a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691, y SM-360320, inhibidores de ciclofilina (por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635, o NIM811) o inhibidores de IRES del VHC (por ejemplo, MCI-067); emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina, o MitoQ. BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, y roxitromicina.

30 Otros fármacos adicionales a modo de ejemplo para tratar la infección por VHC incluyen, pero no se limitan a, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, baviximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, y NIM811.

35 Además, otros fármacos adicionales a modo de ejemplo para tratar la infección por VHC incluyen, pero no se limitan a, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, Baviximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, FK-788, VX-497 (merimepodib), DEBIO-025, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, o NIM811.

40 Procedimientos de síntesis generales

Los esquemas, procedimientos y ejemplos proporcionados en el presente documento describen la síntesis de compuestos divulgados en el presente documento así como compuestos intermedios usados para preparar los compuestos. Se debe observar que las etapas individuales descritas en el presente documento se pueden combinar. También se debe entender que los lotes separados de un compuesto se pueden combinar y a continuación se pueden usar en la siguiente etapa de síntesis.

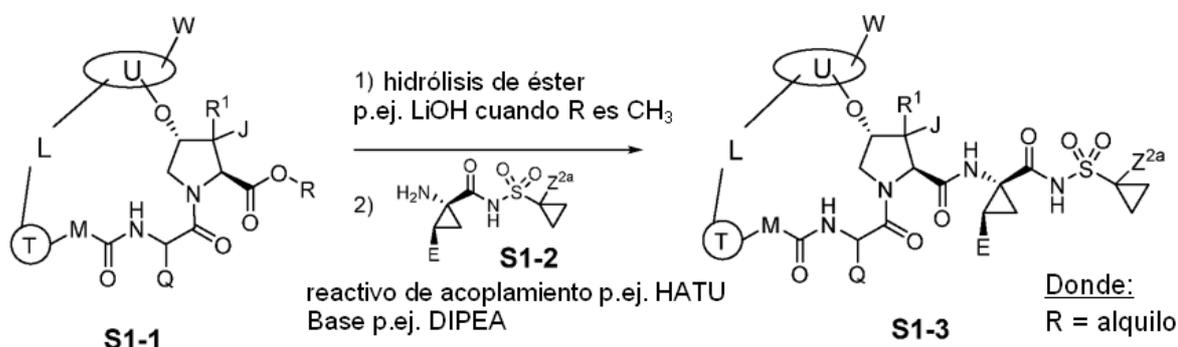
Los siguientes esquemas describen métodos que son útiles para preparar compuestos divulgados en el presente documento.

50 L_F es un "fragmento de conector", (es decir, un precursor para L) en el que un enlace carbono-carbono insaturado unido (por ejemplo, alqueno o alquino) a la parte de L_F distal a \textcircled{T} facilita, como un ejemplo no limitante, una reacción catalizada por metal que da como resultado la conexión de L_F a U para formar un grupo L. Los ejemplos no limitantes de reacciones catalizadas por metal que dan como resultado una conexión de este tipo incluyen metátesis de cierre de anillo catalizada por Ru o una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd (por ejemplo, acoplamientos de Negishi, Heck, o Sonogashira).

60 Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H (RMN) en todos los casos eran coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos (δ) característicos se proporcionan campo abajo en partes por millón a partir de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la denominación de los picos principales: por ejemplo s, singlete; d, duplete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Las siguientes abreviaturas se han usado para disolventes comunes usados en experimentos de resonancia magnética nuclear: CDCl_3 , deuteriocloroformo; CD_3OD , perdeuterometanol; CD_3CN , perdeuterioacetronitrilo; d_6 -DMSO, perdeuterodimetilsulfóxido. Los espectros de masas se obtuvieron usando espectrómetros de masas de Thermo Scientific o Agilent Technologies equipados con ionización por electronebulización (ESI). Las masas se indican como proporciones de masa con respecto a carga (m/z) de, por ejemplo, un ión del compuesto (representado por $[M]^+$), un

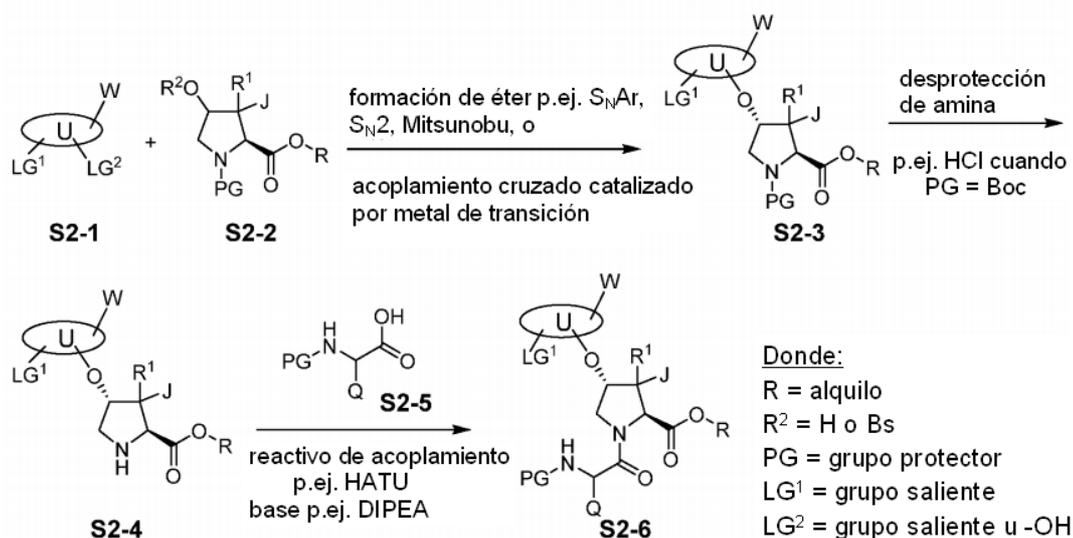
ión formado a partir del compuesto con otro ión, tal como un ión hidrógeno (representado por $[M+H]^+$), un ión sodio (representado por $[M+Na]^+$), un ión formado a partir del compuesto por pérdida de un ión, tal como el compuesto desprotonado (representado por $[M-H]^-$), etc. Las mediciones de HPLC analítica se realizaron en Agilent HPLC de Technologies Series 1100 usando una columna Phenomenex Kinetex C18, 2,6 μ m 100 A, 4,6 x 100 mm con un programa de elución de un 2 % de disolvente B durante 0,55 min, gradiente de un 98 % de disolvente B durante 8 min que se mantiene a un 98 % de disolvente B durante 0,40 min antes de volver a un 2 % de disolvente B durante 0,02 min y manteniendo a un 2 % de disolvente B durante 2,03 min a un caudal de 1,5 ml/min (Disolvente A = H₂O filtrada MilliQ + TFA al 0,1 %, Disolvente B = MeCN + TFA al 0,1 %). La expresión "cromatografía en capa fina (TLC)" se refiere a cromatografía sobre gel de sílice usando placas F₂₅₄ de gel de sílice 60. El factor de retención ("f_R") de un compuesto es la distancia viajada por un compuesto dividida entre la distancia viajada por el frente del disolvente en una placa de TLC. Las expresiones tales como "elución temprana" y "elución tardía" se refieren al orden en el que un compuesto eluye o se recupera de un método de cromatografía basado en fase estacionaria sólida/fase móvil de disolvente líquido (por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice en fase normal o cromatografía líquida a alta presión en fase inversa (HPLC)).

Esquema 1



El Esquema 1 demuestra una ruta general para **S1-3**, en el que J, R¹, R, M, L, T, U, W y Q son como se definen en el presente documento, Z^{2a} es como se define en la Fórmula IV o III, o es H o Z^{2a} como se define en la Fórmula I o II. En el esquema 1, el éster intermedio **S1-1** se hidroliza con una base tal como hidróxido de litio cuando R es alquilo C₁-C₃ (por ejemplo, metilo), o con ácido tal como ácido trifluoroacético cuando R es *tert*-butilo. El producto de la hidrólisis del éster se acopla a continuación con un compuesto intermedio **S1-2** a través de una reacción de acoplamiento (por ejemplo, usando un agente de acoplamiento de péptido tal como HATU y una base tal como DIPEA) para generar los compuestos de la estructura general **S1-3**.

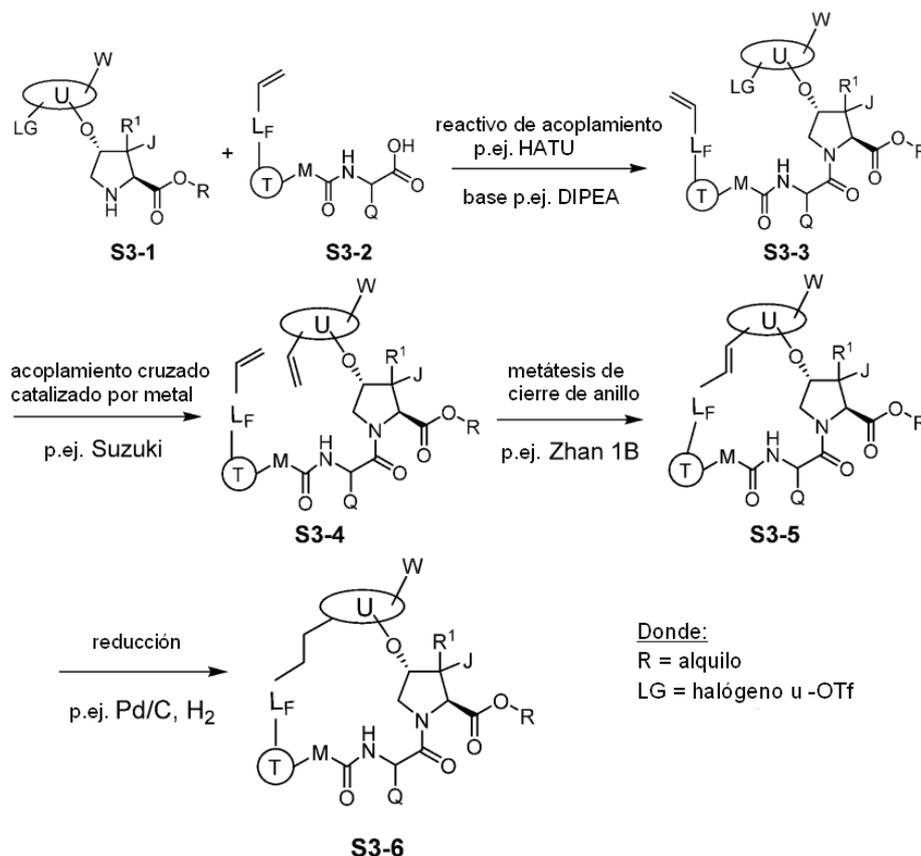
Esquema 2



El Esquema 2 muestra una síntesis general de un compuesto intermedio **S2-6** en el que U, W, R¹, J, y Q son como se definen en el presente documento. En el esquema 2, una especie de prolina apropiadamente sustituida y protegida **S2-2** experimenta una reacción de eterificación tal como S_NAr (por ejemplo, tratamiento con Cs₂CO₃ y **S2-**

- 1 en el que R^2 es H y LG^2 es halógeno), S_N2 (por ejemplo, conversión previa de **S2-2** en un brosilato (R^2 es Bs) seguido de tratamiento con **S2-1** en el que LG^2 es -OH y base tal como DABCO), reacción de Mitsunobu (por ejemplo, el tratamiento de **S2-2** con DIAD y trifenilfosfina seguido de **S2-1** en el que LG^2 es -OH) o reacción de acoplamiento cruzado catalizada con metal (LG^2 es halógeno, R^2 es H) para generar el compuesto intermedio **S2-3**.
- 5 El compuesto intermedio **S2-3** se desprotege (por ejemplo, HCl 4 N en dioxano cuando PG es Boc) para preparar el compuesto intermedio **S2-4**. La formación de enlace amida a través de activación del ácido carboxílico de **S2-5** usando agentes de acoplamiento de péptido u otros métodos de activación de ácido carboxílico antes del tratamiento de **S2-4** proporciona el compuesto intermedio **S2-6**.

Esquema 3

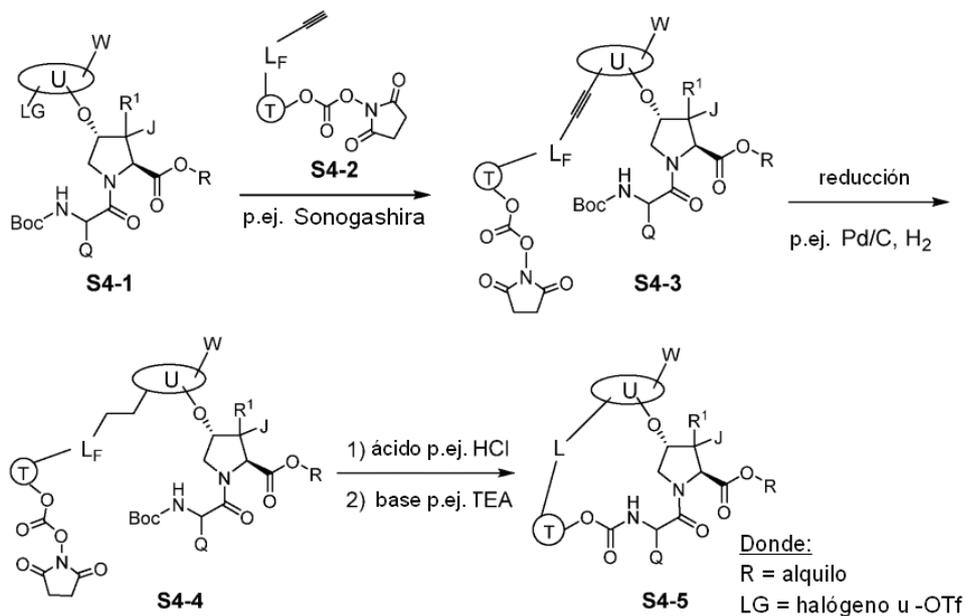


10

El Esquema 3 muestra una síntesis general del compuesto intermedio **S3-6** en el que $LF-CH_2-CH_2$ es L, y U, W, R^1 , J, Q, M, T, y L son como se definen en el presente documento. En el esquema 3, un compuesto intermedio **S3-1** se acopla a través de reacción de formación de enlace amida con un compuesto intermedio **S3-2** para proporcionar el compuesto intermedio **S3-3**. El acoplamiento cruzado catalizado por metal (por ejemplo, reacción de Suzuki usando

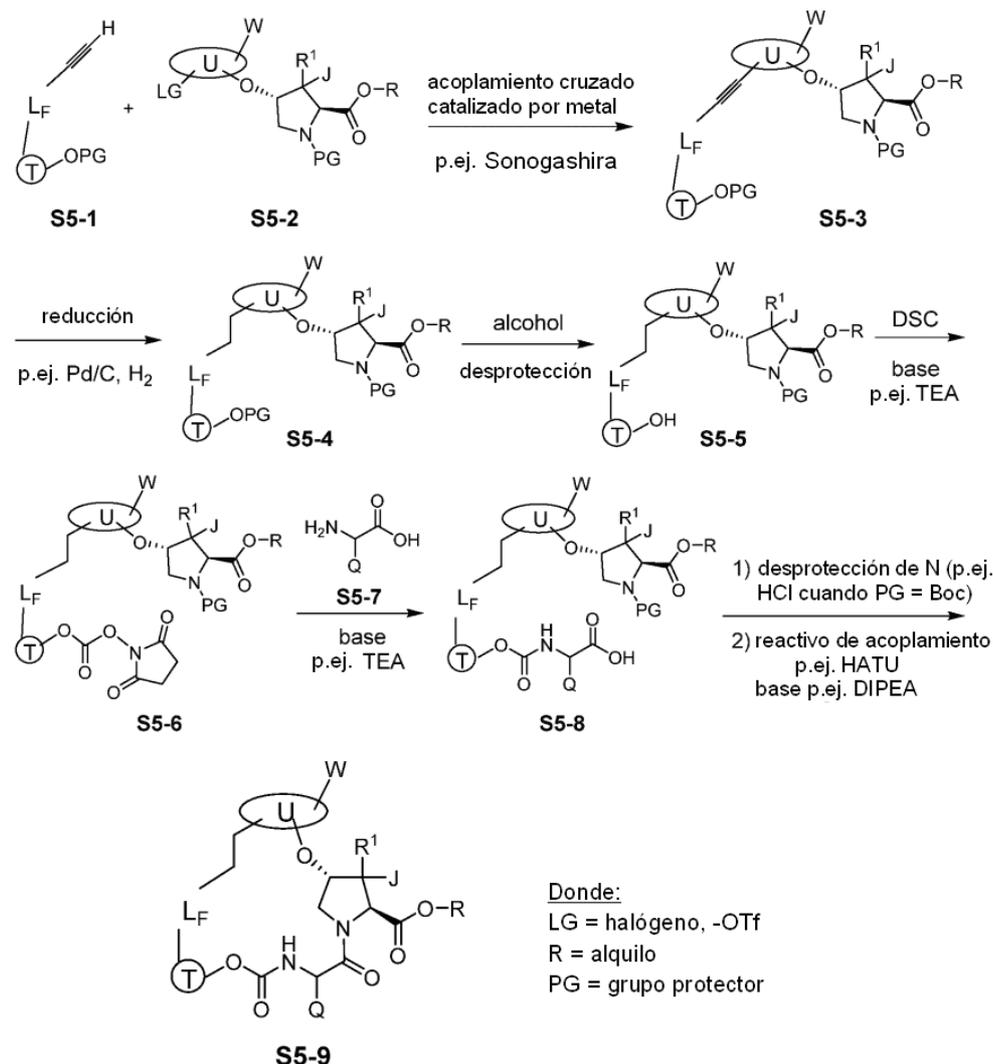
15 viniltrifluoroborato potásico, Et_3N , $Pd(dppf)Cl_2$) para dar **S3-4**, seguido de metátesis de cierre de anillo (por ejemplo, Zhan 1 B) para dar **S3-5**, seguido de reducción del doble enlace (por ejemplo, H_2 , Pd al 10 %/C) proporciona el compuesto intermedio **S3-6**.

Esquema 4



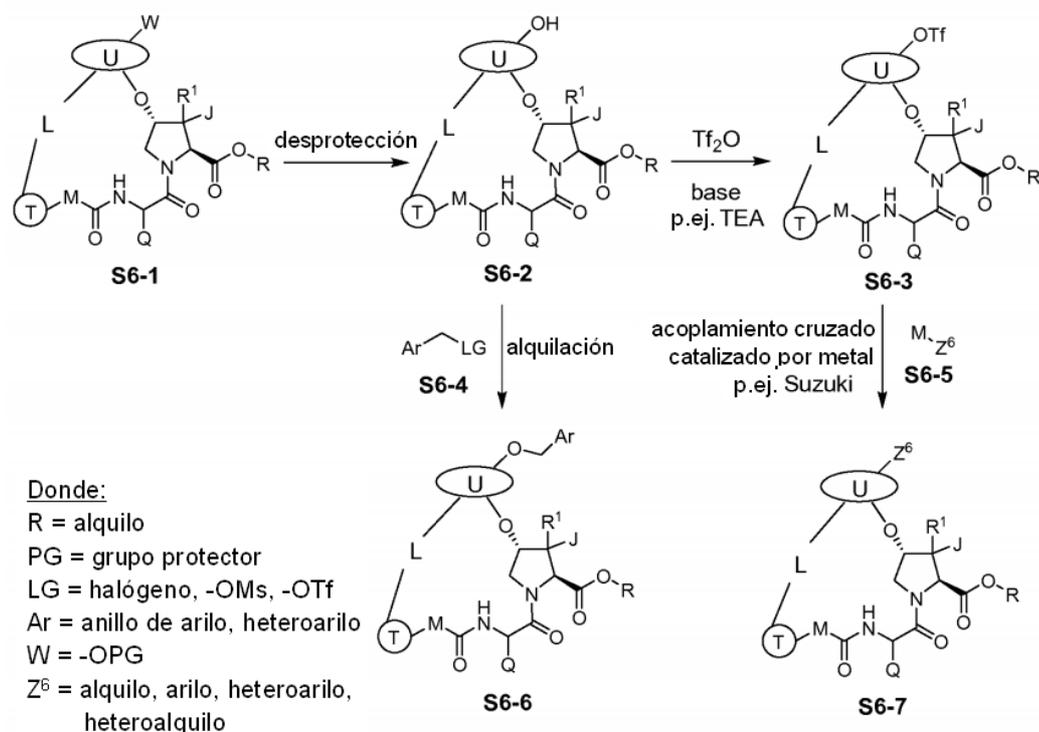
- 5 El Esquema 4 muestra una síntesis general de un compuesto intermedio **S4-5** en el que $\text{L}_F\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ es L, y U, W, R^1 , J, Q, Q y L son como se definen en el presente documento. En el esquema 4, el compuesto intermedio **S4-1** está protegido con un grupo protector tal como Boc. **S4-1** experimenta un acoplamiento cruzado catalizado con metal de transición (por ejemplo, acoplamiento de Sonogashira) con un compuesto intermedio **S4-2** para proporcionar el compuesto intermedio **S4-3**. El triple enlace del compuesto intermedio **S4-3** se reduce a un enlace sencillo por hidrogenación (por ejemplo, H_2 , cantidad catalítica de Pd al 10 %/C) para dar el compuesto intermedio **S4-4**. La desprotección de la Boc-amina seguido de acoplamiento en condiciones básicas (por ejemplo, trietilamina) proporciona el compuesto intermedio **S4-5**.
- 10

Esquema 5



El Esquema 5 muestra una síntesis general de un compuesto intermedio **S5-9** en el que $L_F\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ es L, y U, W, R^1 , J, Q, T y L son como se definen en el presente documento. En el esquema 5, el compuesto intermedio **S5-1** experimenta un acoplamiento cruzado catalizado con metal (tal como reacción de Sonogashira) con un compuesto intermedio **S5-2** para proporcionar el compuesto intermedio **S5-3**. El triple enlace del compuesto intermedio **S5-3** se reduce a un enlace sencillo en condiciones apropiadas tales como por hidrogenación (por ejemplo, usando H_2 sobre cantidad catalítica de Pd al 10 %/C) para dar el compuesto intermedio **S5-4**. La desprotección del alcohol para proporcionar **S5-5**, seguido de activación (por ejemplo, DSC en condiciones básicas, por ejemplo trietilamina) proporciona el compuesto intermedio **S5-6**. El acoplamiento de **S5-6** y **S5-7** en condiciones básicas proporciona **S5-8**. La desprotección de nitrógeno de la prolina (por ejemplo, HCl en dioxano cuando PG = Boc) seguido de una macrolactamación (por ejemplo, agente de acoplamiento tal como HATU en condiciones básicas) proporciona el compuesto intermedio **S5-9**.

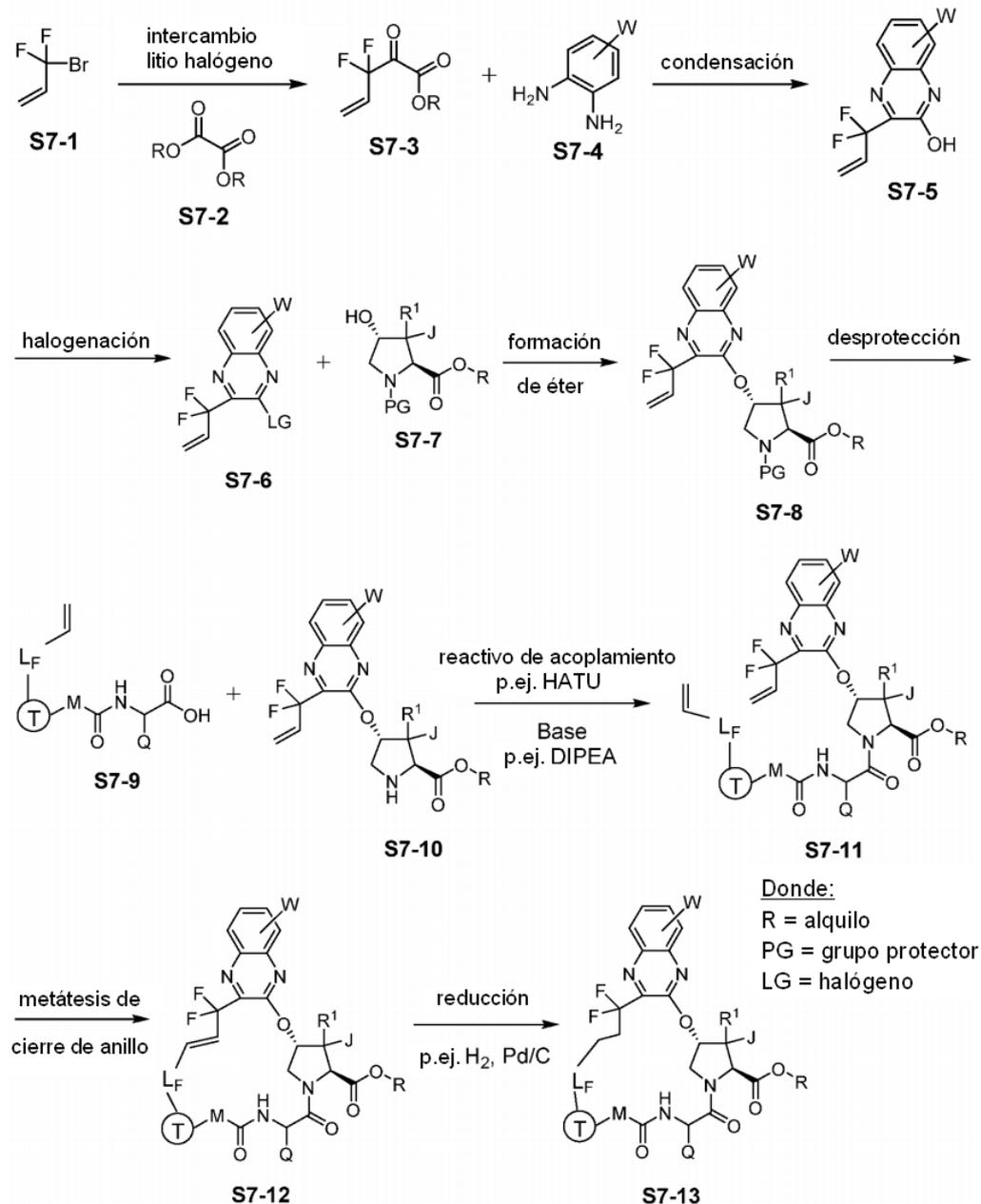
Esquema 6



El Esquema 6 muestra una síntesis general de los compuestos intermedios **S6-6** y **S6-7** en los que U, R¹, J, Q, M, T y L son como se definen en el presente documento. En el compuesto intermedio **S6-1** del esquema 6, W es OPG, en el que PG es un grupo protector. **S6-1** se desprotege primero para dar el compuesto intermedio **S6-2**. La alquilación del compuesto intermedio **S6-2** con un electrófilo apropiado tal como **S6-4** proporciona el compuesto intermedio **S6-6**. La reacción de **S6-2** con anhídrido trifílico proporciona **S6-3**, que a continuación experimenta acoplamiento cruzado catalizado por metal con un compañero de acoplamiento nucleófilo apropiado tal como **S6-5** (por ejemplo, reacción Sonogashira o Suzuki) para proporcionar el compuesto intermedio **S6-7**.

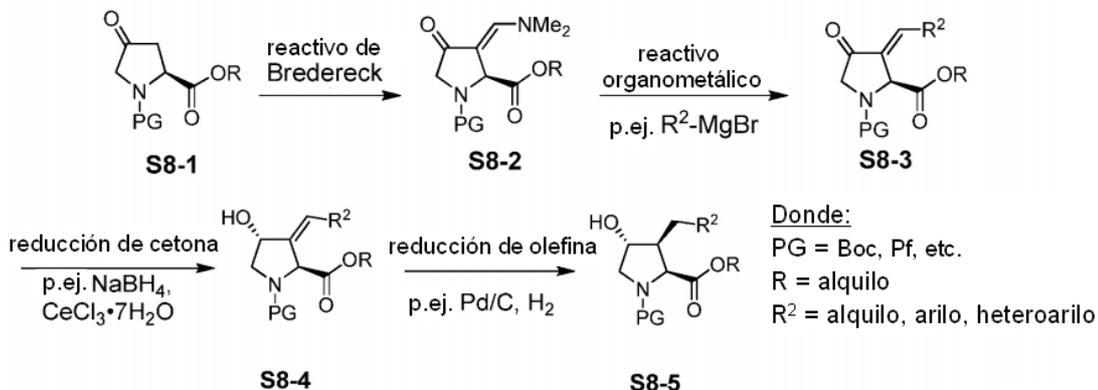
10

Esquema 7



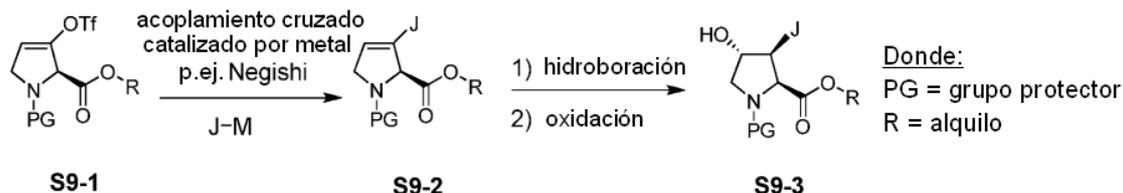
El Esquema 7 muestra una síntesis general del compuesto intermedio **S7-13** en el que $\text{L}_F\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_2$ es L, y W, R¹, J, Q, M, y T son como se definen en el presente documento. En **S7-13**, L es alquilo C₁-C₃. En el Esquema 7, el compuesto intermedio **S7-1** experimenta en primer lugar intercambio litio halógeno y a continuación se trata con el compuesto intermedio **S7-2** para generar el compuesto intermedio **S7-3**, que a continuación se condensa con el compuesto intermedio **S7-4** para proporcionar la quinoxalina intermedia **S7-5**. La halogenación de **S7-5** (por ejemplo, POCl₃) proporciona el compuesto intermedio **S7-6**. El compuesto intermedio **S7-6** se une a través de una formación de éter en el compuesto intermedio **S7-7** a través de una reacción de S_NAr (por ejemplo, Cs₂CO₃) para generar el compuesto intermedio **S7-8**. La desprotección del N-PG del compuesto intermedio **S7-8** proporciona **S7-10**. Una reacción de acoplamiento de enlace amida del compuesto intermedio **S7-9** y del compuesto intermedio **S7-10** (por ejemplo, EDC y HOBT, o HATU, NMM, DIPEA) proporciona el compuesto intermedio **S7-11**. La metátesis de cierre de anillo de **S7-11** genera el compuesto intermedio **S7-12**. La reducción del doble enlace (por ejemplo, hidrogenación con paladio sobre carbono) proporciona el compuesto intermedio **S7-13**.

Esquema 8



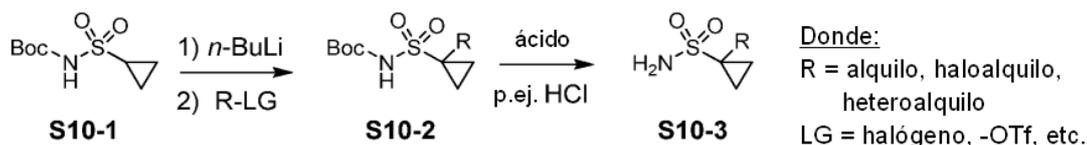
5 El Esquema 8 muestra una síntesis general del compuesto intermedio **S8-5** en el que una 4-oxo prolina **S8-1** apropiadamente protegida reacciona con el reactivo de Brederick para generar la enaminona **S8-2**. La adición de una especie organometálica proporciona la enona **S8-3**, que experimenta reducción al hidroxilo intermedio **S8-4** de una manera estereoselectiva (por ejemplo, reducción de Luche o reducción de CBS). La reducción de olefina posterior da el compuesto intermedio de hidroxil prolina 3-sustituida **S8-5**.

Esquema 9



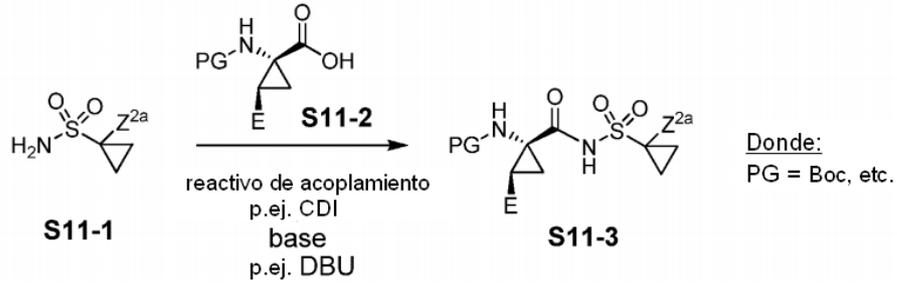
10 El Esquema 9 muestra una síntesis general del compuesto intermedio **S9-3** en el que un triflato de vinilo **S9-1** (preparado por ejemplo, con métodos en Kamenecka, T.M., *et al.*, Tetrahedron Letters, 2001, 8571) experimenta acoplamiento cruzado catalizado por metal (por ejemplo, acoplamiento de Negishi) para generar el compuesto intermedio **S9-2**. La hidrobioración y posterior oxidación del compuesto intermedio **S9-2** proporciona el compuesto intermedio **S9-3**.

Esquema 10



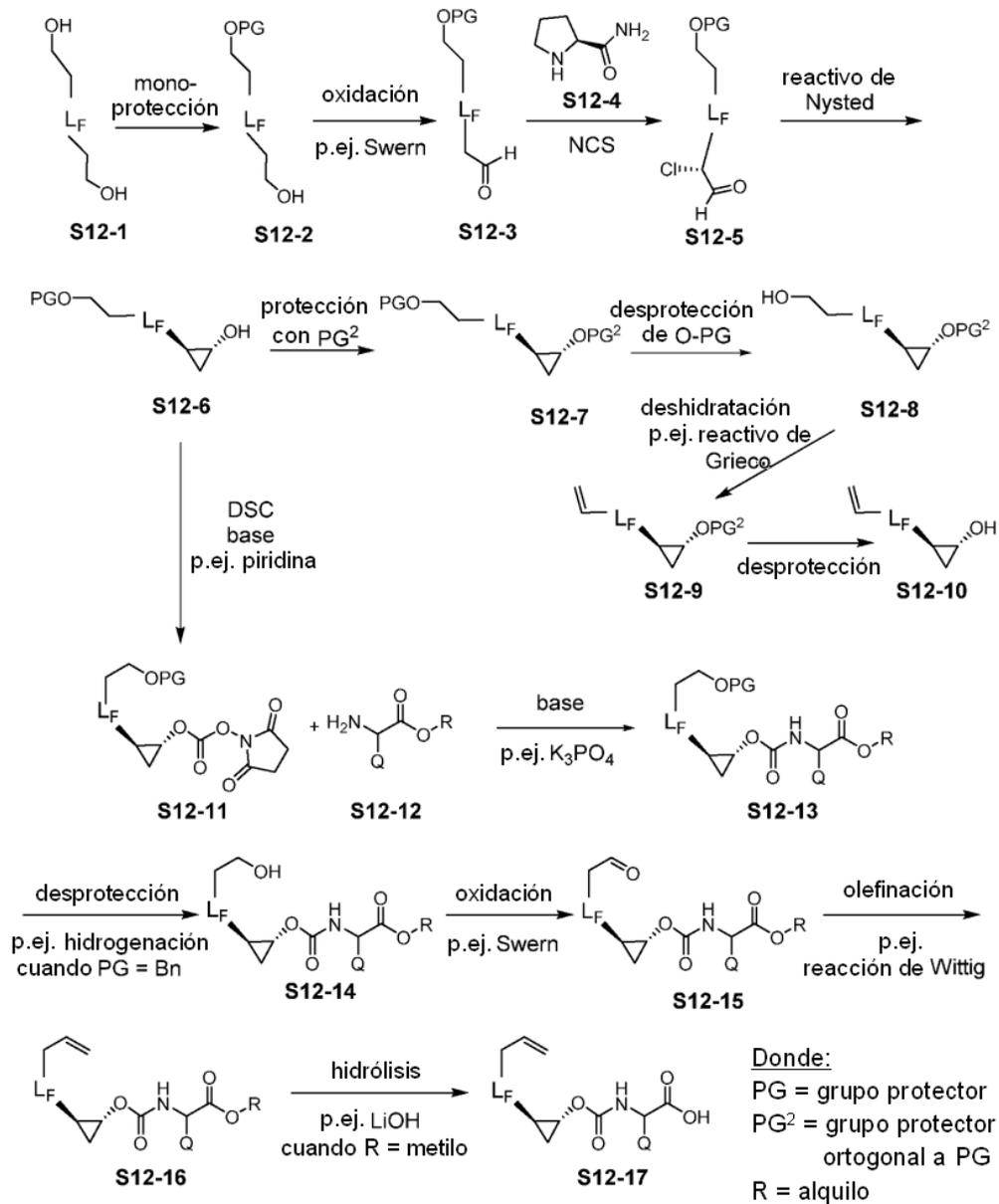
20 El Esquema 10 muestra una síntesis general del compuesto intermedio de sulfonamida sustituida **S10-3**. El ciclopropil-sulfonilcarbamato de *tert*-butilo **S10-1** se desprotona (por ejemplo, *n*-BuLi) y se hace reaccionar con un electrófilo (por ejemplo, haluro de alquilo) para dar el compuesto intermedio de sulfonamida sustituida protegida **S10-2**, que a continuación se desprotege (por ejemplo, HCl 4 N en dioxano) para proporcionar el compuesto intermedio **S10-3**.

Esquema 11



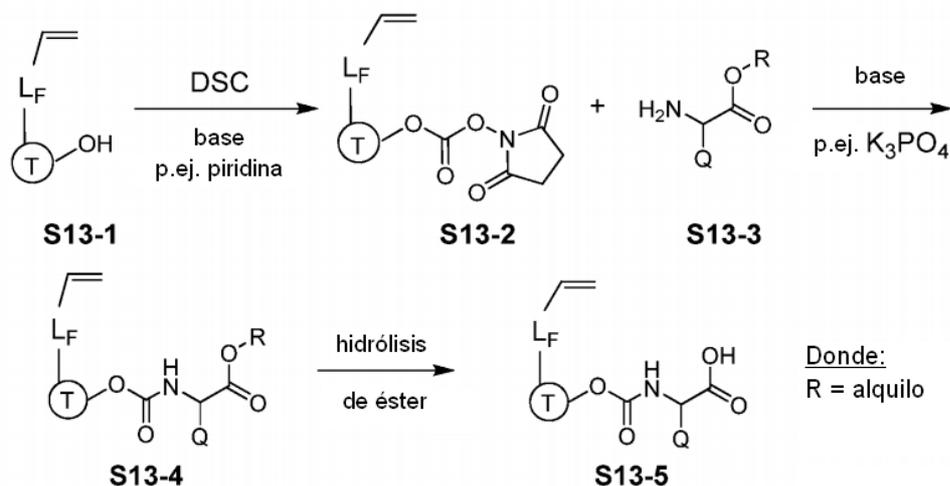
5 El Esquema 11 muestra una síntesis general de un compuesto intermedio **S11-3** en el que E es como se define en el presente documento. En el Esquema 11, una sulfonamida **S11-1** se acopla a un aminoácido protegido **S11-2** usando un agente de acoplamiento tal como CDI y una base tal como DBU.

Esquema 12



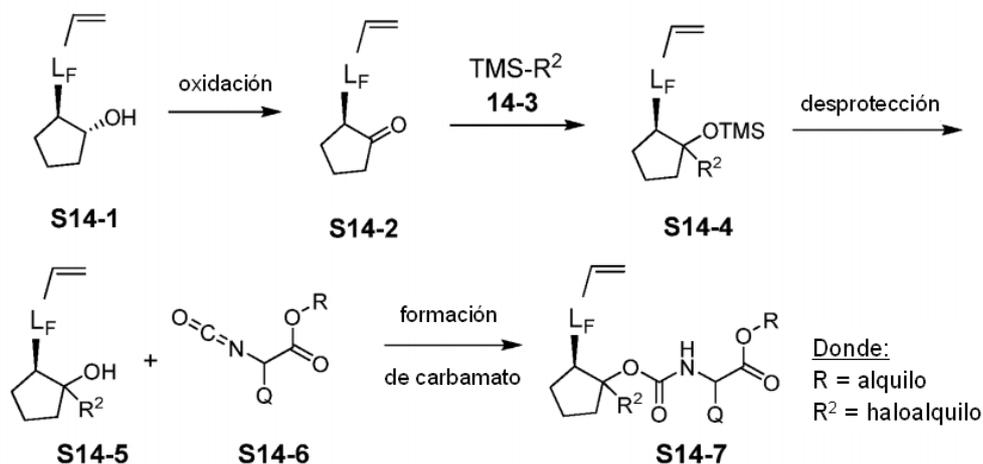
El Esquema 12 muestra una síntesis general de los compuestos intermedios **S12-10** y **S12-17**, en los que L_F es alquileo C_1-C_3 . En el Esquema 12, ambas Síntesis comienzan con la monoprotección del compuesto intermedio **S12-1** para producir **S12-2**, seguido de oxidación (por ejemplo, oxidación de Swern) para proporcionar el compuesto intermedio **S12-3**. La alfa cloración enantioselectiva (por ejemplo, organocatalizador **S12-4** y NCS) proporciona el cloroaldehído **S12-5**. La reacción de **S12-5** con un derivado de bis-cincimetano (por ejemplo, reactivo de Nysted) proporciona el ciclopropano intermedio **S12-6**. El compuesto intermedio **S12-6** se protege ortogonalmente para proporcionar el compuesto intermedio **S12-7**. La desprotección de -OPG de **S12-7** proporciona el compuesto intermedio **S12-8**, que posteriormente se deshidrata (por ejemplo, reactivo de Grieco) en el compuesto intermedio **S12-9** y por último O-PG² se retira para proporcionar el compuesto intermedio **S12-10**. Como alternativa, el compuesto intermedio **S12-6** se activa (por ejemplo, DSC y una base tal como piridina) para proporcionar el compuesto intermedio **S12-11** que se acopla al compuesto intermedio **S12-12** para proporcionar el carbamato intermedio **S12-13**. El compuesto intermedio **S12-13** se desprotege para dar el compuesto intermedio **S12-14**, que a continuación se oxida (por ejemplo, oxidación de Swern) para proporcionar el aldehído intermedio **S12-15**. La olefinación (por ejemplo, reacción de Wittig) del compuesto intermedio **S12-15** proporciona el compuesto intermedio **S12-16**. La hidrólisis del éster (por ejemplo, LiOH cuando R es metilo, TFA cuando R = *tert*-butilo) proporciona el compuesto intermedio **S12-17**.

Esquema 13



El Esquema 13 muestra una síntesis general del compuesto intermedio **S13-5** en el que Q y T son como se definen en el presente documento y L_F es alquileo C_1-C_3 . La activación del compuesto intermedio **S13-1** (por ejemplo, DSC) seguido de formación de carbamato entre el compuesto intermedio **S13-2** y el éster de aminoácido intermedio **S13-3** en condiciones básicas da el éster intermedio **S13-4**. La hidrólisis del éster (por ejemplo, LiOH cuando R = metilo o TFA cuando R = *tert*-butilo) proporciona el compuesto intermedio **S13-5**.

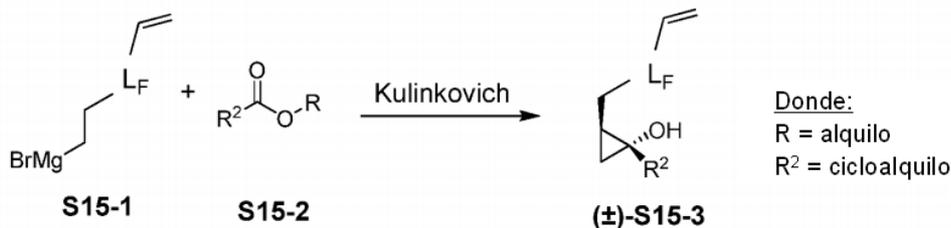
Esquema 14



El Esquema 14 muestra una síntesis general del compuesto intermedio **S14-7** en el que Q es como se define en el

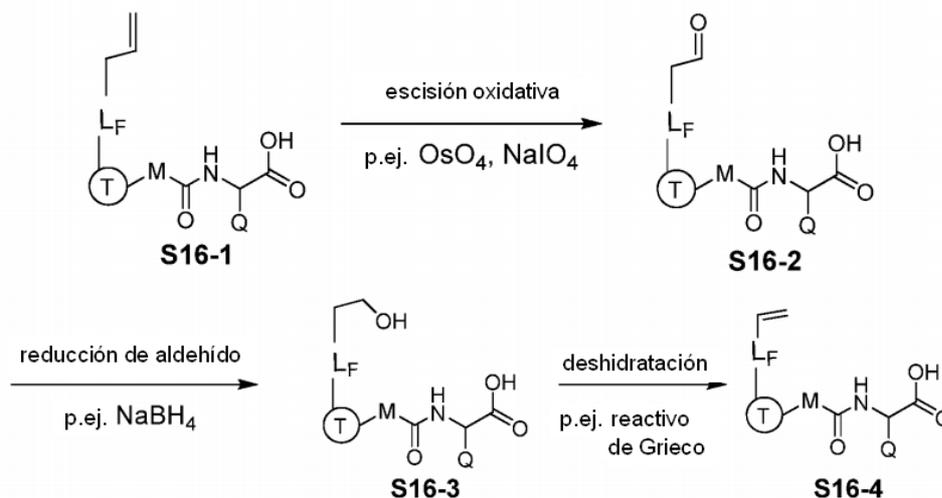
5 presente documento y L_F es alquileo C_1-C_3 . La oxidación del compuesto intermedio **S14-1** (por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin) produce la cetona **S14-2**. El tratamiento de **S14-2** con **S14-3** (por ejemplo, R^2 es $-CF_3$) en presencia de un reactivo adecuado (tal como CsF) proporciona el compuesto intermedio **S14-4**. La desprotección de **S14-4** (por ejemplo, TBAF) proporciona **S14-5**, que a continuación se añade a un isocianato **S14-6** para dar el compuesto intermedio **S14-7**.

Esquema 15



10 El Esquema 15 muestra una síntesis general de un compuesto intermedio (6)-**S15-3**, generado a partir de la reacción de Kulinkovich de un reactivo de Grignard **S15-1** y un éster **S15-2**, de acuerdo con procedimientos convencionales como se describe en Kulinkovich, O.G. y Kananovich, D.G., Eur. J. Org. Chem. 2007, 2007, 2121.

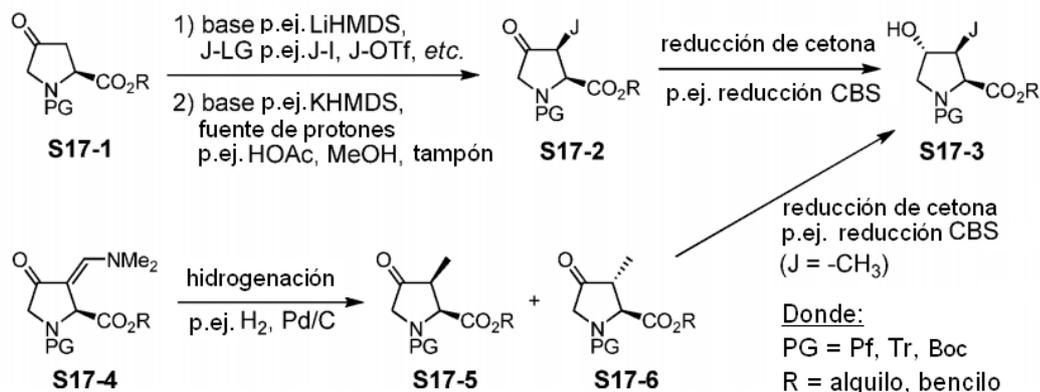
Esquema 16



15 El Esquema 16 muestra una síntesis general de un compuesto intermedio **S16-4** en el que Q, M, y T son como se definen en el presente documento y L_F es alquileo C_1-C_3 . En el Esquema 16, la olefina **S16-1** experimenta escisión oxidativa (por ejemplo, OsO_4 , $NaIO_4$) a aldehído **S16-2**, que a continuación se reduce al alcohol **S16-3** (por ejemplo, $NaBH_4$) y por último se deshidrata (por ejemplo, eliminación de Grieco) para proporcionar el compuesto intermedio **S16-4**.

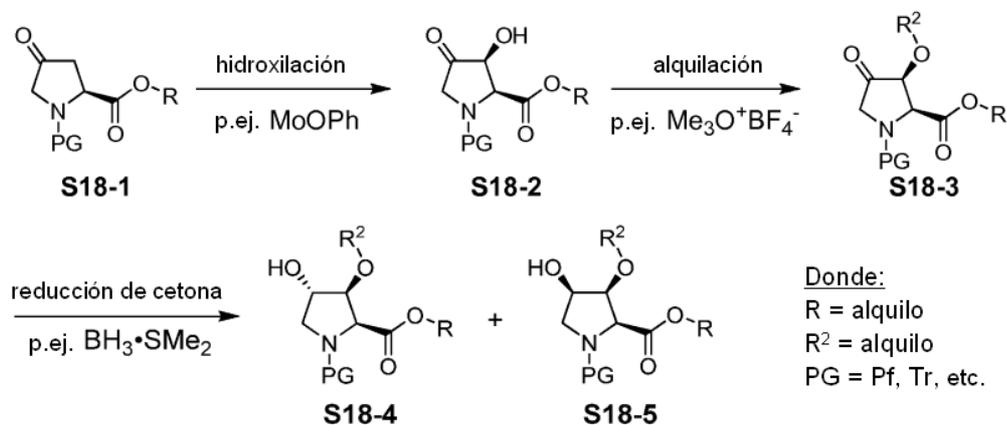
20

Esquema 17



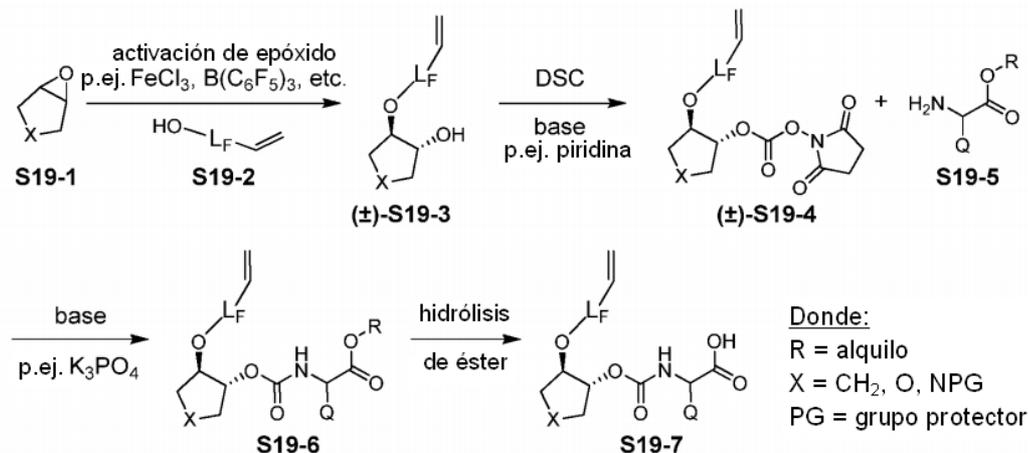
El Esquema 17 muestra dos estrategias de síntesis general para producir el compuesto intermedio **S17-3** en el que J es como se define en el presente documento. En el Esquema 17, una 4-oxo prolina apropiadamente protegida **S17-1** se desprotona y se alquila (por ejemplo, LiHMDS seguido de J-LG). Una segunda desprotonación con base seguido de reprotonación a baja temperatura genera el compuesto intermedio estereoenriquecido **S17-2**, basándose en un protocolo descrito (Blanco, M-J. e. al., J. Org. Chem. 1999, 64, 8786). La reducción de la cetona de una manera estereoselectiva (por ejemplo, reducción de CBS) proporciona el alcohol **S17-3**. Cuando J es metilo, el Esquema 17 muestra una síntesis general alternativa en la que el compuesto intermedio **S17-4** se hidrogena para generar una mezcla de **S17-5** y **S17-6**. La reducción de cetona de **S17-5** de una manera estereoselectiva (por ejemplo, reducción de CBS) proporciona el compuesto intermedio **S17-3**, en el que J es metilo.

Esquema 18



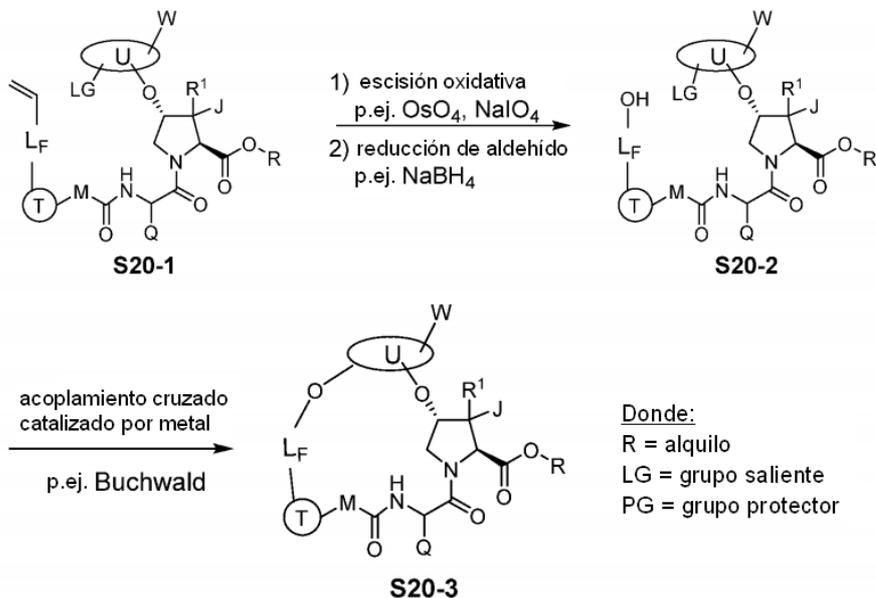
El Esquema 18 muestra una síntesis general de los compuestos intermedios **S18-4** y **S18-5**, en los que una 4-oxo prolina apropiadamente protegida **S18-1** se hidroxila de una manera estereoselectiva (por ejemplo, MoOPh) para proporcionar el compuesto intermedio **S18-2**, que posteriormente se hace reaccionar con un agente de alquilación (por ejemplo, tetrafluoroborato de trimetiloxonio) para proporcionar el compuesto intermedio **S18-3**. La reducción de la cetona (por ejemplo, complejo de BH₃•SMe₂) proporciona los compuestos intermedios **S18-4** y **S18-5**.

Esquema 19



5 El Esquema 19 muestra una síntesis general de un compuesto intermedio **S19-7** en el que Q es como se define en el presente documento y L_F es alquileo C₁-C₃. En el Esquema 19, un epóxido intermedio **S19-1** se convierte en el compuesto (\pm)-*trans* **S19-3**. La activación del alcohol intermedio (\pm)-**S19-3** (por ejemplo, DSC) produce carbonato (\pm)-**S19-4**, que se trata con el compuesto intermedio **S19-5** para proporcionar el carbamato intermedio **S19-6**. El compuesto intermedio **S19-6** a continuación experimenta hidrólisis de éster (por ejemplo, LiOH cuando R = metilo o TFA cuando R = *terc*-butilo) para proporcionar el compuesto intermedio **S19-7**.

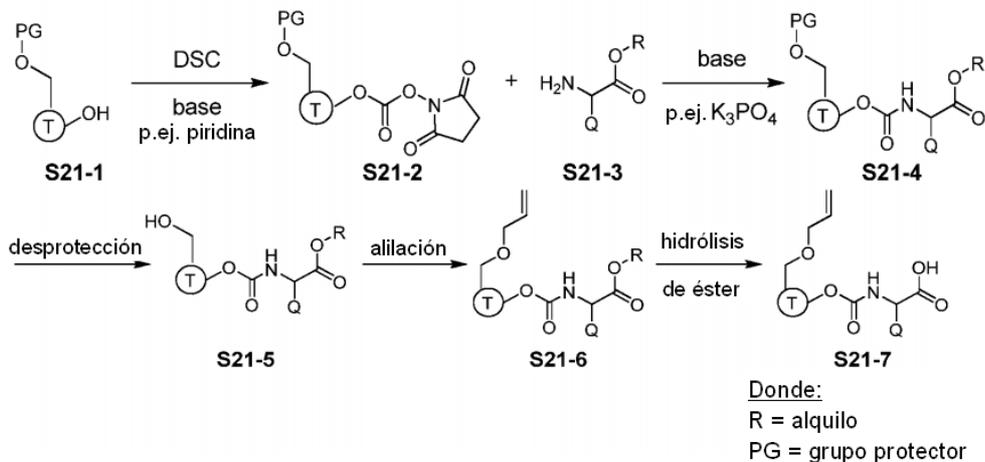
Esquema 20



10 El Esquema 20 muestra una síntesis general de un compuesto intermedio **S20-3** en el que L_F-O es F, y U, W, R¹, J, Q, M, T y L son como se definen en el presente documento. En el esquema 20, el compuesto intermedio **S20-1** experimenta en primer lugar escisión oxidativa de una olefina (por ejemplo, OsO₄, NaIO₄) y posterior reducción del aldehído resultante (por ejemplo, NaBH₄) para proporcionar el compuesto intermedio **S20-2**. El acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición proporciona el compuesto intermedio **S20-3**.

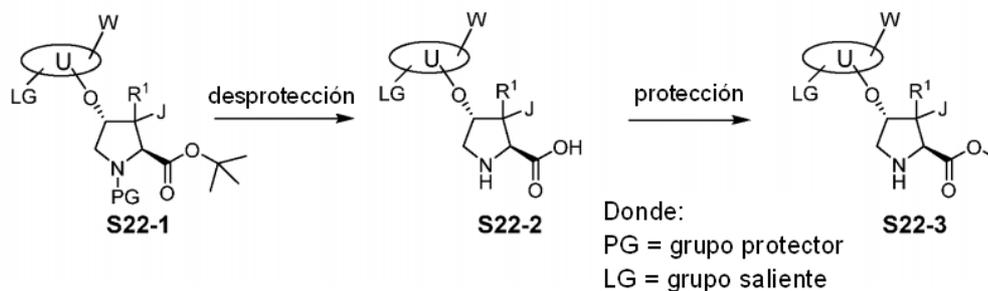
15

Esquema 21



El Esquema 21 muestra una síntesis general de un compuesto intermedio **S21-7** en el que Q y T son como se definen en el presente documento. En el Esquema 21, la activación del diol monoprotectado **S21-1** (por ejemplo, DSC) seguido de acoplamiento con el éster intermedio de amino **S21-3** proporciona el carbamato intermedio **S21-4**. El compuesto intermedio **S21-4** a continuación se desprotege para desenmascarar la funcionalidad de alcohol (compuesto intermedio **S21-5**) que a continuación se alila para proporcionar el compuesto intermedio **S21-6**. El compuesto intermedio **S21-6** a continuación experimenta hidrólisis de éster (por ejemplo, LiOH cuando R = metilo o TFA cuando R = *terc*-butilo) para proporcionar el compuesto intermedio **S21-7**.

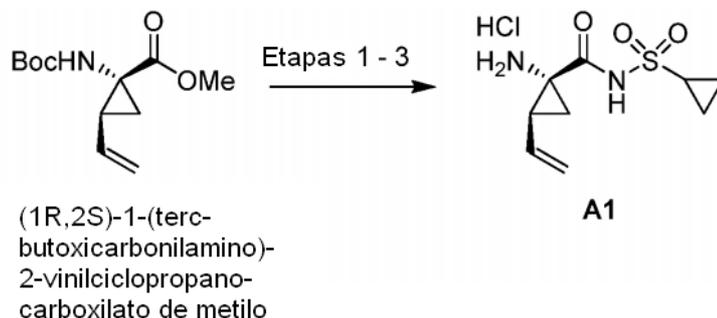
Esquema 22



El Esquema 22 muestra una síntesis general de un compuesto intermedio **S22-3** en el que U, W, R¹, J, y Q son como se definen en el presente documento. En el esquema 22, el compuesto intermedio **S22-1** se desprotege globalmente para proporcionar el compuesto intermedio de aminoácido **S22-2**. La funcionalidad de ácido del compuesto intermedio **S22-2** a continuación se convierte en un éster de ácido carboxílico inestable en base (por ejemplo, éster de metilo), el compuesto intermedio **S22-3**.

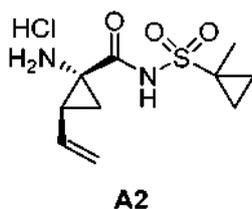
Preparación de los compuestos intermedios seleccionados

Preparación del compuesto intermedio **A1**



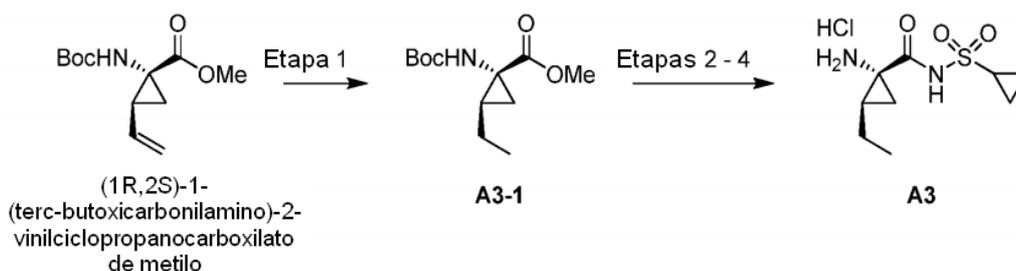
Etapas 1-3. Preparación del compuesto intermedio **A1**: el compuesto intermedio **A1** se preparó usando el procedimiento que se detalla en el Ejemplo 2.12 de la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2008/064066 (en lo sucesivo en el presente documento "WO '066") (p. 75-76) sustituyendo el (1R,2S)-1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropano-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con Beaulieu, P.L., *et al.*, J. Org. Chem. 2005, 70, 5869) para el (1R,2S)-1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropano-carboxilato de etilo.

Preparación del compuesto intermedio **A2**



El compuesto intermedio **A2** se preparó de manera similar al compuesto intermedio **A1**, sustituyendo la 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.2 del documento WO '066, p. 47) por ciclopropanosulfonamida.

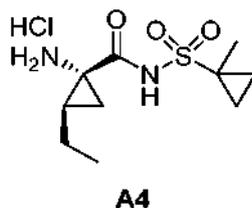
Preparación del compuesto intermedio **A3**



Etapas 1. Preparación de **A3-1**: el éster de ciclopropano **A3-1** se preparó a partir de (1R,2S)-1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropanocarboxilato de metilo (preparado de acuerdo con Beaulieu, P.L., *et al.*, J. Org. Chem. 2005, 70, 5869) usando el procedimiento que se detalla en el Ejemplo 26 de la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2009/005677 (en lo sucesivo en el presente documento "WO '677") (p. 176).

Etapas 2-4. Preparación del compuesto intermedio **A3**: el compuesto intermedio **A3** se preparó de manera similar al clorhidrato de (1R,2S)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropano-carboxamida del Ejemplo 2.12 del documento WO '066 (p. 75-76) sustituyendo **A3-1** por (1R,2S)-1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropano-carboxilato de etilo.

Preparación del compuesto intermedio **A4**



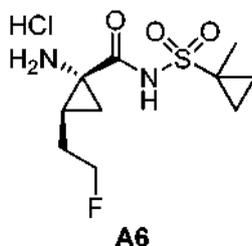
5 El compuesto intermedio **A4** se preparó de manera similar al compuesto intermedio **A3**, sustituyendo la 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.2 del documento WO '066, p. 47) por ciclopropanosulfonamida.

Preparación del compuesto intermedio **A5**



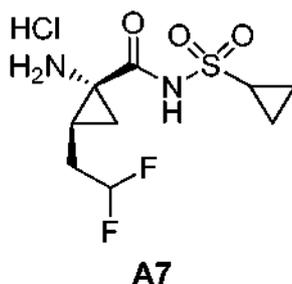
10 Etapas 1-3. Preparación del compuesto intermedio **A5**: el compuesto intermedio **A5** se preparó de manera similar al clorhidrato de (1R,2S)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonyl)-2-vinilciclopropano-carboxamida del Ejemplo 2.12 del documento WO '066 (p. 75-76) sustituyendo **A5-1** (preparado de acuerdo con el Ejemplo 104 del documento WO '677, p. 265) por (1R,2S)-1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo.

15 Preparación del compuesto intermedio **A6**



20 El compuesto intermedio **A6** se preparó de manera similar al compuesto intermedio **A5**, sustituyendo la 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.2 del documento WO '066, p. 47) por ciclopropanosulfonamida.

25 Preparación del compuesto intermedio **A7**



30 El compuesto intermedio **A7** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 97,1.6 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2009/274652 (en lo sucesivo en el presente documento "US '652"), p. 72-73.

Preparación del compuesto intermedio **A8**

- 5 Etapas 1-2, Preparación del compuesto intermedio **A8**: el compuesto intermedio **A8** se preparó de manera similar al clorhidrato de (1R,2S)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropano-carboxamida del Ejemplo 2.12 del documento WO '066 (p. 75-76) sustituyendo **A8-1** (preparado de acuerdo con el procedimiento que se detalla en el Ejemplo 97,1.4 del documento US '652, p. 72-3) por ácido (1R,2S)-1-(terc-butoxi-carbonilamino)-2-vinilciclopropanocarboxílico y sustituyendo la 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con el
- 10 Ejemplo 1.2 del documento WO '066, p. 47) por ciclopropanosulfonamida. **A8-1** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (s a, 1 H), 6,05 - 5,75 (m, 1 H), 5,38 (s a, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,52 (m, 9H), 1,42 (m, 1 H), 1,28 (m, 1 H), 0,85 (m, 2H).

Preparación del compuesto intermedio **A9**

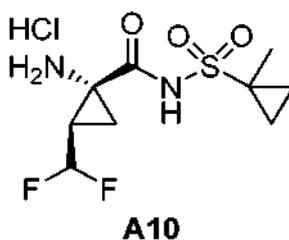
15



- 20 Etapa 1-2, Preparación del compuesto intermedio **A9**: el compuesto intermedio **A9** se preparó de manera similar al clorhidrato de (1R,2S)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropano-carboxamida del Ejemplo 2.12 del documento WO '066 (p. 75-76) incluyendo **A9-1** (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapas 1L-1O de la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2009/134987, p. 75-77) por ácido (1R,2S)-1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropanocarboxílico.

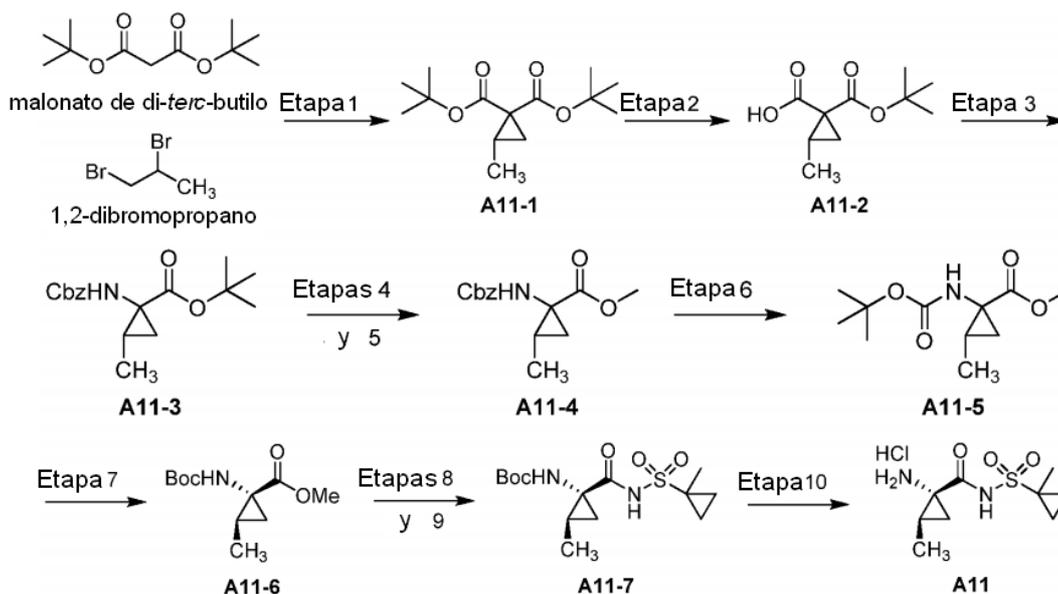
Preparación del compuesto intermedio **A10**

25



- 30 El compuesto intermedio **A10** se preparó de manera similar al compuesto intermedio **A9**, sustituyendo la 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.2 del documento WO '066, p. 47) por ciclopropanosulfonamida.

Preparación del compuesto intermedio **A11**



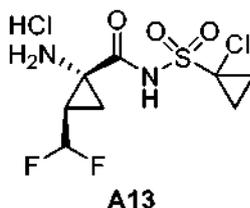
Etapa 1. Preparación de **A11-1**: A una solución de NaOH (46,2 g, 50 % p/p en agua) a ta se añadió BnEt₃NCl (10,5 g, 46 mmol), malonato de di-*tert*-butilo (10 g, 46 mmol) y 1,2-dibromopropano (14 g, 69,3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y se extrajo con DCM (3 X 100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (80 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración al vacío produjo **A11-1** que se usó posteriormente sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,83-1,62 (m, 1 H); 1,42 (s, 9H); 1,40 (s, 9H); 1,24-1,05 (m, 2H); 1,03-1,02 (d, 3H).

Etapa 2. Preparación de **A11-2**: A una mezcla de *t*-BuOK (175 g, 1,56 mol) en éter (1,2 l) a 0 °C se añadió agua (3,4 ml) seguido de la adición del diéster **A11-1** (91 g, 0,35 mol). La mezcla se agitó a ta durante tres días, a continuación se inactivó con agua con hielo. La fase acuosa se extrajo con éter (2 X 400 ml), se acidificó con ácido cítrico, y a continuación se extrajo con EA (3 X 400 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua (2 X 100 ml) y solución salina saturada (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío para producir **A11-2** que se usó posteriormente sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,60 (s, 1 H); 1,70-1,64 (s, 1 H); 1,37 (s, 9H); 1,19-1,13 (m, 1 H); 1,03-1,00 (m, 4H).

Etapa 3. Preparación de **A11-3**: A una mezcla **A11-2** (33,5 g, 0,17 mol) y trietilamina (70 ml) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió cloroformiato de etilo (22 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla a 0 °C se añadió azida sódica (54 g, 0,83 mol, 4,9 equiv.) en agua (100 ml), la mezcla se agitó durante 40 min. La mezcla se extrajo con EA (2 X 400 ml), se lavó con agua (100 ml) y solución salina saturada (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para producir un residuo que se recogió en tolueno (100 ml) y se trató con alcohol bencilico (50 ml). A continuación, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h, se enfrió a ta, se ajustó a pH 8 con bicarbonato sódico, y a continuación se extrajo con éter (3 X 200 ml). La fase acuosa se ajustó a continuación a pH 5 con HCl 1 N y se extrajo con EA (2 X 300 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua (100 ml) y solución salina saturada (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío para dar la amina **A11-3** protegida con CBZ (16 g) que se usa posteriormente sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (s, H); 7,28-7,15 (m, 5H); 4,97-5,03 (m, 2H); 1,33 (s, 9H); 1,33-1,17 (m, 2H); 1,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,90-1,00 (m, 1 H).

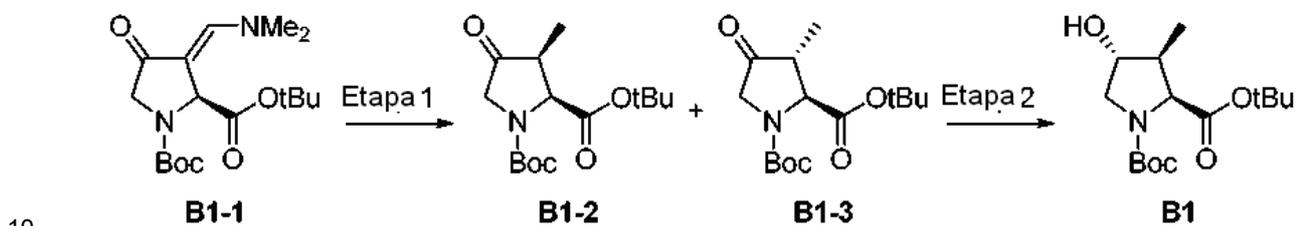
Etapas 4 y 5. Preparación de **A11-4**: A una solución de la amina **A11-3** protegida con CBZ (16 g, 52 mmol) en DCM (250 ml) se añadió gota a gota TFA (250 ml, 3,24 mol) a ta y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, se ajustó a pH 8~9 usando carbonato sódico acuoso y se lavó con éter (3 X 80 ml). La fase acuosa se ajustó a continuación a pH 5~6 usando HCl 1 N y se extrajo con EA (2 X 300 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua (80 ml) y solución salina saturada (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar 13 g en forma de un aceite de color ligeramente amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Este material (8,0 g, 32 mmol) se recogió en metanol (200 ml), se trató con cloruro de tionilo (15 ml) a 0 °C, a continuación se agitó a ta durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente de PE/EA a 10:1-5:1) para dar el éster de metilo **A11-4** (6 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,97 (s, 1 H); 7,37-7,26 (m, 5H); 4,99 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 1,48-1,45 (m, 1 H); 1,17-1,08 (m, 2H); 1,06-1,04 (d, 3H).

Etapa 6. Preparación de **A11-5**: la carboxamida protegida con Cbz **A11-4** (36 g, 0,15 mol), Boc₂O (40 g, 0,18 mol) y Pd/C (3,6 g, 10 % p/p) se combinaron en metanol en atmósfera de H₂ y se agitó a 32 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador, se añadieron Boc₂O (40 g, 0,18 mol) y Pd/C (3,6 g, 10 % p/p) adicionales y la reacción se colocó en una atmósfera de H₂ con agitación a ta durante un fin de semana. La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente de PE/EA a 20:1-10:1) para producir la amina protegida con Boc



El compuesto intermedio **A13** se preparó de manera similar al compuesto intermedio **A12**, sustituyendo la 1-clorociclopropano-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con Li, J, *et al.*, Synlett, 2006, 5, pp. 725-728) por la 1-clorociclopropano-1-sulfonamida en la Etapa 1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 6,03 (td, J_{H-F} = 54,8 Hz, J = 6 Hz, 1 H); 2,32-2,18 (m, 1 H); 2,06-1,92 (m, 2H); 1,80-1,68 (m, 2+1 H); 1,56-1,44 (m, 1 H); 1,44-1,37 (m, 1 H).

Preparación del compuesto intermedio **B1**

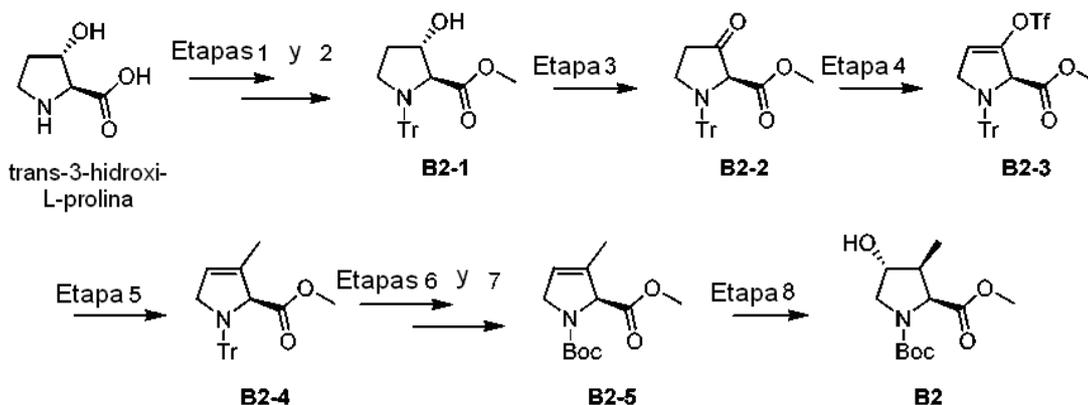


10

Etapas 1 y 2. Preparación del compuesto intermedio **B1**: La enaminona **B1-1** (4,0 g, 11,8 mmol, preparada de acuerdo con Camplo, M., *et al.*, Tetrahedron 2005, 61, 3725) se disolvió en acetona (120 ml) y el recipiente de reacción se purgó con Ar. Se añadió Pd/C (al 10 % en peso de Pd, 820 mg) en una sola porción y el recipiente de reacción se purgó dos veces con H₂. La reacción se agitó bajo 1 atmósfera de H₂ a ta durante 15 h y a continuación se filtró a través de una capa de Celite con acetona. El filtrado se concentró y se filtró a través de un lecho de gel de sílice con un 30 % de EtOAc en hexanos para proporcionar una mezcla a ~2:1 de las cetonas **B1-2** y **B1-3** (3,48 g) en forma de un sólido de color blanco. Esta mezcla (3,37 g, 11,3 mmol) se disolvió en THF (100 ml) en atmósfera de Ar. Una solución 1 M de (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina en tolueno (11,3 ml, 11,3 mmol) se añadió en una sola porción y la solución resultante se enfrió a - 78 °C. A continuación se añadió una solución 1 M de BH₃·SMe₂ en CH₂Cl₂ (11,3 ml) gota a gota durante 5 min. La solución resultante se agitó durante 20 min y se retiró del baño de refrigeración. Después de un periodo adicional de 15 min, la reacción se puso en un baño de agua a temperatura ambiente. Después de un periodo adicional de 7 min, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de MeOH (20 ml). Después de agitar un periodo adicional de 2,5 h, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc (300 ml), y se lavó con HCl 0,2 M (200 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica combinada se filtró para retirar los sólidos, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ y se concentró sobre 20 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 25 a un 40 % de EtOAc en hexanos) proporcionó la separación parcial del compuesto intermedio **B1** de otros productos diastereoméricos. Las fracciones mixtas se combinaron y se concentraron sobre 9 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto intermedio **B1** contaminado con componentes diastereoméricos secundarios en forma de un sólido de color blanco (1,96 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, rotámeros observados) δ 4,25 - 4,15 (m, 1 H), 4,13 - 4,04 (m, 1 H), 3,91 - 3,79 (m, 1 H), 3,28 - 3,09 (m, 1 H), 2,41 - 2,23 (m, 1 H), 2,04 (s a, 1 H), 1,51 - 1,39 (m, 18H), 1,09 - 1,01 (m, 3H).

35

Preparación del compuesto intermedio **B2**



Etapas 1 y 2. Preparación de **B2-1**: *trans*-3-hidroxi-L-prolina (571 mg, 4,35 mmol, Chem-Impex International, Inc.) se suspendió en MeOH y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (1,6 ml, 22 mmol) durante 5 min y la solución se calentó a ta. Después de agitar durante 24 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el éster de metilo, que se usó sin purificación adicional. El éster en bruto se suspendió en DCM (22 ml) y se trató con TEA (1,3 ml, 9,57 mmol). La mezcla agitada se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de tritilo (1,21 g, 4,35 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción llegara gradualmente a ta durante una noche, y a continuación se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 25 % a un 50 % de EtOAc/Hex para proporcionar alcohol **B2-1** (1,27 g).

Etapa 3. Preparación de **B2-2**: Alcohol **B2-1** (1,23 g, 3,18 mmol) y 2 g 4 A MS se suspendieron en DCM (16 ml) y se trató con NMO (560 mg, 4,78 mmol) y TPAP (76 mg, 0,218 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se filtró sobre un lecho corto de sílice y se eluyó con un 50 % de EtOAc/Hex. El filtrado se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 30 % de EtOAc/Hex para proporcionar la cetona **B2-2** (0,99 g).

Etapa 4. Preparación de **B2-3**: LiHMDS (1,0 M en THF, 5,8 ml, 5,8 mmol) se añadió a THF (22 ml) y la solución agitada se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución a ta de cetona **B2-2** (2,14 g, 5,55 mmol) en THF (6 ml) gota a gota con una cánula durante 5 min. El matraz que había contenido la **B2-2** se aclaró a continuación con THF (4 ml) y el aclarado se añadió gota a gota con una cánula a la mezcla de reacción. Después de 35 min, se añadió *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) (2,40 g, 6,11 mmol) en THF (6 ml) a la mezcla de reacción gota a gota mediante una jeringa durante 5 min. Después de otra 1 h, la mezcla de reacción se calentó a ta. Después de un periodo adicional de 30 min, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de H₂O y se diluyó con Et₂O. La solución orgánica se lavó con un 10 % de NaOH y se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se cargó sobre una columna de sílice que se había equilibrado previamente con un 1 % de TEA/Hex. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 15 % de EtOAc/Hex dopado con un 1 % de TEA) para proporcionar el triflato de enol **B2-3** (1,89 g).

Etapa 5. Preparación de **B2-4**: El triflato de enol **B2-3** (957 mg, 1,85 mmol) se disolvió en THF (9 ml) y se trató con Pd(PPh₃)₄ (107 mg, 0,0925 mmol) y dimetil cinc (2,0 M en PhMe, 1,9 ml, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h, a continuación se añadió más dimetil cinc (2,0 M en PhMe, 1,9 ml, 3,7 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 15 min. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con Et₂O. La solución orgánica se lavó con un 10 % de NaOH dos veces, a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo de **B2-4** en bruto se usó sin purificación adicional.

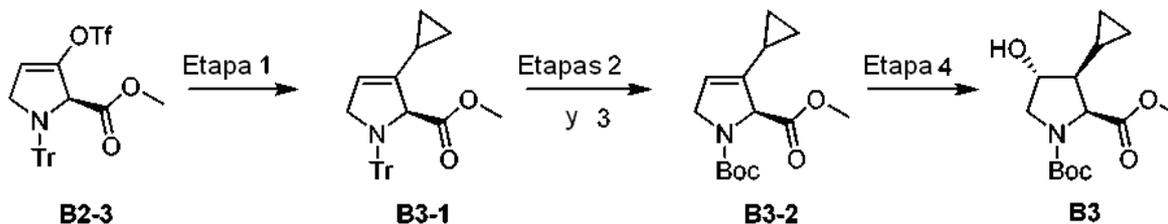
Etapas 6 y 7. Preparación de **B2-5**: El compuesto **B2-4** (1,85 mmol teórico) se disolvió en 1:1 de MeOH/DCM (20 ml) y se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 2 ml, 8,0 mmol). Después de agitar durante 2 h a ta, la mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se usó sin purificación adicional. El producto en bruto de clorhidrato de amina se trató con Boc₂O (2,02 g, 9,25 mmol), DCM (18 ml), MeOH (1,8 ml) y TEA (0,52 ml, 3,7 mmol). Después de agitar durante 2 h a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con un 10 % de HCl, NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 40 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el carbamato **B2-5** (331 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₂H₂₀NO₄: 242,14; encontrado: 243,26.

Etapa 8. Preparación del compuesto intermedio **B2**: El carbamato **B2-5** (345 mg, 1,43 mmol) se disolvió en THF (7 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió el complejo de BH₃·SMe₂ (2,0 M en THF, 0,79 ml, 1,58 mmol) gota a gota y se permitió que la mezcla de reacción llegara a ta gradualmente. Después de 15 h, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de H₂O (añadida hasta cesar el burbujeo), a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadieron peróxido de hidrógeno (30 % en p/p en H₂O, 0,73 ml, 7,2 mmol) y NaOH (2,0 M en H₂O, 0,86 ml, 1,72 mmol) en sucesión rápida y la mezcla agitada se calentó a 50 °C durante 35 min. A continuación, la mezcla se diluyó con Et₂O y se lavó sucesivamente con H₂O, NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina saturada, a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto intermedio **B2** se

usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₂H₂₂NO₅: 260,15; encontrado: 259,99.

Preparación del compuesto intermedio B3

5



Etapa 1. Preparación de **B3-1**: El triflato de enol **B2-3** (91 mg, 0,176 mmol) se disolvió en THF (1,7 ml) y se trató con bromuro de ciclopropil cinc (0,5 M en THF, 1,7 ml, 0,85 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,018 mmol). La mezcla de reacción agitada se calentó a 50 °C durante 2 h y a continuación se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina saturada, a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 20 % de EtOAc/Hex) para proporcionar ciclopropano **B3-1** (43 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-Tr+H]⁺ calc. para C₉H₁₄NO₂: 168,10; encontrado: 168,04.

10

15

Etapas 2 y 3. Preparación de **B3-2**: Se disolvió vinil ciclopropano **B3-1** (43 mg, 0,11 mmol) en 1:1 de MeOH/DCM (10 ml) y se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 1 ml, 4,0 mmol). Después de agitar durante 1,5 h a ta, la mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se usó sin purificación adicional. El producto en bruto de la etapa 2 se trató con Boc₂O (229 mg, 1,05 mmol), DMAP (13 mg, 0,105 mmol), DCM (5 ml) y TEA (0,293 ml, 2,10 mmol). Después de agitar durante 5 h a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con un 10 % de HCl, NaHCO₃ acuoso saturado dos veces y solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 30 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el carbamato **B3-2** (20 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-(*t*-Bu)+H]⁺ calc. para C₁₀H₁₄NO₄: 212,09; encontrado: 211,91.

20

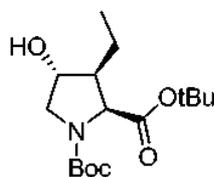
25

Etapa 4. Preparación del compuesto intermedio **B3**: El carbamato **B3-2** (152 mg, 0,569 mmol) se disolvió en THF (5,7 ml) y se enfrió a 0 °C. El complejo de BH₃•SMe₂ (2,0 M en THF, 0,31 ml, 0,63 mmol) se añadió gota a gota y se permitió que la mezcla de reacción llegara a ta gradualmente. Después de 20 h, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de H₂O (añadida hasta que cesa el burbujeo), a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadieron peróxido de hidrógeno (30 % en p/p en H₂O, 0,29 ml, 2,85 mmol) y NaOH (2,0 M en H₂O, 0,43 ml, 0,86 mmol) en sucesión rápida y la mezcla agitada se calentó a 50 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se diluyó con Et₂O y se lavó sucesivamente con H₂O, NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina saturada, a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto intermedio **B3** se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-(*t*-Bu)+H]⁺ calc. para C₁₀H₁₆NO₅: 230,10; encontrado: 230,03.

30

Preparación del compuesto intermedio B4

35



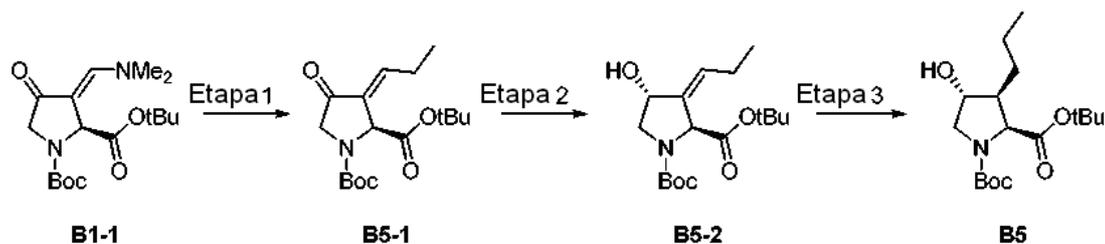
(2S,3S,4R)-3-etil-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

B4

El compuesto intermedio **B4** ((2S,3S,4R)-3-etil-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo) se preparó de acuerdo con Camplo, M., *et al.*, Tetrahedron 2005, 61, 3725.

40

Preparación del compuesto intermedio B5

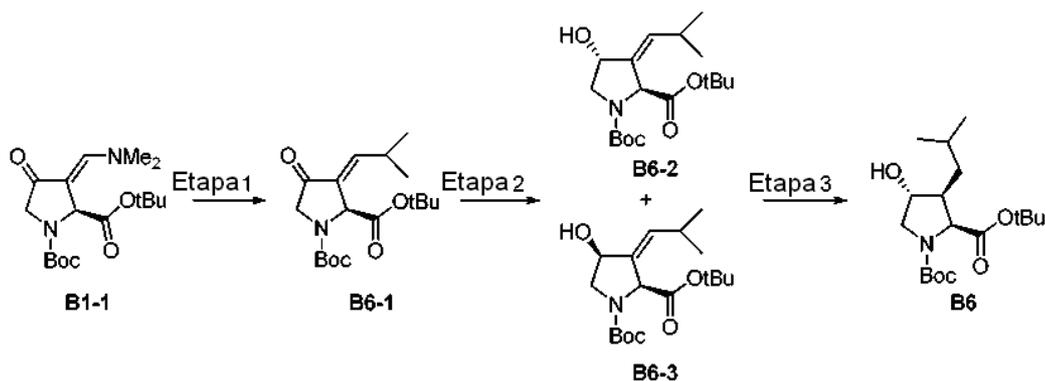


Etapa 1. Preparación de la enona **B5-2**: A una solución de **B1-1** en tetrahidrofurano (7,35 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico, 1,47 ml, 4,41 mmol) mediante una jeringa a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de argón. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante 30 min momento en el que la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml dos veces), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto intermedio **B5-1** (308,8 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₈NO₅: 326,2; encontrado: 326,2.

Etapa 2. Preparación de **B5-2**: A una solución de la enona **B5-1** (308 mg, 0,95 mmol) en metanol (4,7 ml) se añadió heptahidrato de cloruro de cerio(III) (566 mg, 1,52 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se añadió borohidruro sódico (57,7 mg, 1,52 mmol) en forma de un sólido. Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml dos veces), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el alcohol alílico **B5-2** (319,3 mg) en forma de un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₉NO₅: 328,2; encontrado: 328,2.

Etapa 3. Preparación del compuesto intermedio **B5**: A una solución del alcohol **B5-2** (319 mg, 0,98 mmol) en etanol (4,9 ml) se añadió Pd/C (10 %, 103,9 mg, 0,097 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. La atmósfera se reemplazó por hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a ta. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de una capa de Celite con lavados con acetato de etilo (10 ml tres veces). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **B5** (188 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₃₂NO₅: 330,2; encontrado: 330,3.

Preparación del compuesto intermedio **B6**



Etapa 1. Preparación de **B6-1**: Una solución de bromuro de isopropilmagnesio (2,9 M en MeTHF, 3,2 ml, 9,3 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada de **B1-1** (1,02 g, 3,00 mmol) en 60 ml de éter a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó inactiva con NH₄Cl acuoso sat. y se extrajo tres veces con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso sat. y solución salina saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (un 0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **B6-1** (743 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1 H), 5,14 y 5,06 (rotámeros, d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,96 (m, 2H), 2,91 (m, 1 H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,04 (d, J = 8,8 Hz, 6H).

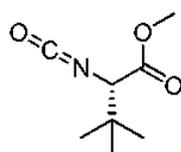
Etapa 2. Preparación de **B6-2** y **B6-3**: CeCl₃·7H₂O (1,32 g, 3,50 mmol) se añadió a una solución de **B6-1** (740 mg, 2,18 mmol) en 47 ml de metanol a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de enfriar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió borohidruro sódico (127 mg, 3,34 mmol) lentamente en porciones. Después de dos horas, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C. Después de quince minutos, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl

aceite incoloro.

Etapa 2. Preparación de **B8-2**. Se añadió KHMDS (0,4 ml, 0,4 mmol, 1 M en THF) a una solución fría de (-78 °C) **B8-1** (140 mg, 0,33 mmol) en THF/DMPU (1,5 ml/0,75 ml). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1,5 h. A continuación se añadió HOAc (0,1 ml). La mezcla de reacción se cargó con NH₄Cl acuoso saturado (1 ml) y EtOAc (15 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Ambas fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O y solución salina saturada, y se secaron sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar la cetona **B8-2** (120 mg) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3. Preparación del compuesto intermedio **B8**. A un matraz lavado abundantemente con nitrógeno, secado en horno se añadió BH₃·THF (0,28 ml, 0,28 mmol,) seguido de (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (0,012 ml, 0,03 mmol, 1,0 M en tolueno). Una solución de **B8-2** (120 mg, 0,28 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 60 min, y a continuación se inactivo mediante la adición de HCl acuoso 1,0 M (0,2 ml). Se añadió EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. y solución salina saturada, y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto intermedio **B8** (100 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M]⁺ calc. para C₂₇H₂₄N₂O₃: 424,49; encontrado: 424,77.

Preparación del compuesto intermedio **C1**

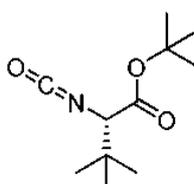


3-metil-N-(oxometil)-L-
valinato de metilo

C1

El 3-metil-N-(oxometil)-L-valinato de metilo (compuesto intermedio **C1**) se preparó de acuerdo con la Etapa 3 del compuesto intermedio B1 de la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2010/11566 (en lo sucesivo en el presente documento "WO'566"), p 14.

Preparación del compuesto intermedio **C2**

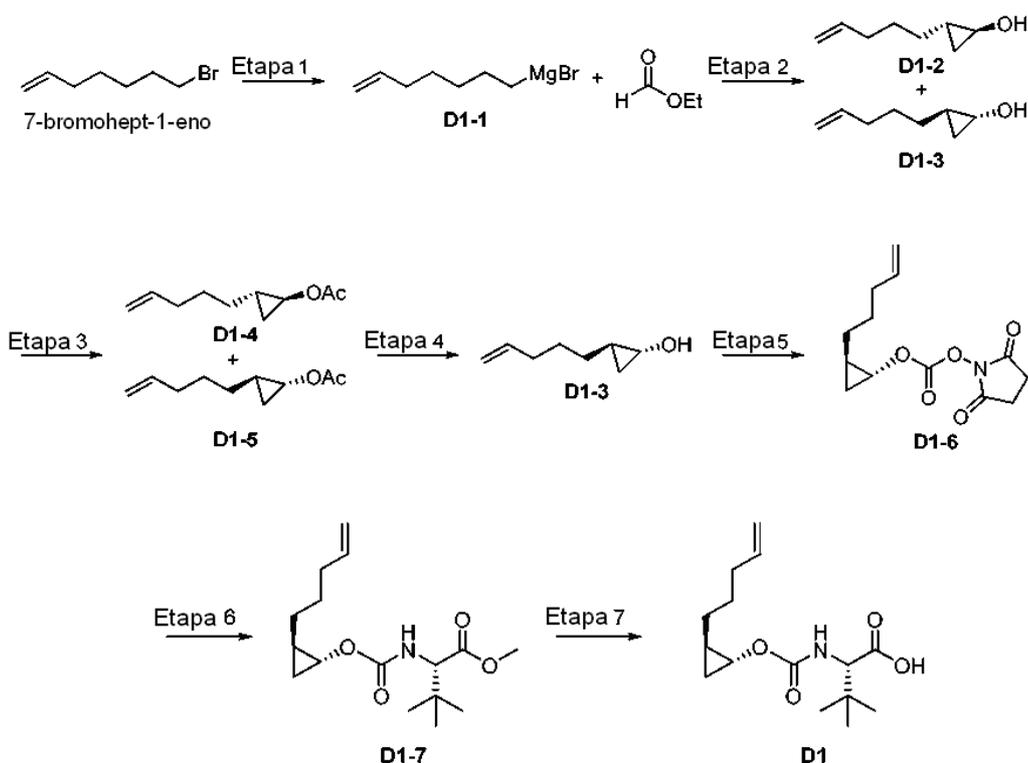


3-metil-N-(oxometil)-L-
valinato de terc-butilo

C2

El compuesto intermedio **C2** (3-metil-N-(oxometil)-L-valinato de terc-butilo) se preparó de una manera similar al compuesto intermedio **C1**, sustituyendo el 3-metil-L-valinato de terc-butilo (Bachem AG) por 3-metil-L-valinato de metilo en la Etapa 3 del compuesto intermedio B1 del documento WO'566, p14.

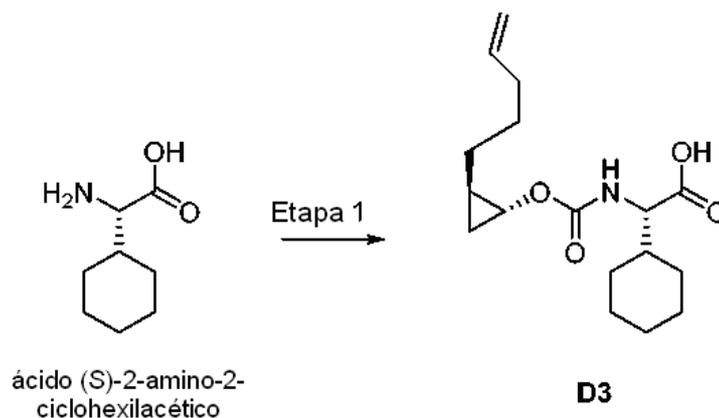
Preparación del compuesto intermedio **D1**



Etapas 1 y 2. Preparación de la mezcla de *trans*-ciclopropanol **D1-2** y **D1-3**: se introdujo THF (1000 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas que contenía Mg (32,2 g, 1,34 mol). Una solución de 7-bromohept-1-eno (216 g, 1,22 mol) en THF (600 ml) se introdujo a un embudo de adición. Un cristal de yodo y 20 ml de solución de 7-bromohept-1-eno se añadieron a la reacción. La solución se calentó a reflujo, y el resto de la solución de 7-bromohept-1-eno se añadió gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante un periodo adicional de 2 h y a continuación se permitió que se enfriara a *ta* para producir una solución de reactivo de Grignard **D1-1**, que a continuación se añadió gota a gota a una solución de formiato de etilo (30 g, 0,41 mol) y $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (115,2 g, 0,41 mol) en THF (1200 ml) a *ta*. Después de agitar durante una noche, la mezcla se vertió en 1600 ml de un 10 % de H_2SO_4 acuoso y se extrajo con MTBE (1500 ml tres veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 31,0 g de una mezcla de los alcoholes de *trans*-ciclopropilo **D1-2** y **D1-3** en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3): δ 5,77-5,70 (m, 1 H), 4,96-4,86 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 1 H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,75 (s a, 1 H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 1 H), 1,06-1,01 (m, 1 H), 0,89-0,82 (m, 1 H), 0,63-0,59 (m, 1 H), 0,24 (c, $J = 6,0$ Hz, 1 H).

Etapa 3. Preparación de la mezcla de acetato de ciclopropilo **D1-4** y **D1-5**: A un matraz de fondo redondo de 1000 ml se añadió la mezcla de alcohol de *trans*-ciclopropilo **D1-2** y **D1-3** (60,3 g, 0,48 mol), 700 ml de DCM y TEA (62,9 g, 0,62 mol) antes de enfriar la solución en un baño de acetona/hielo a una temperatura interna < 5 °C. Se añadió cloruro de acetilo (41,3 g, 0,53 mol) gota a gota a la solución durante un periodo de 30 min árabe que se mantenía una temperatura interna < 10 °C. La suspensión resultante se calentó a *ta* y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 350 ml de agua. La mezcla bifásica se transfirió a un embudo de decantación y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con 480 ml de HCl 2 N acuoso y a continuación con 500 ml de NaHCO_3 acuoso sat. antes de secar sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar una mezcla **D1-4** y **D1-5** (56,3 g) en forma de un aceite de color amarillo. Información de TLC (PE/EtOAc = 5/1) f_R (material de partida) = 0,4; f_R (producto) = 0,8.

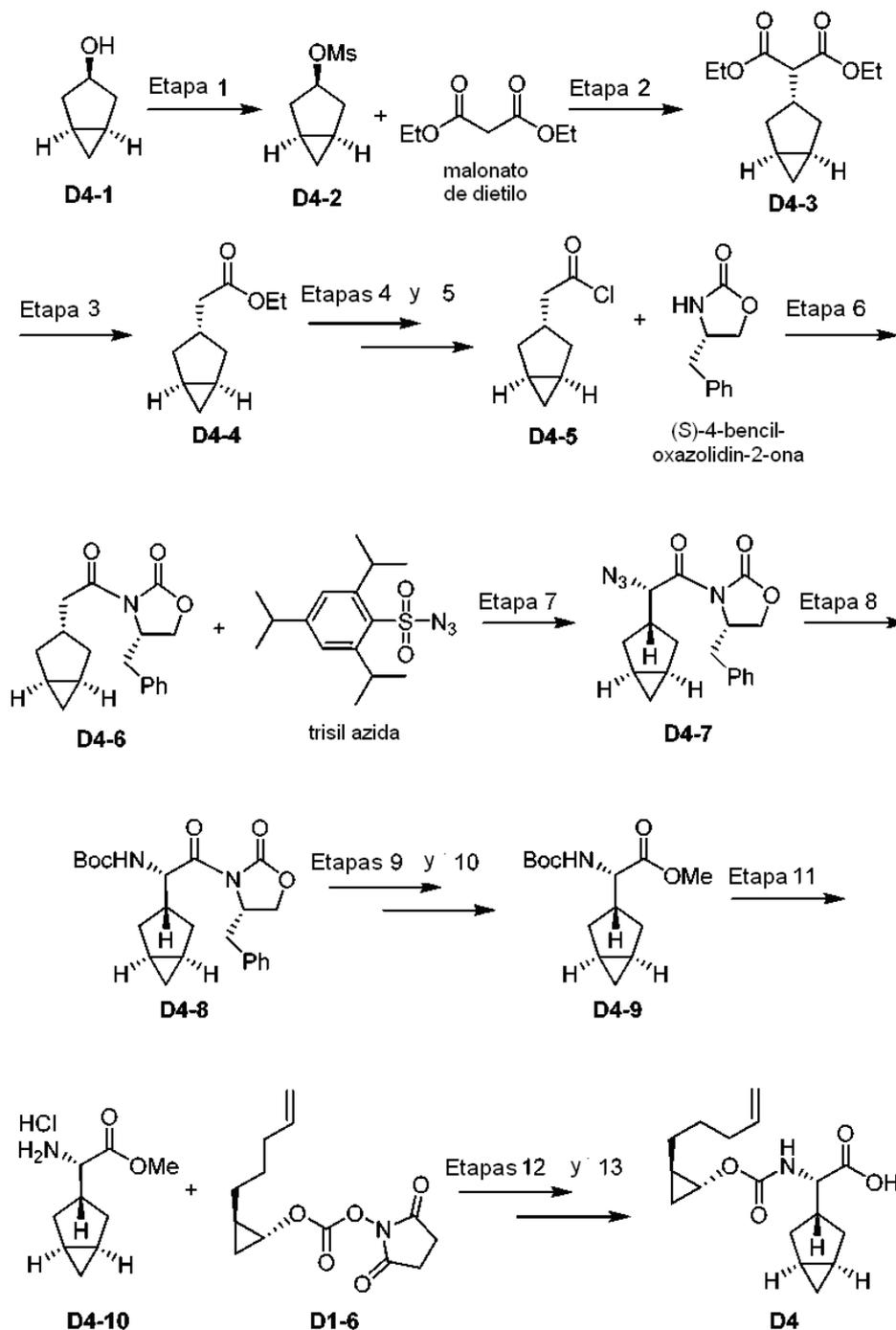
Etapa 4. Preparación de **D1-3**: A un matraz de fondo redondo de 1000 ml se añadió una solución de la mezcla de **D1-4** y **D1-5** (39 g, 0,23 mol) en 680 ml de MTBE saturado con tampón fosfato a pH 7 0,1 M acuoso. El matraz se puso en un baño de hielo para mantener una temperatura interna de aproximadamente 10 °C a través de la reacción de hidrólisis que comenzó mediante la adición de 3,0 g de Novozyme 435. La reacción se envejeció a 10 °C durante aproximadamente 6 h hasta que la conversión hubo alcanzado aproximadamente un 40 %. La mezcla de reacción se filtró, y la enzima inmovilizada en sólido se lavó tres veces con 200 ml de MTBE. La solución resultante de MTBE se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar **D1-3** (11,3 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5,80-5,75 (m, 1 H), 5,02-4,91 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 1 H), 2,09-2,03 (m, 3H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 1 H), 1,17-1,08 (m, 1 H), 1,07-0,89 (m, 1 H), 0,70-0,65 (m, 1 H), 0,32-0,27 (m, 1 H).



5 Etapa 1. Preparación del compuesto intermedio **D3**: A una suspensión de **D1-6** (800 mg, 3 mmol) y ácido (S)-2-amino-2-ciclohexilacético (519 mg, 3,3 mmol; Alfa Aesar) en agua (15 ml) se añadió K_3PO_4 (1,27 g, 6 mmol). La solución homogénea se dejó en agitación a ta durante 5 h. A la mezcla de reacción se cargó con agua (15 ml) y EtOAc (15 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 1 N, H_2O y solución salina saturada, y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración de la solución orgánica proporcionó el compuesto intermedio **D3** (850 mg) en forma de un aceite que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[M+H]^+$ calc. para $C_{17}H_{28}NO_4$: 310,4; encontrado: 310,3.

10

Preparación del compuesto intermedio **D4**



Etapa 1. Preparación de **D4-2**: El alcohol bicyclico **D4-1** (2,9 g, 29,5 mmol, preparado de acuerdo con la Sección A, compuesto intermedio 1 del documento de patente de Estados Unidos n.º 8.178.491 B2 (en lo sucesivo en el presente documento "US '491)", p 192,) se disolvió en DCM (60 ml) y se añadió TEA (8,2 ml, 59 mmol). La solución agitada se enfrió a 0 °C y se añadió MsCl (3,4 ml, 44 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta gradualmente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en H₂O. La fase acuosa se extrajo 2 x con DCM y a continuación los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 20 % a un 50 % de EtOAc/Hex) para proporcionar **D4-2** (3,73 g).

Etapa 2. Preparación de **D4-3**: NaH (1,69 g, 42,3 mmol) se suspendió en 100 ml de THF y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió malonato de dietilo (6,4 ml, 47 mmol) gota a gota durante 4 min y la mezcla citada se calentó a ta. Después de otra obra, se añadió el mesilato **D4-2** (3,73 g, 21,2 mmol) en 20 ml de THF y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo 2 x con EtOAc. A continuación, los compuestos

orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 15 % de EtOAc/Hex) para proporcionar **D4-3** (4,64 g).

5 Etapa 3. Preparación de **D4-4**: el malonato **D4-3** (4,64 g, 19,3 mmol) se disolvió en 20 ml de DMSO y a continuación se añadieron NaCl (1,24 g, 21,2 mmol) y agua (0,694 ml, 38,6 mmol). La mezcla agitada se calentó a 170 °C durante 48 h y a continuación se enfrió a ta y se diluyó con Et₂O. La solución orgánica se lavó con H₂O dos veces, a continuación con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 5 % a un 15 % de EtOAc/Hex) para proporcionar **D4-4** (2,83 g).

10 Etapas 4 y 5. Preparación de **D4-5**: Una solución de éster de etilo **D4-4** (2,83 g, 16,8 mmol) y LiOH (1 M en H₂O, 34 ml, 34 mmol) en EtOH (68 ml) se agitó a ta durante una noche y a continuación se concentró a presión reducida para retirar EtOH. El material restante se diluyó con H₂O y se lavó dos veces con DCM. La fase acuosa se acidificó a pH 1-2 con un 10 % de HCl y a continuación se extrajo tres veces con DCM. Esta solución de DCM se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El ácido carboxílico en bruto resultante se disolvió en DCM (100 ml) y se trató con DMF (5 gotas). Se añadió cloruro de oxalilo (2,2 ml, 25 mmol) con cuidado. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar **D4-5**, que se usó sin purificación adicional.

15 Etapa 6. Preparación de **D4-6**: (S)-4-Bencil-2-oxazolidinona (3,57 g, 20,2 mmol) se disolvió en THF (80 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 12,6 ml, 20,2 mmol) gota a gota durante 7 min y la mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 30 min. Esta solución, que contenía la oxazolidinona litiada se añadió a continuación con una cánula a una solución de cloruro de ácido **D4-5** (16,8 mmol) a -78 °C en THF (80 ml) durante 6 min. Después de agitar a -78 °C durante un periodo adicional 30 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHSO₄ acuoso 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 40 % de EtOAc/Hex) para proporcionar **D4-6** (4,32 g). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₂NO₃: 300,16; encontrado: 300,14.

20 Etapa 7. Preparación de **D4-7**: Una solución de KHMDS (0,5 M en PhMe, 3,4 ml, 1,7 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -78 °C y una solución de oxazolidinona **D4-6** (465 mg, 1,55 mmol) separada a -78 °C en THF (5 ml) se añadió gota a gota con una cánula. Después de 30 min, una solución a -78 °C de trisil azida (576 mg, 1,86 mmol) en THF (5 ml) se añadió con una cánula. Tres minutos más tarde, la reacción se interrumpió mediante la adición de AcOH (0,41 ml, 7,13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 30 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en solución salina saturada. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 4 % a un 25 % de EtOAc/Hex) para proporcionar la azida **D4-7** (367 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₁N₄O₃: 341,16; encontrado: 341,10.

30 Etapa 8. Preparación de **D4-8**: La azida **D4-7** (367 mg, 1,08 mmol) y bicarbonato de di-*tert*-butilo (471 mg, 2,16 mmol) se disolvieron en EtOAc (20 ml). se añadió Pd al 10 %/C (197 mg) y la atmósfera se reemplazó con H₂. La suspensión se agitó bajo 1 atmósfera de H₂ durante 20 h, a continuación se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 30 % de EtOAc/Hex) para proporcionar **D4-8** (376 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-(*t*-Bu)+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₃N₂O₅: 359,16; encontrado: 359,43.

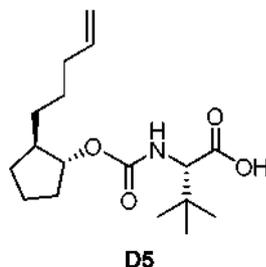
35 Etapas 9 y 10. Preparación de **D4-9**: El carbamato **D4-8** (376 mg, 0,907 mmol) se disolvió en THF (9 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron H₂O₂ (30 % en H₂O, 0,463 ml, 4,54 mmol) y LiOH (1 M en H₂O, 2,7 ml, 2,7 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante otras 2 h y a continuación se concentró a presión reducida. el concentrado resultante se vertió en H₂O y la solución acuosa se lavó dos veces con Et₂O, a continuación se acidificó a pH 1-2 y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto resultante se disolvió en DCM (8 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con trimetilsilildiazometano (2 M en hexano, 0,9 ml, 1,8 mmol). Después de agitar durante 40 min a ta, la reacción se interrumpió mediante la adición de un 10 % de AcOH/MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 4 % a un 25 % de EtOAc/Hex) para proporcionar **D4-9** (167 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3H), 1,89 (m, 1 H), 1,77-1,46 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,22 (m, 2H), 0,28 (dd, *J* = 7,2 Hz, 13,3 Hz, 1 H), 0,13 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H).

45 Etapa 11. Preparación de **D4-10**: El carbamato **D4-9** (223 mg, 0,828 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 1 ml, 4,0 mmol). Después de agitar a ta durante 17 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar la sal de clorhidrato de amina **D4-10**, que se usó sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₉H₁₆NO₂: 170,12; encontrado: 170,04.

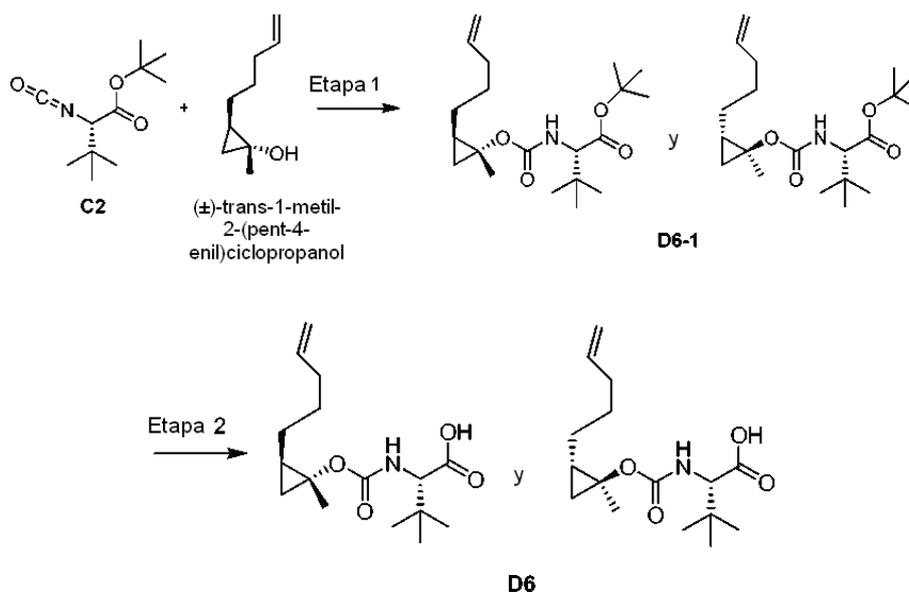
50 Etapas 12 y 13. Preparación del compuesto intermedio **D4**: la sal de clorhidrato de amina **D4-10** (0,828 mmol, teórico) en H₂O (1,4 ml) se trató con una solución recién preparada de **D1-6** (1,35 mmol) en DMF (1,4 ml). Se añadió K₃PO₄ (703 mg, 3,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. Después de dilución con EtOAc, la fase orgánica se lavó con un 10 % de HCl acuoso y solución salina saturada, a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 25 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el carbamato esperado (239 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₈NO₄: 322,20; encontrado: 323,00. Este material (239 mg, 0,744 mmol) se disolvió en MeOH y se trató con LiOH (1,0 M en H₂O, 5,0 ml, 5,0 mmol). Después de agitar a ta durante 1 h, el MeOH se

retiró a presión reducida. La solución acuosa se acidificó a pH 1-2 con un 10 % de HCl acuoso y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto intermedio **D4** (229 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₆NO₄: 308,2; encontrado: 307,9.

5

Preparación del compuesto intermedio **D5**

- 10 El compuesto intermedio **D5** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se detalla en Li, H., *et al.*, *Synlett* 2011, 10, 1454.

Preparación de la mezcla del compuesto intermedio **D6**

15

- Etapa 1. Preparación de la mezcla diastereomérica de carbamato **D6-1**: el compuesto intermedio **C2** (1,34 g, 6,31 mmol), (±)-trans-1-metil-2-(pent-4-enil)ciclopropanol (590 mg, 4,208 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento para el compuesto intermedio **C3**, documento WO2011014487, p. 36), DMAP (514 mg, 4,21 mmol) y DIPEA (2,93 ml, 16,83 mmol) se combinaron en tolueno (14 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con Et₂O (25 ml) y HCl acuoso 1 N (75 ml), se agitó bien, y los componentes orgánicos se retiraron. La fase acuosa se extrajo tres veces con éter (50 ml), los componentes orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar la mezcla diastereomérica a 1:1 **D6-1** en forma de un aceite transparente (820 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+Na]⁺ calc. para C₂₀H₃₅NNaO₄: 376,3; encontrado: 376,2.

20

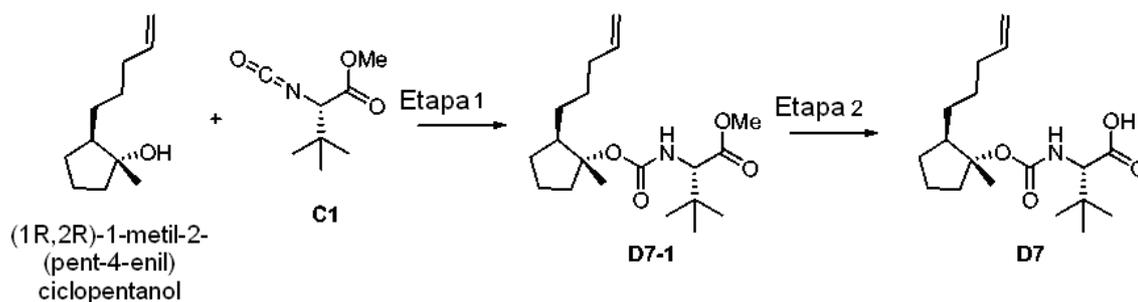
- Etapa 2: Preparación de la mezcla diastereomérica del compuesto intermedio **D6**. La mezcla diastereomérica **D6-1** se recogió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la reacción se concentró al vacío y se coevaporó con cloroformo repetidamente para retirar el TFA residual y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla diastereomérica a 1:1 del compuesto intermedio **D6** en forma de un aceite de color marrón, (536 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+Na]⁺ calc. para C₁₆H₂₇NNaO₄: 320,2; encontrado: 320,1.

25

30

35

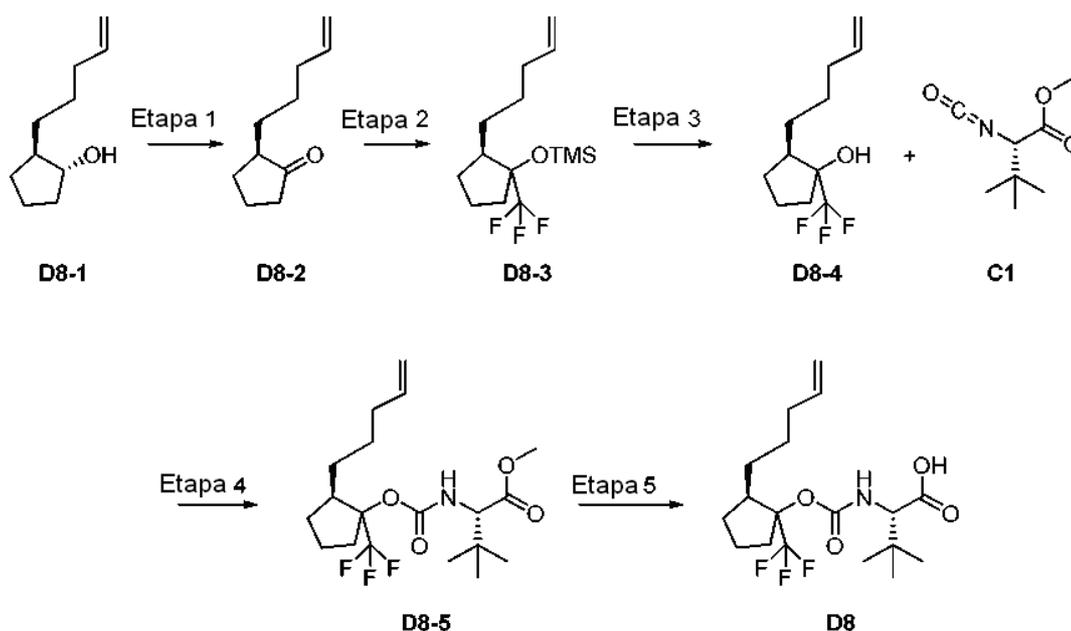
Preparación del compuesto intermedio **D7**



Etapa 1. Preparación de **D7-1**: (1R,2R)-1-metil-2-(pent-4-enil)ciclopentanol (220,9 mg, 1,313 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento para el compuesto intermedio B26, Publicación de Patente Internacional N.º WO 2008/057209 (en lo sucesivo en el presente documento "WO '209)", p. 45) y el compuesto intermedio **C1** (337,1 mg, 1,969 mmol) se trataron con DIPEA (0,91 ml, 5,252 mmol) y DMAP (160,4 mg, 1,313 mmol) en tolueno (4,4 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 21 h. La solución se diluyó con éter (80 ml). La solución se lavó con HCl acuoso 1 N (30 ml) y solución salina saturada (30 ml) sucesivamente. La fase orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el agente de secado mediante una filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (un 13 % de acetato de etilo en hexanos) para dar **D7-1** (249,5 mg, 0,735 mmol) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, rotámetros expresados como valor total de H x fracción presente) δ 5,76-5,92 (m, 1 H), 5,12 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 5,02 (d, *J* = 16,8 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 x 4/10H), 3,73 (s, 3 x 6/10H), 1,80-2,15 (m, 7H), 1,04-1,74 (m, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,04 (s, 9 x 4/10H), 0,97 (s, 9 x 6/10H).

Etapa 2. Preparación del compuesto intermedio **D7**: El éster **D7-1** (249,5 mg, 0,735 mmol) se trató con una solución acuosa de LiOH 2 M (2 ml, 4,0 mmol) en MeOH/THF (4 ml / 4 ml) a ta durante 25 h. La mezcla de reacción se trató a continuación con HCl acuoso 1 N (5 ml) y solución salina saturada acuosa (25 ml) hasta acidificar ligeramente. La mezcla se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada acuosa (30 ml). La fase orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto intermedio **D7** (191,2 mg, 0,587 mmol) en forma de un aceite incoloro que se usó posteriormente sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s a, 1 H), 5,72-5,90 (m, 1 H), 5,12 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 5,00 (d, *J* = 16,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 1,80-2,16 (m, 7H), 1,04-1,74 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

25 Preparación de la mezcla del compuesto intermedio **D8**



Etapa 1. Preparación de **D8-2**: A una solución del compuesto intermedio **D8-1** (500 mg, 3,24 mmol, preparado de acuerdo con el documento WO '209, p. 36) en DCM (6,65 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,37 g, 3,24 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 6 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de

acetato de etilo/hexanos) para proporcionar la cetona **D8-2** (252 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,81 (ddt, $J = 16,9, 10,2, 6,6$ Hz, 1 H), 5,05 - 4,92 (m, 2H), 2,38 - 1,93 (m, 7H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,60 - 1,37 (m, 3H), 1,35 - 1,20 (m, 1 H).

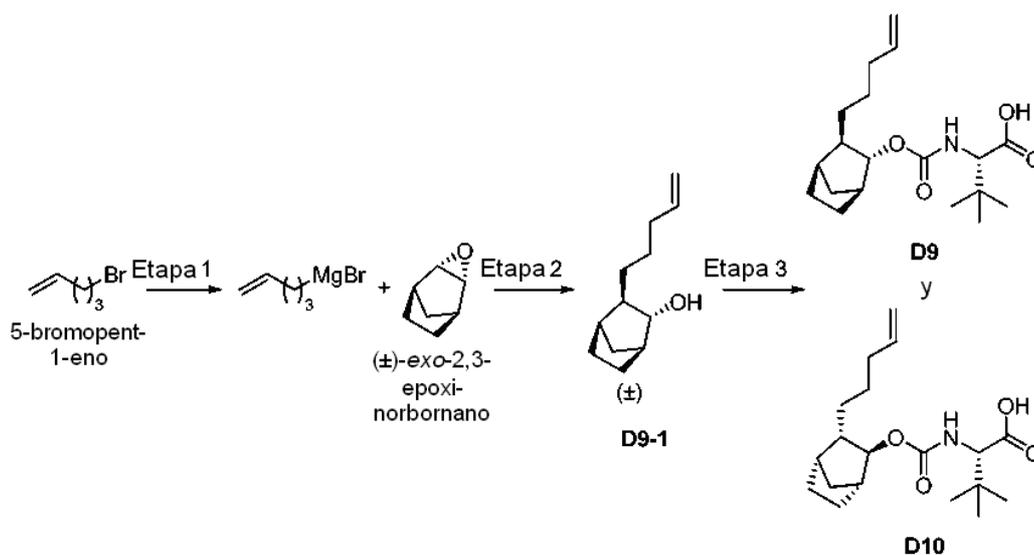
5 Etapa 2. Preparación de la mezcla diastereomérica **D8-3**: A una solución de cetona **D8-2** (385 mg, 2,53 mmol) y TMSCF_3 (749 μl , 5,07 mmol) en THF (2,3 ml) se añadió CsF (7,0 mg, 46 μmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo dos veces con DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el silil éter **D8-3** (714 mg, mezcla diastereomérica a 1:1) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,67 (ddt, $J = 13,3, 10,1, 6,7$ Hz, 1 H), 4,91 - 4,76 (m, 2H), 2,02 - 1,00 (m, 13H), 0,00 (s, 9H).

10 Etapa 3. Preparación de la mezcla diastereomérica **D8-4**: A una solución de **D8-3** (700 mg, 2,38 mmol) en THF (11,9 ml) se añadió TBAF (1 M en THF, 2,38 ml, 2,38 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml). La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (75 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar alcohol **D8-4** (418 mg, mezcla diastereomérica a 1:1) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,81 (dt, $J = 16,8, 6,6$ Hz, 1 H), 5,09 - 4,88 (m, 2H), 2,20 - 1,91 (m, 4H), 1,86 - 1,08 (m, 10H).

15 Etapa 4. Preparación de la mezcla diastereomérica **D8-5**: Una solución de **D8-4** (380 mg, 1,72 mmol), compuesto intermedio **C1** (295,7 mg, 1,72 mmol), DIPEA (1,20 ml, 6,88 mmol) y DMAP (210 mg, 1,72 mmol) en tolueno (8,6 ml) se calentó a 85 °C bajo una atmósfera de argón. Después de 20 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con una solución 1 N de HCl (50 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), y solución salina saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar carbamato **D8-5** (550 mg, mezcla diastereomérica a 1:1) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,81 (ddt, $J = 16,7, 9,8, 6,6$ Hz, 1 H), 5,37 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 5,06 - 4,89 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 1 H), 3,75 (s, 3H), 2,84 - 2,29 (m, 2H), 2,27 - 1,89 (m, 3H), 1,85 - 1,12 (m, 8H), 0,98 (s, 9H).

20 Etapa 5. Preparación de la mezcla diastereomérica del compuesto intermedio **D8**: A una solución de carbamato **D8-5** (500 mg, 1,27 mmol) en DCE (6,4 ml) se añadió hidróxido de trimetilestaño (2,30 g, 12,7 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón, y la mezcla resultante se calentó a 65 °C. Después de 21 h, se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a ta y se diluyó con una solución 1 N de HCl (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **D8** (575 mg, mezcla diastereomérica a 1:1) en forma de un aceite incoloro, que se usó posteriormente sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,90 - 5,71 (m, 1 H), 5,32 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 5,07 - 4,89 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,83 - 2,30 (m, 2H), 2,27 - 1,87 (m, 3H), 1,83 - 1,12 (m, 8H), 1,04 (s, 9H).

40 Preparación de la mezcla del compuesto intermedio **D9** y **D10**

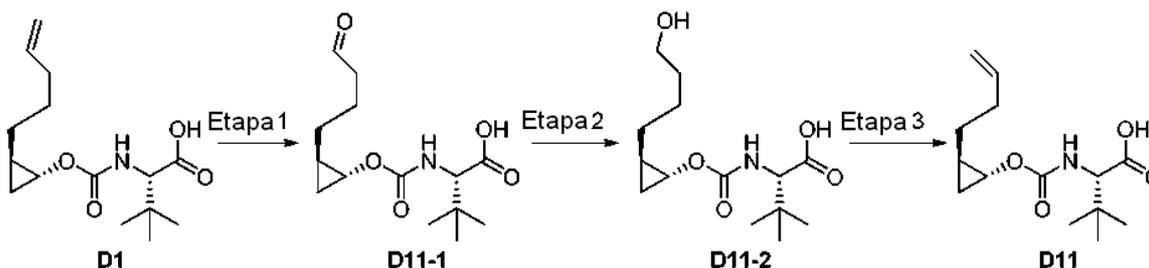


45 Etapas 1 y 2: Preparación del racemato **D9-1**: el metal magnesio (1,32 g, 54,3 mmol) se añadió a un matraz de 2 bocas equipado con un condensador de reflujo y el recipiente se lavó abundantemente con Ar. Se añadió THF (42 ml) seguido de yodo (aprox. 5 mg). La suspensión agitada se calentó a 45 °C y se añadió 5-bromopent-1-eno

(1,2 g, 8,1 mmol) en una porción. Después de agitar varios minutos, se añadió una cantidad adicional de 5-bromopent-1-eno (5,5 g, 37 mmol) a una tasa para mantener un reflujo suave. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 15 min y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se usó inmediatamente en la siguiente etapa. Una suspensión de CuI (630 mg, 3,3 mmol) en THF (24 ml) en atmósfera de Argón se enfrió a -5 °C. Una alícuota del bromuro de pent-4-enilmagnesio (aprox. 0,95 M, 20 ml, 19 mmol) preparado en la etapa 1 se añadió durante 5 min, y la mezcla resultante se agitó durante un periodo adicional de 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a -20 °C, y se añadió (\pm)-exo-2,3-epoxinorbomano (1,5 g, 14 mmol) en forma de una solución en THF (5 ml) durante 1 min. Se usaron dos porciones adicionales de THF (2,5 ml cada una) para asegurar la transferencia completa, y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. La reacción se retiró a continuación del baño de refrigeración y se calentó a ta. Después de agitar durante un periodo adicional de 1,75 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml) y se filtró con EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml) a través de Celite. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (\pm)-D9-1 en forma de un residuo incoloro (813 mg). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,90 - 5,67 (m, 1 H), 5,04 - 4,86 (m, 2H), 3,12 (s, 1 H), 2,20 - 1,92 (m, 5H), 1,69 - 1,57 (m, 1 H), 1,55 - 1,12 (m, 9H), 1,03 - 0,84 (m, 1 H).

Etapa 3. Preparación de la mezcla diastereomérica del compuesto intermedio D9 y D10: La mezcla del alcohol (\pm)-D9-1 (813 mg, 4,51 mmol) se disolvió en DMF (4,5 ml). Se añadió piridina (370 μ l, 4,5 mmol) seguido de DSC (1,5 g, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C y se añadió agua (4,5 ml) gota a gota durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se retiró del baño de refrigeración. Después de un periodo adicional de 5 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron L-terc-leucina (835 mg, 6,37 mmol) y K₃PO₄ (2,70 g, 12,7 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y se retiró del baño de refrigeración. Después de agitar un periodo adicional de 24 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se acidificó con HCl acuoso 1 M (15 ml), y se diluyó con HCl acuoso 0,2 M (15 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con HCl acuoso 0,2 M (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para la mezcla diastereomérica del compuesto intermedio D9 y D10 (1,64 g). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-H]⁻ calc. para C₁₉H₃₀NO₄: 336,2; encontrado: 336,0.

Preparación del compuesto intermedio D11

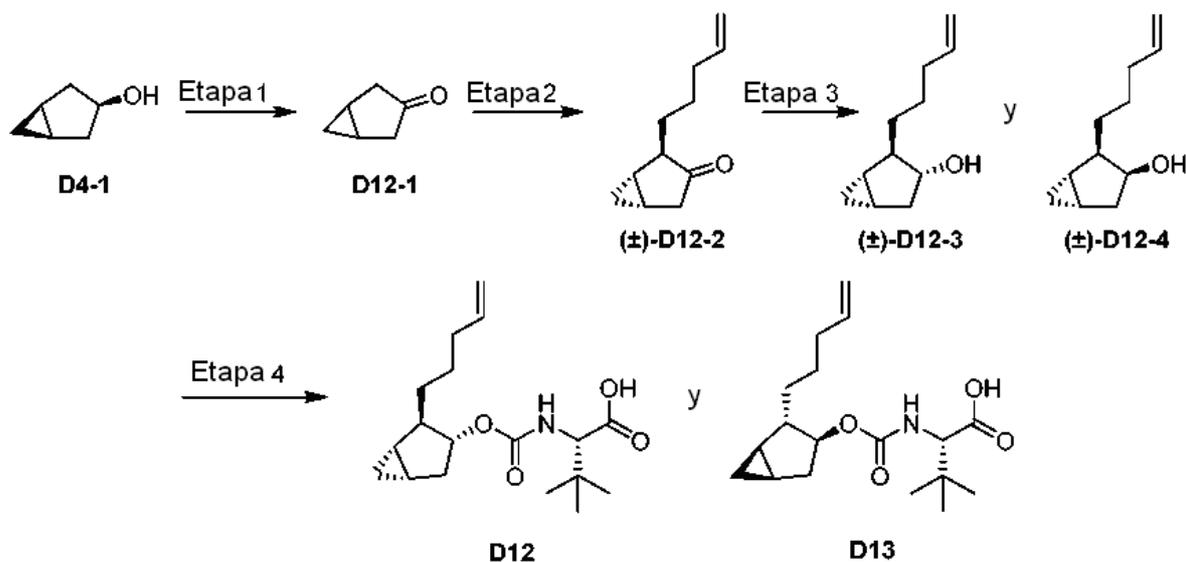


Etapa 1. Preparación de D11-1: A una mezcla de D1 (1,0 g, 3,53 mmol), peryodato sódico (2,26 g, 10,59 mmol) en 24 ml de THF y 12 ml de agua se añadió Os EnCat™ 40 (carga de 0,25 mmol/g, 282 mg, 0,071 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla se agitó durante 3 días. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (volumen total de 400 ml) y acetato de etilo (volumen total de 600 ml). Las fases del filtrado se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar D11-1 (1,56 g) que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₄H₂₄NO₅: 286,2 encontrado: 286,1.

Etapa 2. Preparación de D11-2: A una solución de D11-1 (3,05 g, 10,7 mmol) en MeOH (50 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico en porciones (809 mg, 21,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de solución salina saturada y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con dos porciones de 25 ml de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La mezcla del producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos: de un 10 % a un 100 %) para dar D11-2 (380 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₄H₂₆NO₅: 288,2; encontrado: 288,1.

Etapa 3. Preparación del compuesto intermedio D11: A una solución de D11-2 (283 mg, 0,98 mmol) en THF (2,8 ml) a 0 °C se añadió 1-nitro-2-selenocianatobenceno (336 mg, 1,47 mmol) y tributilfosfina (363 μ l, 1,47 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 25 minutos a ta. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se trató con un 30 % de solución de peróxido de hidrógeno (0,665 ml, 5,85 mmol) y se agitó durante 1 h a ta y a continuación se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc y el producto deseado se extrajo en bicarbonato sódico acuoso. El extracto de bicarbonato se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto intermedio D11 (136 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₄H₂₄NO₄: 270,2; encontrado: 270,1.

Preparación de la mezcla del compuesto intermedio D12 y D13



Etapa 1: Preparación de **D12-1**: A una solución de $K_2O_2O_7$ (121 g, 0,41 mol) en H_2O (1,5 l) se añadió gota a gota H_2SO_4 (143 g, 1,46 mol) a ta y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió **D4-1** (80 g, 0,814 mol; preparado de acuerdo con la Sección A, compuesto intermedio 1 del documento US '491, p 192.) en MTBE (1,5 l) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 500 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por destilación (3 kPa, pe: 60 - 62 °C) para proporcionar **D12-1** en forma de un líquido de color amarillo pálido (60 g). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,57 - 2,63 (m, 2H), 2,14 - 2,19 (d, $J = 20$ Hz, 2H), 1,52 - 1,57 (m, 2H), 0,89 - 0,94 (m, 1 H), -0,05 - -0,02 (m, 1 H).

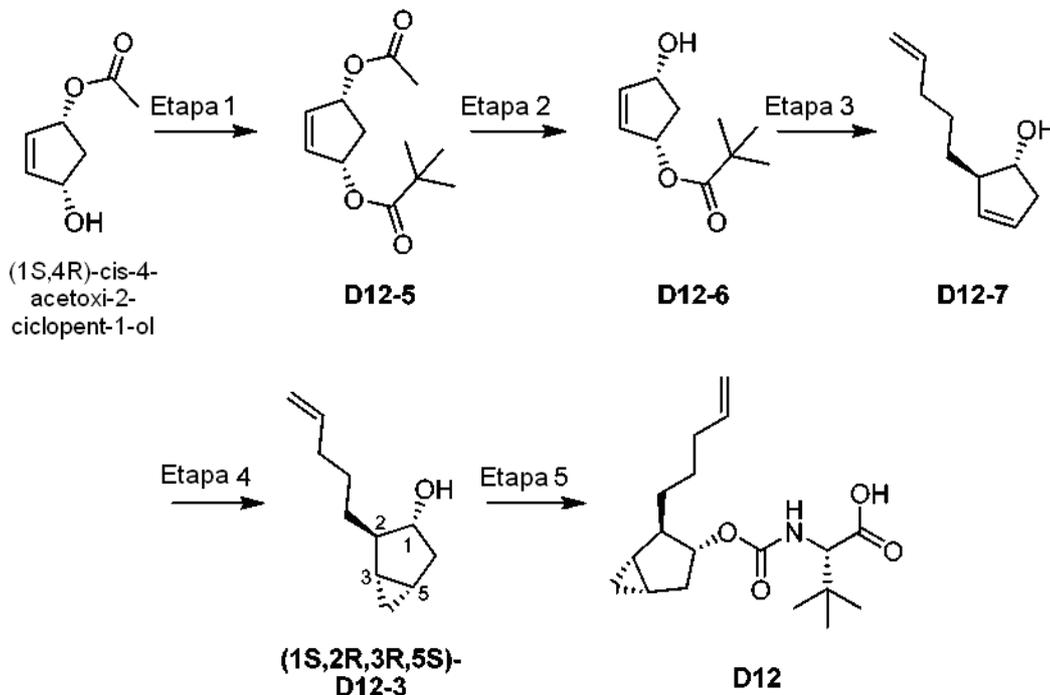
Etapa 2: Preparación de **(±)-D12-2**: En atmósfera de Ar, una mezcla de THF (4,4 ml) y HMPA (1,8 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución 1 M de LiHMDS en THF (2,2 ml, 2,2 mmol). Se añadió la cetona **D12-1** (202 mg, 2,10 mmol) en forma de una solución en THF (2 ml) durante 1 min, lavando con THF adicional (2 x 1 ml) para asegurar la transferencia completa. Después de 25 min, se añadió 5-yodopent-1-eno (preparado de acuerdo con Jin, J. *et al.*, J. Org. Chem. 2007, 72, 5098-5103) (880 mg, 4,5 mmol) durante 30 s mediante una jeringa. Después de 10 min, la reacción se puso en un baño frío a -45 °C y se calentó a -30 °C durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (15 ml) y se diluyó con EtOAc (30 ml) y H_2O (15 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 15 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (+/-) **-D12-2** en forma de un aceite incoloro (162 mg). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 5,82 - 5,67 (m, 1 H), 5,03 - 4,87 (m, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,11 (d, $J = 19,1$ Hz, 1 H), 2,08 - 1,99 (m, 3H), 1,61 - 1,40 (m, 5H), 1,36 - 1,28 (m, 1 H), 0,92 - 0,81 (m, 1 H), -0,03 - -0,11 (m, 1 H).

Etapa 3: Preparación de **(±)-D12-3** y **(±)-D12-4**: Una solución de **(±)-D12-2** (142 mg, 0,865 mmol) en THF (4 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de $LiBHEt_3$ en THF 1 M (1,3 ml, 1,3 mmol) gota a gota durante 30 s. La reacción se agitó 15 min y se retiró del baño de refrigeración. Después de calentar a ta (15 min), la reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (1 ml). La mezcla resultante se diluyó con Et_2O (20 ml) y H_2O (20 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta un residuo en bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 10 % de EtOAc en hexanos) proporcionó 133 mg de una mezcla de diastereómeros **(±)-D12-3** y **(±)-D12-4**. El material combinado de dos experimentos (253 mg) se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 15 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar **(±)-D12-3** (150 mg) y **(±)-D12-4** (58 mg) en forma de aceites incoloros. RMN 1H para **(±)-D12-3** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,91 - 5,69 (m, 1 H), 5,07 - 4,88 (m, 2H), 3,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 2,19 - 1,99 (m, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 1 H), 1,62 (d, $J = 14,1$ Hz, 1 H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 3H), 1,16 - 1,06 (m, 1 H), 0,60 - 0,43 (m, 2H). RMN 1H para **(±)-D12-4** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,95 - 5,73 (m, 1 H), 5,09 - 4,88 (m, 2H), 4,05 - 3,86 (m, 1 H), 2,17 - 1,84 (m, 4H), 1,72 - 1,34 (m, 5H), 1,28 - 1,08 (m, 3H), 0,49 - 0,36 (m, 1H), 0,21 - 0,11 (m, 1 H).

Etapa 4: Preparación de la mezcla diastereomérica del compuesto intermedio **D12** y **D13**: Una mezcla de **(±)-D12-3** (150 mg, 0,90 mmol) se disolvió en DMF (1,0 ml). Se añadieron piridina (75 μ l, 0,92 mmol) y DSC (302 mg, 1,18 mmol), y la reacción se agitó a 45 °C durante 21,5 h. La reacción se colocó a continuación en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió H_2O (1,0 ml) gota a gota mediante una jeringa durante 1 min. La mezcla se retiró del baño de refrigeración y se permitió su agitación durante 5 min. La mezcla se volvió a enfriar en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió L-terc-leucina (154 mg, 1,17 mmol) seguido de K_3PO_4 (502 mg, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se retiró del baño de refrigeración y se permitió su agitación a ta durante 24 h. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y HCl acuoso 1 M (20 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con HCl acuoso

0,2 M (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar la mezcla diastereomérica del compuesto intermedio **D12** y **D13** (300 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 322,2; encontrado: 322,0).

5 Preparación del compuesto intermedio **D12**



Etapa 1: Preparación de **D12-5**: A una solución de (1S,4R)-cis-4-acetoxi-2-ciclopent-1-ol (Aldrich, 10 g, 70,4 mmol), trietilamina (48,8 ml, 350 mmol) y DMAP (4,29 g, 35,2 mmol) en diclorometano (352 ml) se añadió cloruro de pivaloilo (10,8 ml, 87,75 mmol) gota a gota mediante una jeringa a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml), y se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar **D12-5** (15,0 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,08 (s a, 2H), 5,54 (td, $J = 8,0, 4,1$ Hz, 2H), 2,88 (dt, $J = 14,9, 7,5$ Hz, 1 H), 2,07 (s, 3H), 1,69 (dt, $J = 14,7, 4,1$ Hz, 1 H), 1,20 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de **D12-6**: A una solución de **D12-5** (15,0 g, 70,4 mmol) en metanol (352 ml) se añadió carbonato potásico (9,73 g, 70,4 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 5 h, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (500 ml) y solución salina saturada (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **D12-6** (12,0 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,11 (d a, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 5,97 (d a, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,73 (s a, 1H), 2,82 (dt, $J = 14,6, 7,3$ Hz, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,61 (dt, $J = 14,5, 4,0$ Hz, 1H), 1,20 (s, $J = 3,8$ Hz, 9H).

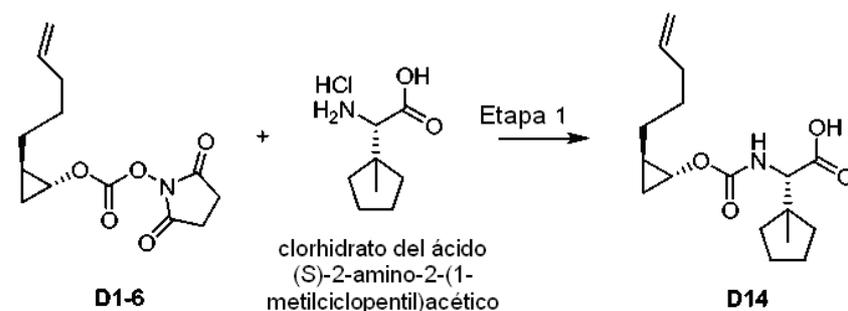
Etapa 3: Preparación de **D12-7**: A una solución de cianuro de cobre(I) (5,10 g, 57,0 mmol) en éter dietílico (95 ml) se añadió bromuro de pent-4-enilmagnesio (Novel Chemical Solutions, 0,5 M en THF, 114 ml, 57,0 mmol) gota a gota mediante una cánula durante un periodo de 30 min a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Después de 10 min, una solución de **D12-6** (3,50 g, 19,0 mmol) en éter dietílico (10 ml) se añadió lentamente mediante una cánula. A continuación, se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente a ta. Después de 16 h, la mezcla resultante se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml) y la mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo (2 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (400 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **D12-7** (2,4 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,80 (ddt, $J = 16,9, 10,2, 6,7$ Hz, 1 H), 5,69 (dd, $J = 5,8, 1,7$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,00 (dd, $J = 17,1, 1,3$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,69 (ddd, $J = 17,2, 6,4, 1,5$ Hz, 1H), 2,54 - 2,45 (m, 1 H), 2,24 (d, $J = 17,2$ Hz, 1 H), 1,69 (s a, 1 H), 1,52 - 1,19 (m, 6H).

Etapa 4: Preparación de (1S,2R,3R,5S)-**D12-3**: A una solución de **D12-7** (20 mg, 0,13 mmol), y dietil cinc (1 M en hexanos, 132 μl , 0,132 mmol) en éter dietílico (0,66 ml) se añadió diyodometano (21 μl , 0,26 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl acuoso 1 N (0,66 ml). Después de 5 min, la mezcla de color amarillo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Los extractos

orgánicos combinados se secaron sobre una solución de sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **(1S,2R,3R,5S)-D12-3** (10 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,83 (ddt, *J* = 16,9, 10,2, 6,7 Hz, 1 H), 5,02 (d, *J* = 17,2 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 4,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 2,19 - 2,02 (m, 3H), 1,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 1,64 (d, *J* = 14,2 Hz, 1 H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 1,38 - 1,20 (m, 4H), 1,19 - 1,08 (m, 1 H), 0,62 - 0,47 (m, 2H).

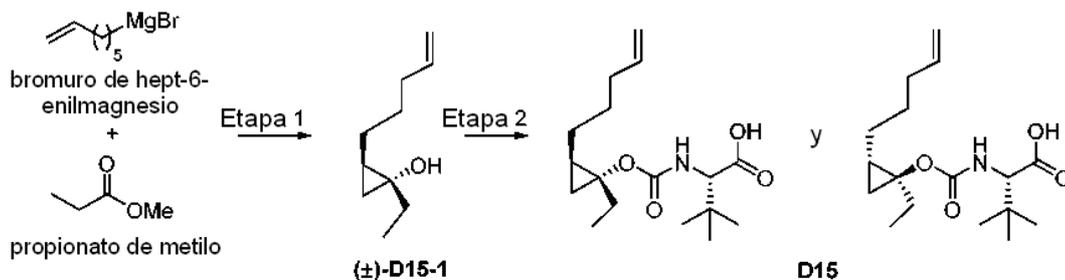
Etapa 5: Preparación del compuesto intermedio **D12**: el alcohol **(1S,2R,3R,5S)-D12-3** (0,450 g, 2,7 mmol) se recogió en DMF (2,7 ml) y se trató posteriormente con DSC (0,92 g, 3,52 mmol) y piridina (0,22 ml, 2,8 mmol). La reacción a continuación se calentó a 50 °C durante una noche. A continuación, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua (5,5 ml) gota a gota durante 1 min. La suspensión opaca resultante se agitó a ta durante 10 min antes de volver a enfriar a 0 °C. La reacción se trató a continuación posteriormente con L-terc-leucina (0,462 g, 3,5 mmol) y K₃PO₄ (1,5 g, 7,0 mmol) y se permitió que se calentara a ta durante una noche con agitación vigorosa. La suspensión opaca resultante se diluyó con EtOAc y HCl acuoso 1 M. Se añadió HCl (12 M) adicional gota a gota para ajustar el pH ~ 3. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Después de concentrar al vacío, el compuesto intermedio **D12** se obtuvo (1,72 g) en forma de un aceite incoloro, viscoso que está contaminado con pequeñas cantidades de DMF y EtOAc. El material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₃₀NO₄: 324,2; encontrado 324,7.

20 Preparación del compuesto intermedio **D14**



Etapa 1. Preparación del compuesto intermedio **D14**. El carbonato **D1-6** (862 mg, 3,23 mmol) se trató con clorhidrato del ácido (S)-2-amino-2-(1-metilciclopentil)acético (750 mg, 3,87 mmol; preparado de acuerdo con Robl, J.A., *et al.*, J. Med. Chem., 2004, 47, 2587), THF (28 ml), H₂O (8,4 ml) y TEA (1,4 ml, 9,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y el THF se retiró al vacío. El material restante se diluyó con H₂O y el pH se ajustó a ~10-12 mediante la adición de un 10 % de NaOH acuoso. La fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc y a continuación se acidificó a pH ~ 1-2 con un 10 % de HCl acuoso. La solución ácida se extrajo 3x con EtOAc. Las extracciones combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Los lavados iniciales de EtOAc (de la solución acuosa básica) se lavaron con un 10 % de HCl acuoso, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Los concentrados combinados se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (de un 50 % a un 100 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto intermedio **D14** (980 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₈NO₄: 310,2; encontrado 310,0.

Preparación de la mezcla del compuesto intermedio **D15**

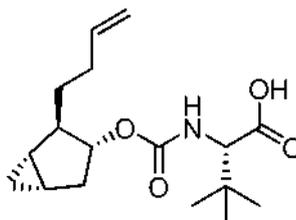


Etapa 1. Preparación de **(±)-D15-1**: A una solución de isopropóxido de titanio(IV) (11,3 g, 40,0 mmol) en THF (160 ml) se añadió bromuro de metil magnesio (3 M en Et₂O, 20 ml, 60,0 mmol) gota a gota mediante una jeringa a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 10 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de propionato de metilo (3,80 ml, 40,0 mmol) en THF (10 ml) lentamente mediante una jeringa. Después de 5 min, se añadió bromuro de hept-6-enilmagnesio (Novel Chemical Solutions, 0,5 M en THF, 160 ml,

80 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición durante 1 h. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con un 10 % de ácido sulfúrico acuoso (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (\pm)-**D15-1** (3,03 g, 50 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,77 (ddt, $J = 16,9, 10,2, 6,7$ Hz, 1 H), 5,03 - 4,86 (m, 2H), 2,04 (c, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,75 - 1,14 (m, 6H), 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,01 - 0,91 (m, 1 H), 0,89 - 0,71 (m, 2H), 0,02 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H).

Etapa 2. Preparación de la mezcla diastereomérica del compuesto intermedio **D15**: La mezcla del alcohol racémico (\pm)-**D15-1** (2,00 g, 13,0 mmol) se disolvió en DMF (13,0 ml). Se añadió piridina (1,05 ml, 13,0 mmol) seguido de DSC (4,00 g, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción a continuación se enfrió a ta y se añadió agua (13 ml) gota a gota durante 2 min. A continuación se añadieron L-terc-leucina (2,17 g, 13,0 mmol) y K_3PO_4 (8,28 g, 39,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con agua (500 ml). La mezcla resultante se lavó con diclorometano (100 ml). La fase acuosa se acidificó a continuación a pH 2 con una solución acuosa de HCl 2 N, y se extrajo con DCM (2 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para dar la mezcla diastereomérica del compuesto intermedio **D15** (4,5 g) en forma de un aceite de color naranja pálido, que se usó posteriormente sin purificación adicional.

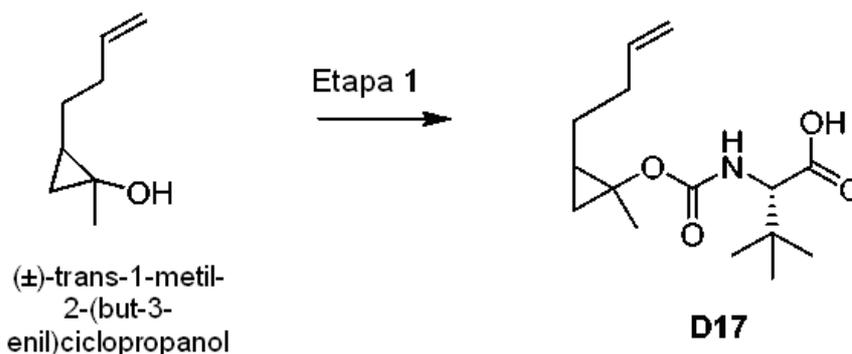
20 Preparación del compuesto intermedio **D16**



D16

El compuesto intermedio **D16** se preparó en de una manera similar a la Preparación del compuesto intermedio **D12**, huyendo el bromuro de but-3-enilmagnesio por bromuro de pent-4-enilmagnesio en la Etapa 3. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 310,2; encontrado 310,8.

Preparación del compuesto intermedio **D17**

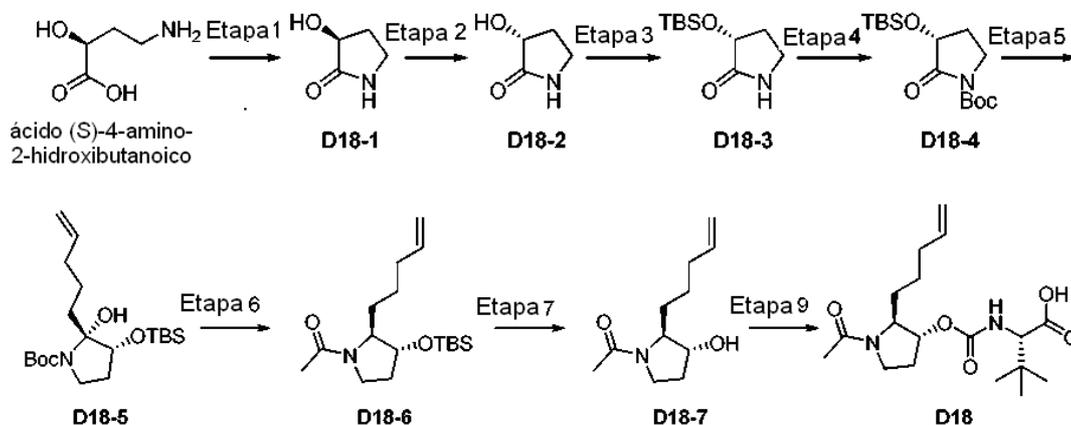


30

Etapa 1. Preparación de la mezcla del compuesto intermedio **D17**. (\pm)-trans-1-metil-2-(but-3-enil)ciclopropanol (900 mg, 13 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento para el compuesto intermedio B2, Publicación de Patente Internacional N.º WO 2012/40040 (en lo sucesivo en el presente documento "WO '040"), p. 38, se disolvió en DMF (6 ml). Se añadió piridina (577 μl , 7,13 mmol) seguido de DSC (2,37 g, 9,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y agua (6 ml) se añadió gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se retiró del baño de refrigeración. Después de un periodo adicional de 5 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron L-terc-leucina (1,21 g, 9,27 mmol) y K_3PO_4 (4,69 g, 22,1 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y se retiró del baño de refrigeración. Después de agitar un periodo adicional de 6 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se acidificó con HCl acuoso 1 M (25 ml), y se diluyó con HCl acuoso 0,2 M (25 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con HCl acuoso 0,2 M (2 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar la mezcla de carbamato diastereomérica **D17** (2,10 g). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$: 306,2; encontrado:

40

306,1.

Preparación del compuesto intermedio **D18**

5

Etapa 1. Preparación de **D18-1**: (preparado de acuerdo con el documento WO2011013141) A una solución de ácido (S)-4-amino-2-hidroxi-butanoico (15 g, 126 mmol) en metanol (95 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (8 ml), y la reacción se calentó a reflujo. Después de 18 h, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió con acetato de etilo (95 ml) y **D18-1** se recogió por filtración al vacío. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,69 (s a, 1 H), 4,31 (ddd, $J = 9,2, 8,1, 2,2$ Hz, 1 H), 3,49 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 3,41 (tt, $J = 9,2, 1,7$ Hz, 1 H), 3,33 (td, $J = 9,4, 6,5$ Hz, 1 H), 2,81 (s a, 1 H), 2,59 - 2,48 (m, 1 H), 2,09 (dc, $J = 12,9, 9,1$ Hz, 1 H).

10

Etapa 2. Preparación de **D18-2**: A una solución de **D18-1** (4,5 g, 44 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (8,19 g, 49 mmol) y trifetilfosfina (22,4 g, 132 mmol) en tetrahidrofurano (220 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (12,1 ml, 61,6 mmol) gota a gota mediante una jeringa a 23 °C bajo una atmósfera de argón. Después de 20 h, la mezcla de reacción de color naranja turbia resultante se concentró al vacío y se añadieron metanol (200 ml) seguido de carbonato potásico (15 g, 109 mmol) y la reacción se agitó a 23 °C. Después de un periodo adicional de 5 h, la mezcla resultante se diluyó con cloroformo (200 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto se recogió en agua (150 ml) y solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (50 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 200 ml) para retirar los productos secundarios orgánicos, y se concentró al vacío para proporcionar el **D18-2** en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 4,28 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,43 - 3,20 (m, 1 H), 2,56 - 2,39 (m, 1 H), 1,96 (dc, $J = 12,7, 8,7$ Hz, 1 H).

15

20

Etapa 3. Preparación de **D18-3**: A una solución del compuesto **D18-2** en bruto (5 g, 49,5 mmol) e imidazol (3,4 g, 49,5 mmol) en DMF (247 ml) se añadió TBSCl (7,5 g, 49,5 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se dejó calentar a 23 °C. Después de 7 h, se añadieron secuencialmente imidazol (7 g, 102 mmol) y TBSCl (16 g, 106 mmol) adicionales. Después de un periodo adicional de 16 h, la mezcla resultante se diluyó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (1 l). La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada (1 l), se secó con sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **D18-3**. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,99 (s, 1 H), 4,26 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 3,44 - 3,33 (m, 1 H), 3,30 - 3,19 (m, 1 H), 2,45 - 2,29 (m, 1 H), 2,11 - 1,95 (m, 1 H), 0,91 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

25

30

Etapa 4. Preparación de **D18-4**: A una solución de **D18-3** (1,00 g, 4,65 mmol), DMAP (57,8 mg, 0,465 mmol) y trietilamina (1,29 ml, 9,3 mmol) en diclorometano (23,3 ml) se añadió bicarbonato de di-*tert*-butilo (1,5 g, 6,97 mmol) a 23 °C y en atmósfera de argón. Después de 20 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **D18-4**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,31 (dd, $J = 9,4, 7,9$ Hz, 1 H), 3,79 (ddd, $J = 11,0, 8,9, 2,2$ Hz, 1 H), 3,53 - 3,41 (m, 1 H), 2,34 - 2,21 (m, 1 H), 1,92 (dc, $J = 12,2, 9,2$ Hz, 1 H), 1,53 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,13 (s, 3H).

35

40

Etapa 5. Preparación de **D18-5**: A una solución de **D18-4** (700 mg, 2,22 mmol) en tetrahidrofurano (11,1 ml) se añadió bromuro de pent-4-enilmagnesio (Novel Chemical Solutions, 0,5 M en 2-MeTHF, 4,89 ml, 2,44 mmol) a -78 °C gota a gota mediante una jeringa bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **D18-5**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,77 - 5,62 (m, 1 H), 4,95 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 4,92 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 4,26 (t ap, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,77 - 3,69 (m, 1 H), 3,41 (td, $J = 10,4, 6,7$ Hz, 1H), 2,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 1 H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 1 H), 1,60 (quin,

45

50

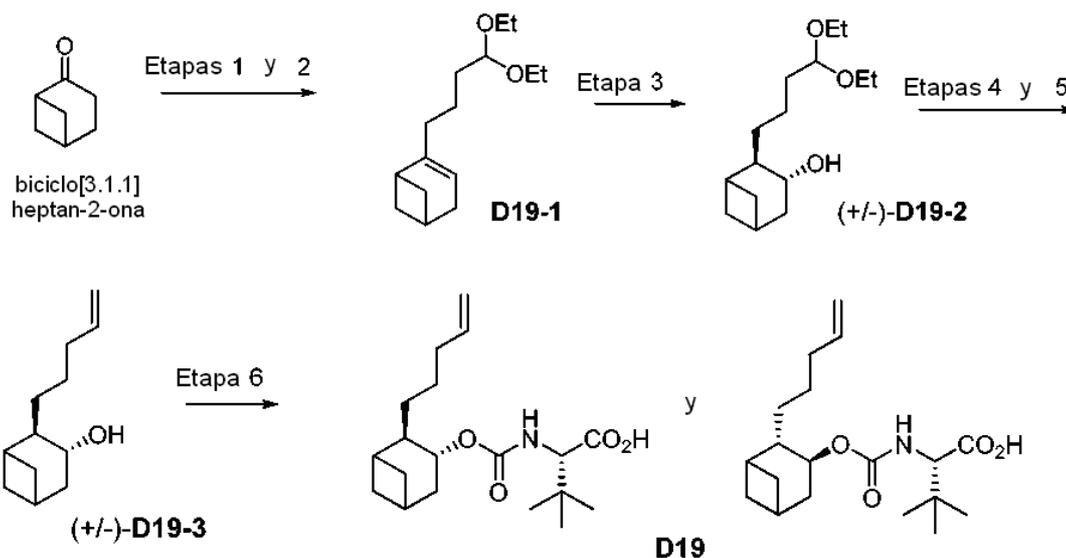
$J = 7,3$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

Etapa 6. Preparación de **D18-6**: A una solución de **D18-5** (740 mg, 1,92 mmol) y trietilsilano (6,10 ml, 38,4 mmol) en diclorometano (9,6 ml) se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (308 μ l, 2,50 mmol) a -78 °C gota a gota mediante una jeringa bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de un periodo adicional de 4 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), y se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionalar la amina libre en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. A una solución de la amina libre en bruto, y trietilamina (535 μ l, 3,84 mmol) en tetrahidrofurano (9,6 ml) se añadió anhídrido acético (146,5 μ l, 1,55 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionalar **D18-6** (mezcla diastereomérica a 2:1 que favorece el diastereómero deseado 1-((2S,3R)-3-(terc-butildimetilsililo)-2-(pent-4-enil)pirrolidin-1-il)etanona). RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3 , diastereómero secundario indicado por *) δ 5,80 - 5,64 (m, 1 H, 1H*), 5,01 - 4,82 (m, 2H, 2H*), 4,10 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H*), 4,04 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 3,82 (dd, $J = 10,3, 4,0$ Hz, 1 H), 3,66 - 3,56 (m, 1H*), 3,55 - 3,29 (m, 2H, 1H*), 3,24 - 3,16 (m, 1H*), 2,37 - 2,25 (m, 1H*), 2,08 - 1,88 (m, 2H, 1H*), 2,03 (s, 3H*), 2,00 (s, 3H), 1,81 - 1,61 (m, 2H, 2H*), 1,50 - 1,01 (m, 4H, 4H*), 0,85 (s, 9H*), 0,80 (s, 9H), 0,10 (s, 3H*), 0,09 (s, 3H*), 0,00 (s a, 6H).

Etapa 7. Preparación de **D18-7**: A una solución de **D18-6** (338 mg, 1,08 mmol) en tetrahidrofurano (21 ml) se añadió TBAF (1 M en tetrahidrofurano, 21 ml, 21 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Después de 17 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionalar **D18-7** (102 mg, mezcla diastereomérica a 2:1 que favorece el diastereómero deseado 1 de 1-((2S,3R)-3-hidroxi-2-(pent-4-enil)pirrolidin-1-il)etanona). RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3 , diastereómero secundario indicado por *) δ 5,84 - 5,70 (m, 1 H, 1H*), 5,06 - 4,91 (m, 2H, 2H*), 4,25 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H*), 4,20 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 3,98 (dd, $J = 9,2, 4,2$ Hz, 1 H), 3,76 - 3,68 (m, 1H*), 3,67 - 3,59 (m, 1H, 1H*), 3,55 - 3,46 (m, 1H, 2H*), 3,02 - 2,94 (m, 1 H), 2,22 - 1,85 (m, 2H, 2H*), 2,10 (s, 3H*), 2,07 (s, 3H), 1,82 - 1,59 (m, 2H, 2H*), 1,55 - 1,13 (m, 4H, 4H*).

Etapa 8. Preparación de **D18-8**: A una solución de **D18-7** (102 mg, 0,518 mmol) y piridina (8 μ l, 0,104 mmol) se añadió DSC (159,2 mg, 0,621 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a 45 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron agua (518 μ l), L-terc-leucina (86,5 mg, 0,518 mmol) y K_3PO_4 (330 mg, 1,55 mmol) de forma secuencial, y la mezcla resultante se calentó a 50 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionalar **D18-8** (mezcla diastereomérica a 2:1 que favorece el ácido (S)-2-(((2S,3R)-1-acetil-2-(pent-4-enil)pirrolidin-3-iloxi)carbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico deseado). RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3 , diastereómero secundario indicado por *) δ 5,85 - 5,65 (m, 1H, 1H*), 5,39 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H*), 5,34 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 5,07 - 4,87 (m, 3H, 3H*), 4,16 - 4,03 (m, 1H, 1H*), 3,83 - 3,45 (m, 3H, 3H*), 2,30 - 1,95 (m, 8H), 2,30 - 1,95 (m, 2H, 3H*), 1,82 - 1,65 (m, 2H, 1H*), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H*), 1,58 - 1,13 (m, 4H, 4H*), 1,01 (s a, 9H, 9H*).

Preparación de la mezcla del compuesto intermedio **D19**



Etapas 1 y 2: Preparación de **D19-1**: Una solución de KHMDS en THF 1,0 M (10 ml, 10 mmol) se diluyó con THF (10 ml) en atmósfera de Ar y la solución resultante se enfrió a -78 °C en un baño de CO_2 :acetona. Se añadió

biciclo[3.1.1]heptan-2-ona (1,0 g, 9,1 mmol, véase: Yin, *et al.*, J. Org. Chem. 1985, 50, 531) como una solución en THF (5 ml) durante 2 min, se lavó con una cantidad adicional de THF (2 x 2,5 ml) para asegurar la transferencia completa. La mezcla resultante se agitó durante 30 min, y se añadió N-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) (3,8 g, 9,7 mmol) como una solución en THF (10 ml) durante 2 min, lavando con una cantidad adicional de THF (2 x 2,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 min y se retiró del baño de refrigeración. Después de agitar un periodo adicional de 30 min, la reacción se diluyó con Et₂O (70 ml) y HCl acuoso 1 M (50 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 1 M (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. Esta se filtró a través de un lecho de sílice con un 30 % de EtOAc en hexanos para proporcionar un residuo en bruto de (1,24 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: A una solución de acetal de dietilo de 3-butenal (1,4 ml, 8,3 mmol) en atmósfera de Ar enfiada en un baño de agua enfiada con hielo se añadió una solución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (15,9 ml, 7,95 mmol) en THF 0,5 M durante 3 min. La reacción se agitó durante 20 h, permitiendo que el baño de refrigeración se agotara durante una noche. A continuación, se añadió una solución acuosa 3 M de NaOH (2,9 ml, 8,7 mmol), y después de agitar 20 min, la solución resultante se transfirió en su totalidad a un matraz que contenía el producto de la Etapa 1 (aprox. 5,16 mmol) y PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (420 mg, 0,51 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C. Después de agitar 14 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 10 % de EtOAc en hexanos después de un equilibrio previo con un 1 % de Et₃N en EtOAc) proporcionó el compuesto intermedio **D19-1**. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,36 - 5,28 (m, 1 H), 4,59 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,73 - 3,58 (m, 2H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 1 H), 2,45 - 2,34 (m, 3H), 2,23 - 2,08 (m, 4H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,67 (dt, J = 16,1, 6,9 Hz, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

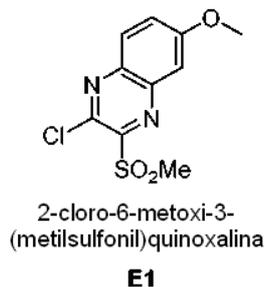
Etapa 3: Preparación de **D19-2**: Una solución de la olefina **D19-1** (660 mg, 2,77 mmol) en THF (25 ml) se enfrió en un baño de agua enfiada con hielo. A continuación se añadió BH₃·Me₂S como una solución 1 M en CH₂Cl₂ (2,9 ml, 2,9 mmol) durante 1 min. La solución resultante se agitó durante 2 h en el baño de agua enfiada con hielo y a continuación se permitió que se calentara a t.a. Después de agitar un periodo adicional de 3 h, la mezcla de reacción se volvió a enfriar en un baño de agua enfiada con hielo y se diluyó con NaOH acuoso 2 M (7 ml) seguido de un 30 % de H₂O₂ acuoso (7 ml). La mezcla resultante se agitó un periodo adicional de 16 h a medida que se permitía que el baño de refrigeración se agotara gradualmente. La mezcla se repartió entre Et₂O (100 ml) y H₂O (50 ml), las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 0,5 M (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 40 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 570 mg del compuesto intermedio **D19-2**. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,60 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,76 - 3,60 (m, 3H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 2,39 - 2,05 (m, 4H), 1,91 - 1,48 (m, 9H), 1,43 - 1,35 (m, 1 H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,06 - 0,98 (m, 1 H).

Etapas 4 y 5: Preparación de **D19-3**: el acetal **D19-2** (360 mg, 1,4 mmol) se disolvió en THF (8 ml) y H₂O (2 ml). Se añadió monohidrato del ácido *para*-toluenosulfónico (40 mg, 0,2 mmol) y la solución resultante se agitó 16 h a t.a. La reacción se diluyó con Et₂O (50 ml) y H₂O (30 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (30 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Etapa 5: se suspendió bromuro de metil trifenilfosfonio (1,66 g, 4,6 mmol) en THF (40 ml) en atmósfera de Ar y se enfrió a través de un baño de CO₂/acetona a -78 °C. Una solución 1 M de NaHMDS en THF (4,2 ml, 4,2 mmol) se añadió gota a gota y la suspensión de color amarillo resultante se agitó durante 5 min. La mezcla se retiró del baño de refrigeración y la agitación se continuó un periodo adicional de 30 min. La isquémica continuación, la mezcla se volvió a enfriar a -78 °C y el residuo en bruto de la etapa anterior (aprox. 1,4 mmol) se añadió como una solución en THF (5 ml) durante 5 min, lavando con una cantidad adicional de THF (2 x 2,5 ml) para asegurar la transferencia completa. La mezcla resultante se agitó durante 5 min y a continuación se colocó en un baño de agua enfiada con hielo y se agitó durante un periodo adicional de 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y se diluyó con Et₂O (30 ml) y H₂O (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró sobre 5 g gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 30 % de EtOAc en hexanos) proporcionó **D19-3**. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,01 - 5,81 (m, 1 H), 5,22 - 5,05 (m, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 1 H), 2,43 - 2,25 (m, 2H), 2,24 - 2,04 (m, 4H), 1,83 - 1,16 (m, 10H).

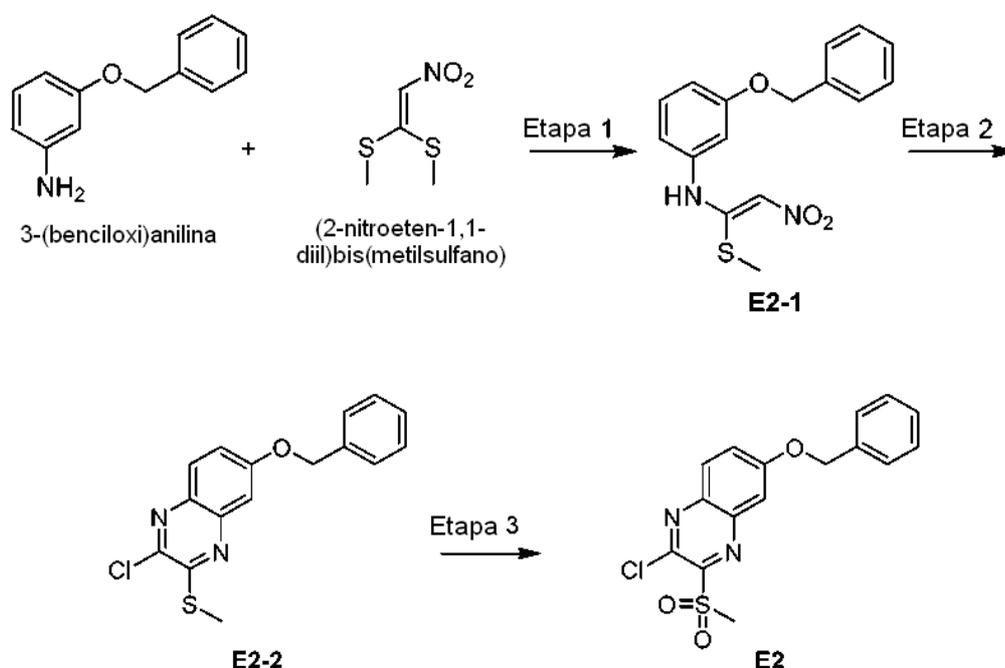
Etapa 6: el compuesto intermedio **D19-3** (270 mg, 1,5 mmol) se disolvió en DMF (2,0 ml). Se añadieron piridina (125 µl, 1,5 mmol) y DSC (500 mg, 1,9 mmol), y la reacción se agitó a 45 °C durante 15 h. A continuación, la reacción se colocó en un baño de agua enfiada con hielo y se añadió H₂O (2,0 ml) gota a gota durante 30 s. La mezcla se retiró del baño de refrigeración y se permitió la agitación durante 10 min. La mezcla se volvió a enfriar en un baño de agua enfiada con hielo y se añadió L-*terc*-leucina (259 mg, 1,97 mmol) seguido de K₃PO₄ (835 mg, 3,93 mmol). La mezcla de reacción se retiró del baño de refrigeración y se permitió su aplicación a t.a. durante 5,25 h. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml), HCl acuoso 1 M (20 ml), y H₂O (15 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con HCl acuoso 0,2 M (2 x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar una mezcla de diastereómeros **D19** (505 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₃₂NO₄: 338,2; encontrado: 337,8.

Preparación del compuesto intermedio **E1**



5 El compuesto intermedio **E1** (2-cloro-6-metoxi-3-(metilsulfonyl)quinoxalina) se preparó de acuerdo con Mahata, P.K., *et al.*, *Org. Lett.* 2005, 7, 2169.

Preparación del compuesto intermedio **E2**



10

Etapa 1. Preparación de **E2-1**: En un matraz de fondo redondo, 3-(benciloxi)anilina (4,025 g, 20,20 mmol) y 1,1-bis(metil)io-2-nitroetileno (3,338 g, 20,20 mmol) en etanol (40 ml) se calentaron a reflujo durante 24 h con agitación constante. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con éter (150 ml). La mezcla se filtró y se lavó con éter para proporcionar **E2-1** (3,32 g) en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₆H₁₇N₂O₃S: 317,1; encontrado: 317,1.

15

Etapa 2. Preparación de **E2-2**: A una suspensión de **E2-1** (3,32 g, 10,49 mmol) en 25 ml de MeCN, se añadió POCl₃ (2,93 ml, 31,5 mmol) gota a gota durante 15 min con agitación constante. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 5 h. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ enfriado con hielo, se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se eluyó a través de un lecho de sílice con CH₂Cl₂. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido se lavó con MeCN para proporcionar **E2-2** (1,56 g) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₆H₁₄ClN₂O₃S: 317,1; encontrado: 317,3.

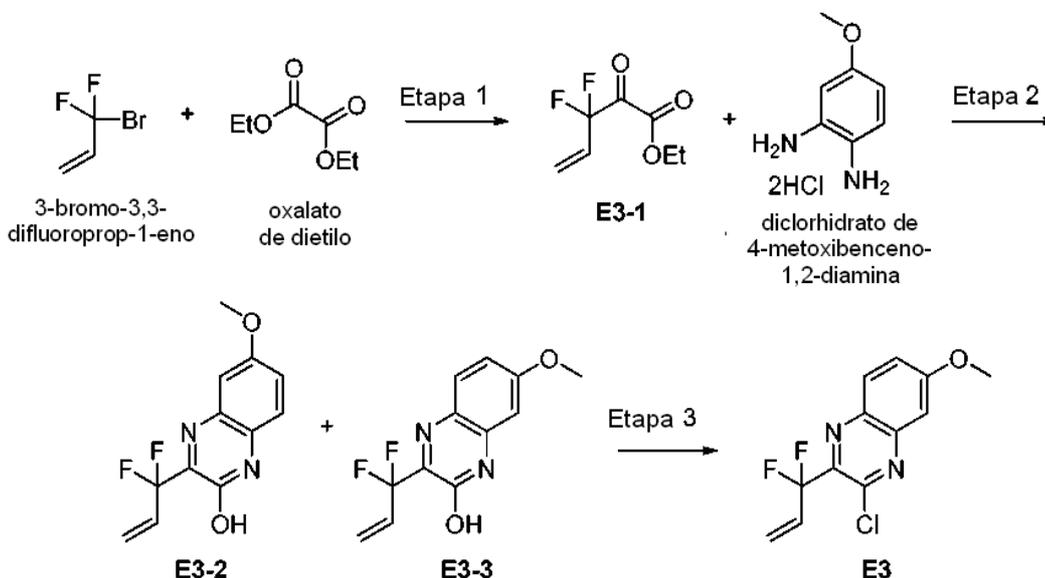
20

25

Etapa 3. Preparación del compuesto intermedio **E2**. Una solución de *m*CPBA (1,87 g, 10,83 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de **E2-2** (1,56 g, 4,92 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) a 0 °C durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado enfriado con hielo y se repartieron con CH₂Cl₂. A continuación, la fase orgánica se lavó posteriormente con agua y solución salina saturada y se secó sobre

Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía en fase normal con CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto Intermedio **E2** del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₆H₁₄ClN₂O₃S: 349,0; encontrado: 349,0.

5 Preparación del compuesto intermedio **E3**



10 Etapa 1. Preparación de **E3-1**: A una solución de 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno (25,0 g, 159 mmol) y oxalato de dietilo (21,6 ml, 159 mmol) en THF (380 ml), éter dietílico (90 ml) y *n*-pentano (90 ml) a -100 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (2,5 M en hexano, 67 ml, 167,6 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -95 °C durante 1 h y -78 °C durante 2 h, y se inactivó con NH₄Cl ac. (11 g en 150 ml de agua). La mezcla se extrajo con éter (tres veces). Las fases orgánicas se lavaron con HCl acuoso 1 N y solución salina saturada, y se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos: 0 % a un 40 %) para dar **E3-1** (7,0 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,98-6,18 (m, 1 H), 5,78 (dd, J = 0,9 Hz, 13 Hz, 1 H), 5,60 (dd, J = 0,9 Hz, 11 Hz, 1 H), 4,38 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 Etapa 2. Preparación de **E3-2** y **E3-3**: A una solución de **E3-1** (14,0 g, 78,6 mmol) y diclorhidrato de 4-metoxibenceno-1,2-diamina (15,08 g, 71,4 mmol) en EtOH (360 ml) a ta se añadió trietilamina (19,9 ml, 142,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró. La suspensión en diclorometano (30 ml) y el filtrado proporcionó una cierta separación de los regioisómeros con **E3-2** como la especie que precipita. (Rendimiento total de 16,5 g a partir de filtración y cromatografía posterior). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,940 (s a, 1 H), 7,850 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,985 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1 H), 6,754 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,625-6,498 (m, 1 H), 5,907 (dt, J = 17, 2 Hz, 1 H), 5,601 (d, J = 11 Hz, 1 H), 3,938 (s, 3H). La mezcla se suspendió, se filtró y se concentró una vez más, a continuación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos: 5 % a un 34 %) para dar **E3-3** (2,07 g) como el primer componente de elución. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,05 (s a, 1 H), 7,850 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,986 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1 H), 6,761 (d, J = 3 Hz, 1 H), 6,597-6,526 (m, 1 H), 5,91 (dt, J = 17, 2 Hz, 1 H), 5,601 (d, J = 11 Hz, 1 H), 3,939 (s, 3H).

20 Etapa 3. Preparación del compuesto intermedio **E3**: Una solución de **E3-3** (2,07 g, 8,2 mmol en 1 ml de DMF se trató con POCl₃ (0,8 ml) y se calentó a 65 °C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc se interrumpió vertiéndola en agua enfriada con hielo. La fase orgánica se lavó posteriormente con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 2,1 g del compuesto intermedio **E3**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,028 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1 H), 7,32(d, J = 3 Hz, 1 H), 6,549-6,478 (m, 1 H), 5,86 (dt, J = 17, 2 Hz, 1 H), 5,67 (d, J = 11 Hz, 1 H), 3,981 (s, 3H).

35

Preparación del compuesto intermedio **E4**

**E4**

El compuesto intermedio **E4** (2-cloro-3-(1,1-difluoroalil)quinoxalina) se preparó de una manera similar al compuesto intermedio **E3**, sustituyendo el 1,2-diaminobenceno por diclorhidrato de 4-metoxibenceno-1,2-diamina en la Etapa 2.

5

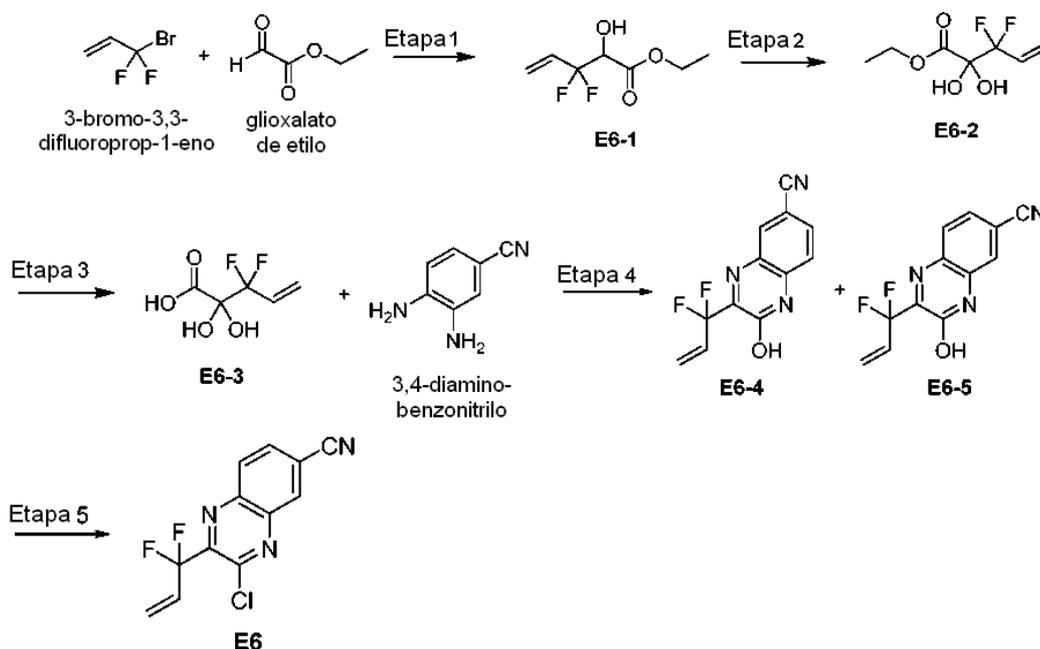
Preparación del compuesto intermedio **E5**

**E5**

El compuesto intermedio **E5** (2,6-dicloro-3-(metilsulfonil)quinoxalina) se preparó de acuerdo con Mahata, P.K., *et al.*, Org. Lett. 2005, 7, 2169.

10

Preparación del compuesto intermedio **E6**



15

Etapa 1. Preparación de **E6-1**: Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l se cargó con una solución de 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno (25 g, 159,3 mmol) en DMF (360 ml) y agua (90 ml). La solución resultante se trató con 2-oxoacetato de etilo (33 ml, 1 M en tolueno), e In (25 g). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta y a continuación se extrajo con 3 x 300 ml de éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con 1 x 100 ml de NH₄Cl acuoso saturado y 1 x 100 ml de solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar **E6-1** que se usó posteriormente sin purificación adicional.

20

Etapa 2. Preparación de **E6-2**. Al hidroxiéster **E6-1** (58,1 g, 323 mmol) en un matraz de 3 bocas de 2 l equipado con agitación superior y una sonda de temperatura interna. A continuación se añadieron de forma secuencial TEMPO (5,4 g, 35 mmol), solución tampón (preparada por disolución de 4,2 g de NaHCO₃ y 0,53 g de Na₂CO₃ por 100 ml de agua, 700 ml, 7v), y NaOCl (Clorox 6,15 % en peso, 422 ml, 395 mmol) al

25

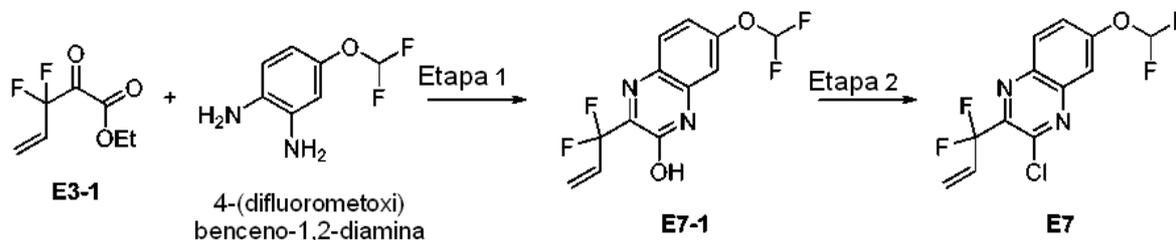
matraz a 20 °C. Después de 2 h la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar **E6-2**. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,98-6,18 (m, 1 H), 5,78 (dd, J = 0,9 Hz, 13 Hz, 1 H), 5,60 (dd, J = 0,9 Hz, 11 Hz, 1 H), 4,38 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

5 Etapa 3. Preparación de **E6-3**. A una solución de 3,3-difluoro-2,2-dihidroxipent-4-enoato de etilo **E6-2** (57,4 g, 292 mmol) en THF (725 ml) y agua (131 ml) se añadió LiOH·H₂O (22 g, 529 mmol) a 20 °C. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo sólido se suspendió en agua (300 ml) y la mezcla resultante se acidificó a pH = 1 con solución acuosa de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron (~1,5 h), y a continuación se añadió cloruro sódico hasta que la solución se saturó. La solución resultante se extrajo con MTBE (2 x 500 ml) y acetato de etilo (2 x 500 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo sólido de color naranja en bruto se suspendió en DCM (100 ml) y se agitó hasta que lo sólido se distribuyeron finalmente antes de añadir hexanos (75 ml) lentamente mediante un embudo de adición. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración al vacío a través de un embudo con frit media y se lavó con 1:1 de diclorometano/ hexanos (2 x 10 ml) para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,17 (s a, 1 H), 6,18-6,01 (m, 1 H), 5,64-5,52 (m, 2H).

10 Etapa 4. Preparación de **E6-4** y **E6-5**: Una solución de **E6-3** (0,5 g, 3,3 mmol) en EtOH (12 ml) se trató con 3,4-diaminobenzonitrilo (0,47 g, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se absorbió sobre gel de sílice, a continuación se purificó por cromatografía en columna para dar **E6-4** (0,5 g) como el primer componente de elución. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, 1H), 7,65 (dd, 2H), 6,49 (m, 1H), 5,80 (dt, 1H), 5,60 (d, 1H). **E6-5** (0,2 g) se recuperó como el segundo componente de elución. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 6,49 (m, 1H), 5,80 (dt, 1H), 5,59 (d, 1 H).

20 Etapa 5. Preparación del compuesto intermedio **E6**: Una solución de **E6-4** (0,5 g, 2 mmol en 4,5 ml de DMF se trató con POCl₃ (3 ml) y se calentó a 65 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se interrumpió vertiéndola en agua enfriada con hielo. La fase orgánica se lavó posteriormente con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar 0,48 g del compuesto intermedio **E6** (3-cloro-2-(1,1-difluoroalil)quinoxalina-6-carbonitrilo). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 6,55 (m, 1 H), 5,84 (dt, 1H), 5,72 (d, 1 H).

Preparación del compuesto intermedio E7



35 Etapa 1. Preparación de **E7-1**: A una solución de **E3-1** (1,84 g, 10,93 mmol) y 4-(difluorometoxi)benceno-1,2-diamina (1,90 g, 10,93 mmol, preparada de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 30y del documento WO2003035065, p. 511,) en DMF (40 ml) a ta se añadió DIPEA (9,5 ml, 54,65 mmol) y HATU (6,23 g, 16,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y solución salina saturada (50 ml). La mezcla se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos: 20 % a un 60 %) proporcionó **E7-1** (800 mg) como la última fracción de elución de dos con los espectros de masas similares. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₁₂H₉F₄N₂O: 289,2; encontrado: 289,0.

40 Etapa 2. Preparación del compuesto intermedio **E7**: Hidroxi-quinoxalina **E7-1** (800 mg, 2,8 mmol), POCl₃ (1,65 ml, 3,0 mmol) y DMF (10 ml) se combinan a ta y a continuación se calientan a 65 °C durante 2,5 h momento en el que se añade una cantidad adicional de POCl₃ (0,2 ml, 0,36 mmol). La reacción se calentó durante un periodo adicional de 3 h a 65 °C a continuación se enfrió a ta. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua fría (30 ml), y se recogió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado (100 ml) seguido de solución salina saturada (50 ml), y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La solución resultante se concentró al vacío para dar el compuesto intermedio **E7** (859 mg) que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₁₂H₈ClF₄N₂O: 307,0; encontrado: 307,0.

Preparación del compuesto intermedio E8

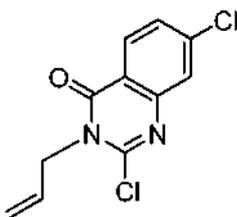


E8

El compuesto intermedio **E8** (2-cloro-6-fluoro-3-(metilsulfonil)quinoxalina) se preparó de acuerdo con Mahata, P.K., *et al.*, Org. Lett. 2005, 7, 2169.

5

Preparación del compuesto intermedio **E9**



E9

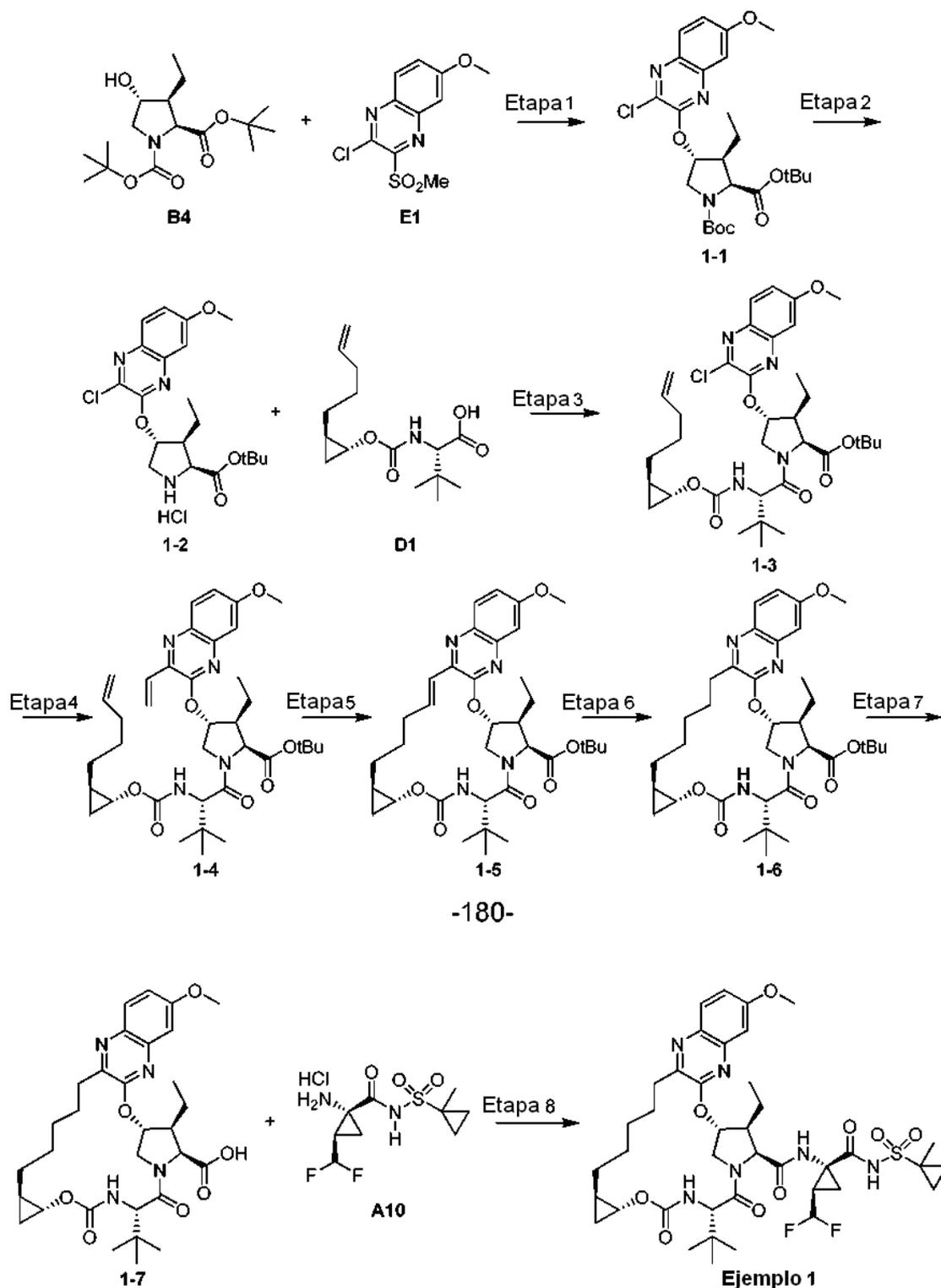
- 10 La 2,7-dicloro-3-(prop-2-en-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (compuesto intermedio **E9**) se preparó de acuerdo con Etapa 3 del compuesto intermedio D5 del documento WO '040 p 53-4.

Preparación del Ejemplos

- 15 Los compuestos IVa-IVh son de acuerdo con la invención. Los otros compuestos son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

20



-180-

Etapa 1. Preparación de **1-1**: Una mezcla que contenía Intermedio **B4** (2,03 g, 6,44 mmol), compuesto intermedio **E1** (1,6 g, 5,85 mmol) y carbonato de cesio (3,15 g, 9,66 mmol) en MeCN (40 ml) se agitó vigorosamente a ta en una atmósfera de Ar durante 16 h. A continuación, la reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar **1-1** en forma de un sólido de color blanco (2,5 g). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-Boc+2H]⁺ calc. para C₂₀H₂₇ClN₃O₄: 408,9; encontrado: 408,6.

5

10

Etapa 2. Preparación de **1-2**: A una solución de **1-1** (2,5 g, 4,92 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 25 ml, 98,4 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 5 h. La reacción en bruto se

concentró al vacío para dar **1-2** en forma de un sólido de color blanco (2,49 g) que se usó en posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M]⁺ calc. para C₂₀H₂₆ClN₃O₄: 407,9; encontrado: 407,9.

Etapa 3. Preparación de **1-3**: A una solución de **1-2** (2,49 g, 5,61 mmol) en DMF (35 ml), compuesto intermedio **D1** (1,75 mg, 6,17 mmol) y DIPEA (3,9 ml, 22,44 mmol) se añadió COMU (3,12 g, 7,29 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución de acuoso ácido cítrico al 5 % y se extrajo con EtOAc, se lavó posteriormente con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para producir **1-3** en forma de una espuma de color naranja (2,31 g) que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M]⁺ calc. para C₃₅H₄₉ClN₄O₇: 673,3; encontrado: 673,7.

Etapa 4. Preparación de **1-4**: A una solución de **1-3** (2,31 g, 3,43 mmol), TEA (0,72 ml, 5,15 mmol) y viniltrifluoroborato potásico (0,69 mg, 5,15 mmol) en EtOH (35 ml) se añadió PdCl₂(dppf) (0,25 g, 0,34 mmol, Frontier Scientific). La reacción se roció con argón durante 15 min y se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se adsorbió directamente sobre gel de sílice y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar **1-4** en forma de un aceite de color amarillo (1,95 g). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,4; encontrado: 665,3.

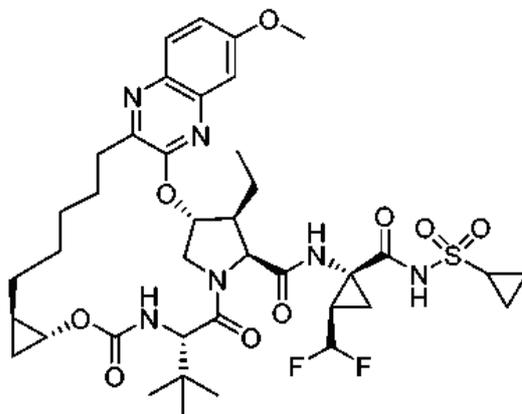
Etapa 5. Preparación de **1-5**: A una solución de **1-4** (1,95 g, 2,93 mmol) en DCE (585 ml) se añadió catalizador de Zhan 1B (0,215 g, 0,29 mmol, Strem) y la reacción se roció con Ar durante 15 min. La reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 h, se permitió que se enfriara a ta y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir **1-5** en forma de un aceite de color amarillo (1,47 g; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,4; encontrado: 637,3).

Etapa 6. Preparación de **1-6**: Una solución de **1-5** (0,97 g, 1,52 mmol) en EtOH (15 ml) se trató con Pd/C (Pd al 10 % en peso, 0,162 g). La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite, el lecho se lavó con EtOAc y se concentró para dar **1-6** en forma de un sólido espumoso de color marrón (0,803 g) que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,4; encontrado: 639,3.

Etapa 7. Preparación de **1-7**: A una solución de **1-6** (0,803 g, 1,26 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (5 ml) y se agitó a ta durante 3 h. Se añadieron 2 ml adicionales de TFA y la reacción se agitó durante otra 1,5 h. La reacción se concentró hasta un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (35 ml). La solución orgánica se lavó con agua. Después de la separación de las fases, se añadió NaHCO₃ acuoso sat. con agitación hasta que la fase acuosa alcanzó un pH ~ 7-8. Las fases se separaron de nuevo y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico acuoso 1 M y solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir **1-6** en forma de un sólido espumoso de color marrón (0,719 g) que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₄₃N₄O₇: 583,3; encontrado: 583,4.

Etapa 8. Preparación del Ejemplo 1: A una solución de **1-7** (0,200 g, 0,343 mmol), compuesto intermedio **A10** (0,157 g, 0,515 mmol), DMAP (0,063 g, 0,51 mmol) y DIPEA (0,3 ml, 1,72 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (0,235 g, 0,617 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con MeCN y se purificó directamente por HPLC en fase inversa (Gemini, un 30-100 % de MeCN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para dar el Ejemplo 1 (118,6 mg) en forma de un una sal de TFA sólida. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,63 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,4; encontrado: 833,5. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,19 (s, 1H); 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 5,83 (td, J_{H-F} = 55,6 Hz, J = 6,4 Hz, 1H); 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,40 (s, 1H) 4,38 (ap d, J = 7,2 Hz, 1 H); 4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,75 (dt, J = 7,2, 4 Hz, 1H); 3,00-2,91 (m, 1H); 2,81 (td, J = 12, 4,4 Hz, 1H); 2,63-2,54 (m, 1H); 2,01 (s a, 2H); 1,88-1,64 (m, 3H); 1,66-1,33 (m, 11H) 1,52 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,96-0,88 (m, 2H); 0,78-0,68 (m, 1 H); 0,55-0,46 (m, 1 H).

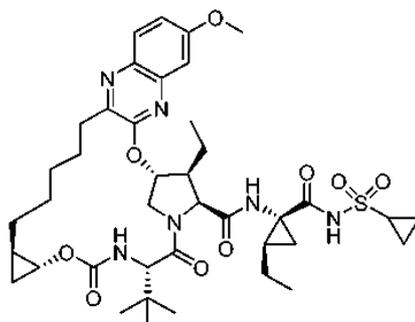
Ejemplo 2. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Ejemplo 2

El Ejemplo 2 se preparó de una manera similar al Ejemplo 1, sustituyendo el compuesto intermedio A9 por el compuesto intermedio A10 en la Etapa 8. El Ejemplo 2 se aisló (37,9 mg) con una pureza de aproximadamente un 85 % en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,54 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,35; encontrado: 819,51. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,26 (s, 1H); 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,26 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,68 (s a, 1H); 6,01 (td, J_{H-F} = 55,6 Hz, J = 6,8 Hz, 1H); 5,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 5,38, (d, J = 10 Hz, 1H); 4,50-4,40 (m, 3H); 4,10 (dd, J = 12, 3,6 Hz, 1 H); 3,95 (s, 3H); 3,79-3,72 (m, 1H); 2,96-2,82 (m, 3H); 2,63-2,56 (m, 1H); 2,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 1,98-1,86 (m, 1H); 1,84-1,28 (m, 13H); 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,16-0,92 (m, 3H); 1,09 (s, 9H); 0,74-0,64 (m, 1H); 0,48 (c, J = 6,4 Hz, 1H).

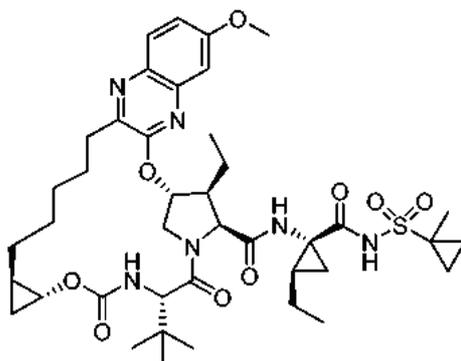
Ejemplo 3. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-((1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-etilciclopropil)-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropano[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Ejemplo 3

El Ejemplo 3 se preparó de una manera similar al Ejemplo 1, sustituyendo el compuesto intermedio A3 por el compuesto intermedio A10 en la Etapa 8. El Ejemplo 3 se aisló (0,035 g) con una pureza de aproximadamente un 88 % en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,63 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₇N₆O₉S: 797,4; encontrado: 797,5. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (s, H); 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,41-4,32 (m, 2H); 4,16 (dd, J = 12,4 Hz, 3,6 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,74 (dt, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H); 3,20-2,91 (m, 2H); 2,86-2,76 (m, 1H); 2,61-2,53 (m, 1H); 1,88-1,68 (m, 4H); 1,66-1,34 (m, 9H); 1,34-1,20 (m, 5H); 1,18-1,04 (m, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,00-0,92 (m, 7H); 0,79-0,69 (m, 1 H); 0,50 (d a, J = 7,2 Hz, 1 H).

Ejemplo 4. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-9-etil-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropano[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

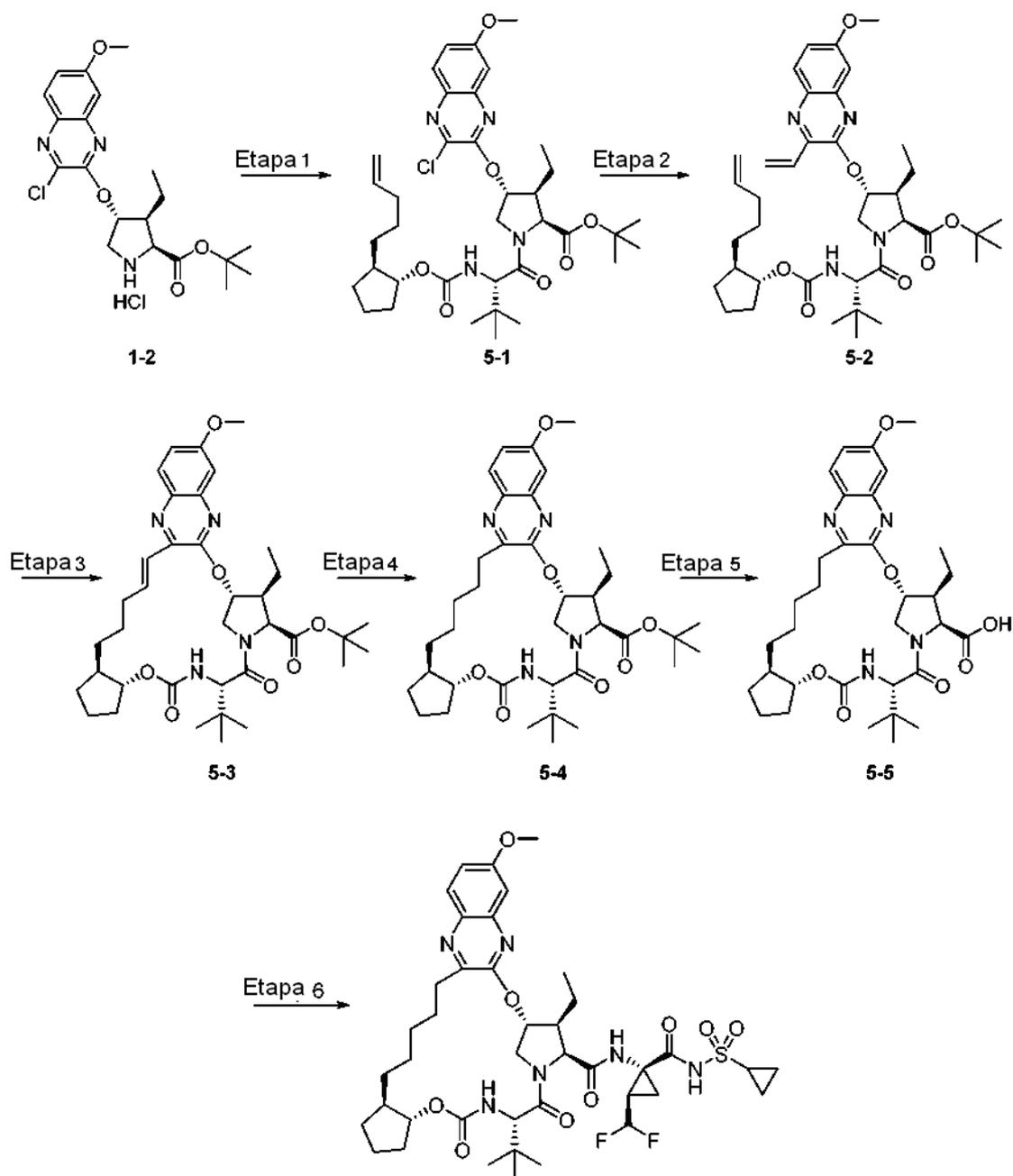


Ejemplo 4

El Ejemplo 4 se preparó de una manera similar al Ejemplo 1, sustituyendo el compuesto intermedio **A4** por el compuesto intermedio **A10** en la Etapa 8. El Ejemplo 4 se aisló (0,018 g) con una pureza de aproximadamente un 88 % en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,75. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₉N₆O₉S: 811,4; encontrado: 811,6. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H); 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 5,90 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,37 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,16 (dd, J = 11,6, 6,8 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,74 (dt, J = 6,8, 3,6 Hz, 1H); 3,10-2,91 (m, 1H); 2,90-2,7 (m, 1H); 2,63-2,55 (m, 1H); 1,86-1,69 (m, 3H); 1,65-1,36 (m, 13H); 1,52 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,16-1,06 (m, 2H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,85 (m, 7H); 0,79-0,68 (m, 1H); 0,50 (d a, J = 6,8 Hz, 1H).

Ejemplo 5. Preparación de (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida

15



Etapa 1. Preparación de **5-1**: HATU (555 mg, 1,46 mmol, Oakwood) y DIPEA (1,10 ml, 6,35 mmol) se añadieron a una mezcla de **1-2** (533 mg, 1,20 mmol) y el compuesto intermedio **D5** (414 mg, 1,33 mmol) en 12 ml de DMF en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-35 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **5-1** (713 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 701,36; encontrado: 701,58.

Etapa 2. Preparación de **5-2**: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (94 mg, 0,115 mmol, Strem) se añadió a una mezcla desoxigenada de **5-1** (710 mg, 1,01 mmol), viniltrifluoroborato potásico (213 mg, 1,59 mmol) y trietilamina (0,210 ml, 1,52 mmol) en 11 ml de EtOH a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 78 °C en atmósfera de argón durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir **5-2** (699 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_7$: 693,41; encontrado: 693,47.

Etapa 3. Preparación de **5-3**: Una mezcla de **5-2** (699 mg, 1,01 mmol) y catalizador de Zhan 1 B (81 mg,

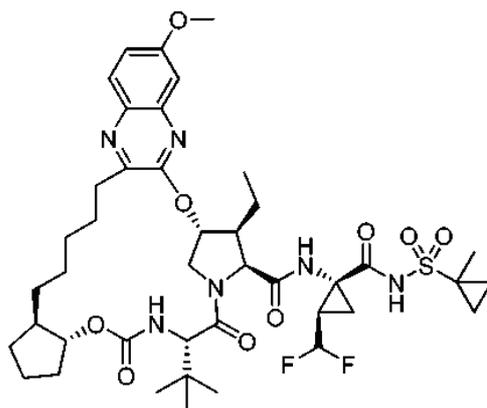
0,111 mmol, Strem) en 200 ml de DCE se desoxigenó en atmósfera de argón durante 25 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 95 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 10 minutos adicionales, se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **5-3** (336 mg) en forma de un sólido de color marrón claro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,38; encontrado: 665,53.

Etapa 4. Preparación de **5-4**: Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso de Pd, 102 mg, 0,096 mmol) a una solución de **5-3** (330 mg, 0,497 mmol) en 8 ml de etanol y 3,5 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 100 minutos y a continuación se filtró sobre Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para producir **5-4** (64 mg) en forma de una película sólida de color amarillo claro-marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₅N₄O₇: 667,40; encontrado: 667,52.

Etapa 5. Preparación de **5-5**: se añadió TMSOTf (0,53 ml, 2,91 mmol) gota a gota a una solución de **5-4** (329 mg, 0,494 mmol) en 10 ml de diclorometano en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de una hora, se añadió una cantidad adicional de 0,3 ml de TMSOTf. Después de un periodo adicional de una hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La película resultante se recogió en 12 ml de tolueno y se concentró a presión reducida. Este proceso se repitió una segunda vez para producir **5-5** (301 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₇N₄O₇: 611,34; encontrado: 611,46.

Etapa 6. Preparación del Ejemplo 5: HATU (129 mg, 0,339 mmol) y DIPEA (0,22 ml, 1,27 mmol) se añadieron a una mezcla de **5-5** (134 mg, 0,22 mmol) y compuesto intermedio **A9** (95 mg, 0,328 mmol) en 6,6 ml de MeCN en atmósfera de argón. Después de agitar durante 5 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (15-100 % de acetonitrilo en agua, con un tampón de un 0,1 % de ácido trifluoroacético) para producir el Ejemplo 5 (43 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro, sal del ácido trifluoroacético, después de liofilización. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,11 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,38; encontrado: 847,62. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 15,4, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,87 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6 Hz, 1H), 5,87-5,83 (m, 1H), 4,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,98-1,74 (m, 4H), 1,72-1,52 (m, 4H), 1,50-1,20 (m, 12H), 1,18-1,02 (m, 8H), 1,06 (s, 9H).

Ejemplo 6. Preparación de (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10h-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida

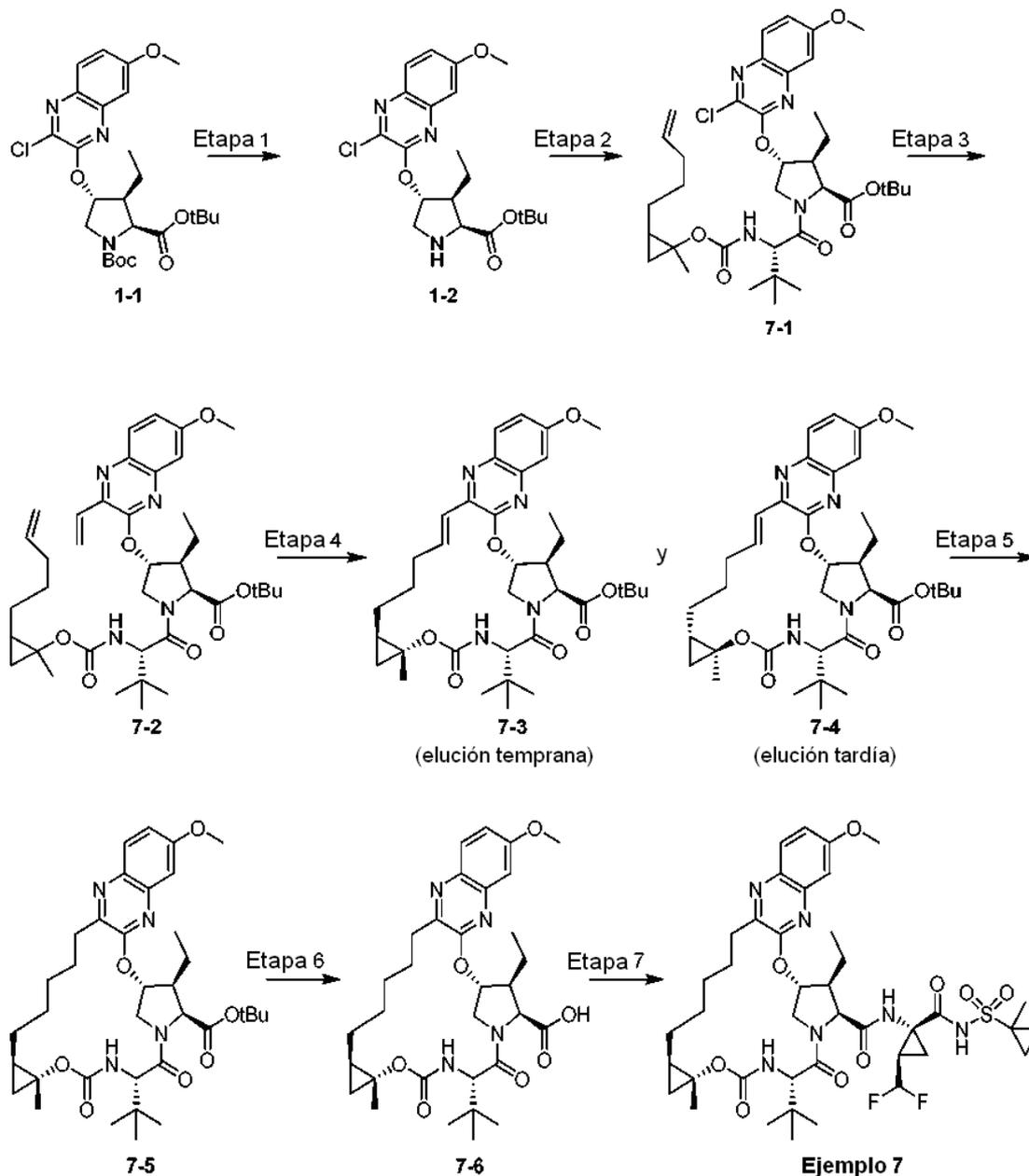


Ejemplo 6

El Ejemplo 6 se preparó de una manera similar al Ejemplo 5, sustituyendo el compuesto intermedio **A10** por el compuesto intermedio **A9** en la Etapa 6. El Ejemplo 6 se aisló (29 mg) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,26 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 861,40; encontrado: 861,20. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,91 (s, 1H), 7,82 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,95 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,10-3,88 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,05-1,65 (m, 4H), 1,64-1,21 (m, 12H), 1,40 (s, 3H), 1,17-0,80 (m, 12H), 1,09 (s, 9H).

Ejemplo 7. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1 R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-1a-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropano[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

5



Etapa 1. Preparación de **1-2** (base libre): el carbamato **1-1** (350 mg, 0,689 mmol) se añadió a un matraz que contenía una mezcla a 4:1 de acetato de t-butilo:DCM (3,5 ml). A esta solución se añadió a continuación ácido metanosulfónico (447 μ l, 6,89 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 min a ta, a continuación se diluyó con cloruro de metileno (20 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La solución se dejó en agitación hasta que la evolución del gas cesó, a continuación las sustancias orgánicas se retiraron y la fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido de color blanco resultante **1-2** (base libre, 280 mg) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 408,2; encontrado: 408,1.

Etapa 2. Preparación de la mezcla **7-1**: la amina **1-2** (281 mg, 0,689 mmol) se combinó con la mezcla diastereomérica del compuesto intermedio **D6** (266 mg, 0,895 mmol), DIPEA (600 μ l, 3,45 mmol) y DMF (2 ml). A continuación se añadió HATU (340 mg, 0,895 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 40 °C durante 5 h. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se recogió en cloruro de metileno (10 ml). Las

fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez con cloruro de metileno (10 ml). Las fases orgánicas se lavaron a continuación con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto significó a continuación por cromatografía sobre gel de sílice para dar **7-1** como una mezcla diastereomérica a 1:1 (280 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,4; encontrado: 687,3.

Etapa 3. Preparación de **7-2**: se añadió Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,0407 mmol) a una mezcla desgasificada de **7-1** (280 mg, 0,407 mmol), viniltrifluoroborato potásico (55 mg, 0,733 mmol) y trietilamina (91 µl, 0,651 mmol) en 2 ml de etanol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (10 ml), se concentró al vacío a un pequeño volumen de disolvente, y se volvió a diluir en tolueno (1 ml). A continuación, la mezcla se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar **7-2** como una mezcla diastereomérica a 1:1 que se llevó a la siguiente etapa sin concentrar totalmente a sequedad. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,4; encontrado: 679,4.

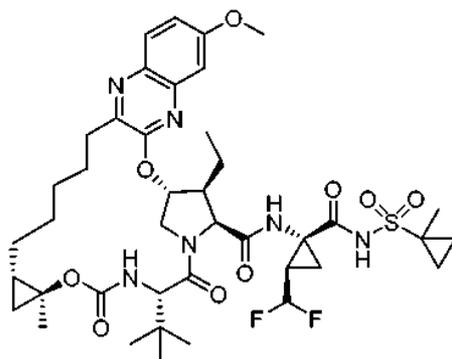
Etapa 4. Preparación de **7-3** y **7-4**: la mezcla diastereomérica **7-2** (276 mg, 0,407 mmol) y catalizador de Zhan 1 B (32 mg, 0,0407 mmol, Strem) se disolvieron en 80 ml de DCE y se desgasificó en atmósfera de N₂ durante 25 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 30 % de acetato de etilo en hexanos) para producir los diastereómeros individuales **7-3** (20 mg, fracción de elución temprana) y **7-4** (25 mg, fracción de elución tardía) en forma de residuos de color marrón claro. Fracción de elución temprana: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; encontrado: 651,3. Fracción de elución tardía: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; encontrado: 651,3.

Etapa 5. Preparación de **7-5**: se añadió paladio sobre carbono (10 % en p/p, 25 mg) a una solución de **7-3** (20 mg, 0,0307 mmol) en una mezcla de acetato de etilo y dioxano a 1:1 (2 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 30 min y a continuación se filtró a través de un lecho de Celite, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para producir **7-5** (16 mg) en forma de una película de color marrón claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₃N₄O₇: 653,4; encontrado: 653,4.

Etapa 6. Preparación de **7-6**: el compuesto intermedio **7-5** (16 mg, 0,023 mmol) se disolvió en HCl 2 M en dioxano (2 ml) y se calentó a 80 °C durante 1,5 h a través de un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró a continuación al vacío para dar **7-6** (15 mg) en forma de un residuo de color marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₄₄N₄O₇: 597,3; encontrado: 597,3.

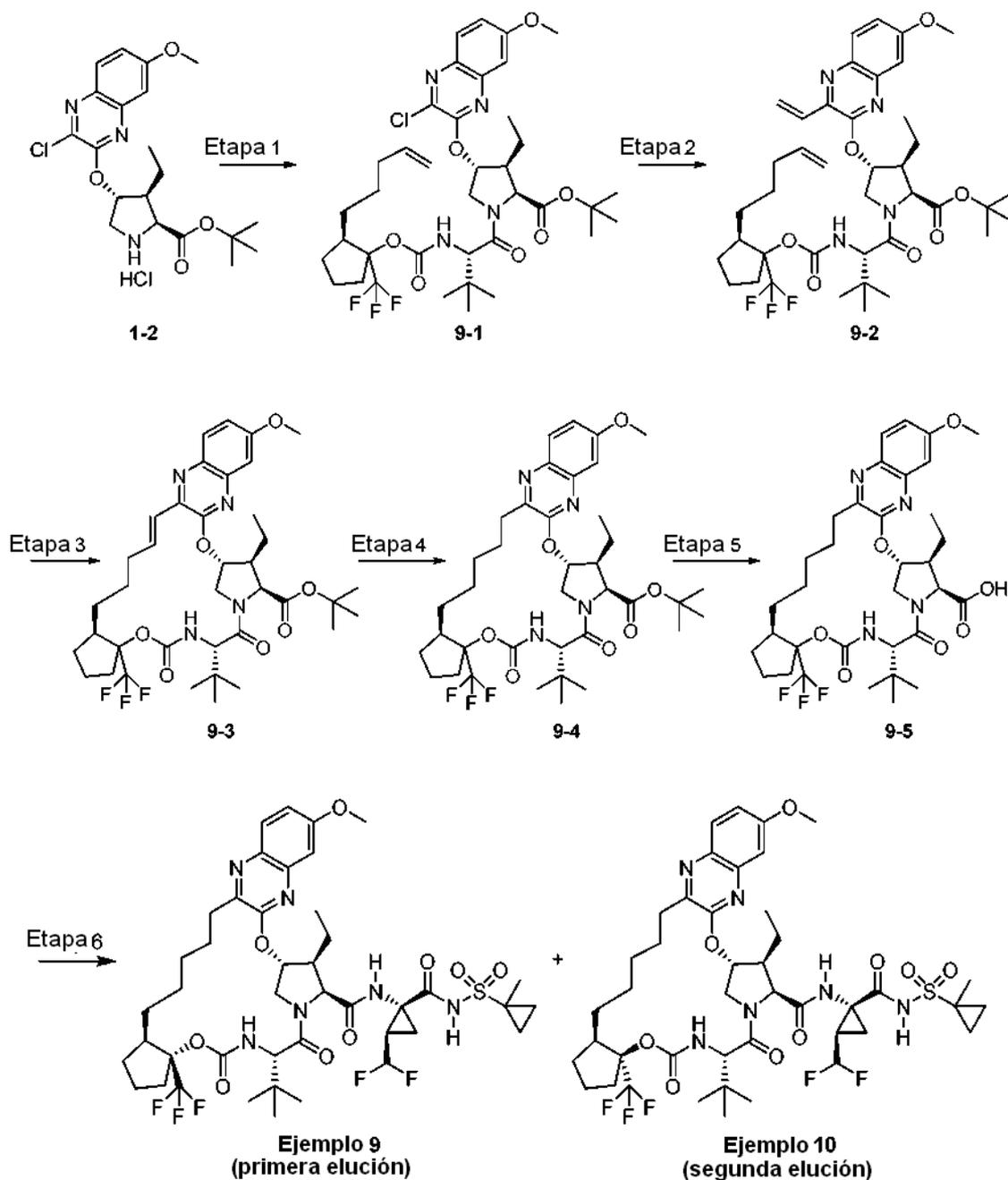
Etapa 7. Preparación del Ejemplo 7: HATU (11,9 mg, 0,031 mmol) y DIPEA (22 µl, 0,126 mmol) se añadieron a una mezcla de **7-6** (15 mg, 0,025 mmol) y **A10** (11,5 mg, 0,0377 mmol) en 1 ml de DMF. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N, y se extrajo tres veces con cloruro de metileno (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. en fase inversa (5-100 % de acetonitrilo en agua, con tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) seguido de cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Ejemplo 7 (4,3 mg) en forma de una película sólida de color blanco. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,07 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; encontrado: 847,4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,1 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,98 (td, J_{H-F} = 55,7, J = 6,7 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 9,6, 1 H), 5,32 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 13,0 Hz, 9,6 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 4,13 (dd, J = 15,5 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,62 - 2,47 (m 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H) 2,00-1,85 (m, 1H) 1,84-1,69 (m, 1H), 1,70 - 1,15 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,14 - 0,77 (m, 5H) 1,09 (s, 9H), 0,11 (m, 1H).

Ejemplo 8. Preparación de (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-1a-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

**Ejemplo 8**

5 Ejemplo 8 se preparó de una manera similar al Ejemplo 7, sustituyendo el 7-4 de elución tardía por el 7-3 de elución temprana en la Etapa 5. El Ejemplo 7 se aisló (2,9 mg) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,09 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; encontrado: 847,4.

10 Ejemplos 9 y 10. Preparación de (7S,10S,11S,12R)-7-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-3aR-(trifluorometil)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida y (7S,10S,11S,12R)-7-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-3aS-(trifluorometil)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida



- Etapa 1. Preparación de **9-1**: A una solución del compuesto intermedio **D8** (322 mg, 0,85 mmol) y **1-2** (316 mg, 0,78 mmol) en MeCN (3,9 ml) se añadió HATU (323 mg, 0,85 mmol) seguido de DIPEA (678 μ l, 3,90 mmol) a ta
- 5
- bajo una atmósfera de argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar la amida **9-1** (476 mg, mezcla diastereomérica a 1:1) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₃ClF₃N₄O₇: 769,4; encontrado: 769,5.
- Etapa 2. Preparación de **9-2**: A una solución de **9-1** (470 mg, 612 μ mol), TEA (128 μ l, 918 μ mol) y viniltrifluoroborato potásico (123 mg, 918 μ mol) en EtOH (3,06 ml) se añadió PdCl₂(dppf) (50 mg, 61 μ mol). La
- 10
- mezcla de reacción se desoxigenó con argón durante 10 min y se calentó a 78 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar la vinil quinoxalina **9-2** (329 mg, mezcla diastereomérica a 1:1) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₆F₃N₄O₇: 761,4; encontrado: 761,6.
- Etapa 3. Preparación de **9-3**: A una solución de **9-2** (329 mg, 485 μ mol) en DCE (97 ml) se añadió catalizador de Zhan 1B (35 mg, 49 μ mol, Strem) y la mezcla de reacción se desoxigenó durante 10 minutos con argón. A
- 15

continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el macrociclo **9-3** (301 mg, mezclas diastereoméricas a 7:4) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₂F₃N₄O₇: 733,4; encontrado: 733,5.

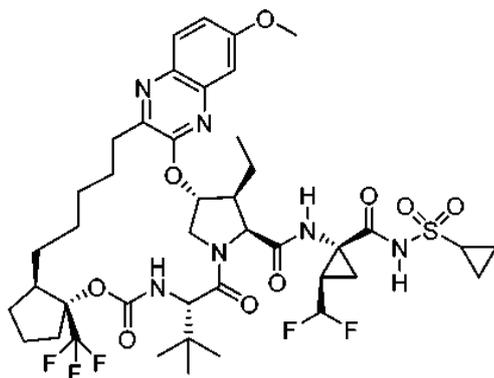
5 Etapa 4. Preparación de **9-4**: A una solución de **9-3** (300 mg, 410 μmol) en etanol (2,00 ml) se añadió Pd/C (10 % de Pd, 43 mg, 41 μmol) a ta bajo una atmósfera de argón. La atmósfera de la reacción se reemplazó con gas hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a ta. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de una capa de Celite con lavados de acetato de etilo (3 x 5 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el macrociclo **9-4** (295 mg, mezcla diastereomérica a 7:4), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₄F₃N₄O₇: 735,4; encontrado: 735,5.

10 Etapa 5. Preparación de **9-5**: A una solución de **9-4** (295 mg, 401 μmol) en DCM (2 ml) se añadió TMSOTf (72,6 μl, 401 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 1,5 h, se añadió TMSOTf (362,9 ml, 2,00 mmol) adicional. Después de 1 h, se añadió TMSOTf (362,9 μl, 2,00 mmol) adicional. Después de 2 h, la mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución de NaOH acuoso 0,25 N (enfriado previamente a 0 °C, 3 ml). La mezcla resultante se diluyó con una solución acuosa de HCl 1 N (5 ml), y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar ácido carboxílico **9-5** (353 mg, mezcla diastereomérica a 7:4) en forma de un sólido de color castaño, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₅F₃N₄O₇: 679,3; encontrado: 679,5.

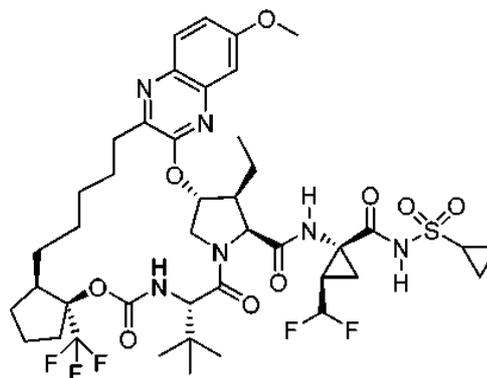
15 Etapa 6. Preparación del Ejemplo **9** y del Ejemplo **10**: A una solución del ácido **9-5** (150 mg, 220 μmol) y compuesto intermedio **A10** (101 mg, 330 μmol) en MeCN (1,1 ml) se añadió HATU (127 mg, 330 mmol) seguido de DIPEA (191 μl, 1,10 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se volvieron a purificar por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-50 % de acetona/hexanos) para proporcionar la primera elución.

20 El Ejemplo **9** (40 mg) en forma de un polvo de color blanco y el Ejemplo **10** (70 mg) de segunda elución en forma de un polvo de color blanco. Ejemplo **9** de primera elución: Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,42 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₅₈F₅N₆O₉S: 929,4; encontrado: 929,5. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,99 (s a, 1H), 5,96 (td, *J*_{H-F} 55,5, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,12 - 2,89 (m, 1H), 2,71 - 2,51 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,15 - 1,82 (m, 4H), 1,83 - 1,34 (m, 8H), 1,36 - 0,98 (m, 12H), 1,26 (s, 9H), 0,92 - 0,79 (m, 4H). Ejemplo **10** de segunda elución: Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,55 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₅₈F₅N₆O₉S: 929,4; encontrado: 929,5. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,98 - 5,91 (m, 1H), 5,83 (td, *J*_{H-F} 55,5, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1 H), 4,32 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (d a, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,23 - 3,07 (m, 1H), 2,86 - 2,37 (m, 2H), 2,14 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,38 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 - 1,08 (m, 8H), 1,25 (s, 9H), 1,05 (s a, 3H), 0,93 - 0,68 (m, 6H).

25 Ejemplos **11** y **12**, Preparación de (7S,10S,11S,12R)-7-terc-butil-N-[(1 R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-3aR-(trifluorometil)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida y (7S,10S,11S,12R)-7-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-5,8-dioxo-3aS-(trifluorometil)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida



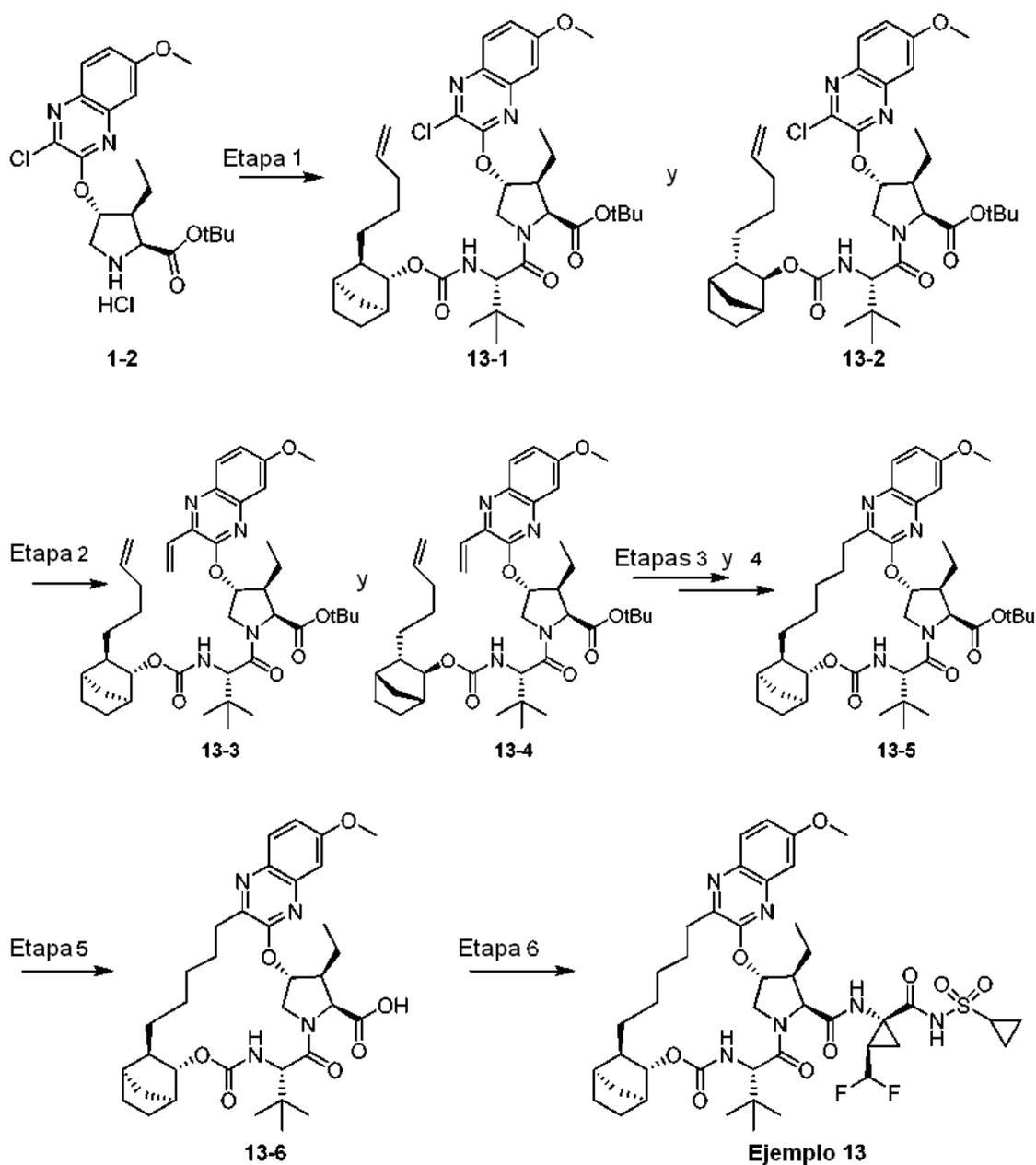
Ejemplo 11
(primera elución)



Ejemplo 12
(segunda elución)

Preparación del Ejemplo 11 y del Ejemplo 12: A una solución del ácido 9-5 (150 mg, 220 μmol) y compuesto intermedio A9 (96 mg, 330 μmol) en MeCN (1,1 ml) se añadió HATU (127 mg, 330 μmol) seguido de DIPEA (191 μl , 1,10 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-50 % de acetona/hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se volvieron a purificar por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-50 % de acetona/hexanos) para proporcionar el Ejemplo 11 (29 mg) de primera elución en forma de un polvo de color blanco y el Ejemplo 12 (60,2 mg) de segunda elución en forma de un polvo de color blanco. Ejemplo 11 de primera elución: Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,44 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. C₄₂H₅₆F₅N₆O₉S: 915,4; encontrado: 915,6. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,17 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 5,99 (s a, 1H), 5,97 (td, J_{H-F} 55,5, J = 6,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,03 (m, 2H), 3,95 (s, J = 5,9 Hz, 3H), 2,97 - 2,82 (m, 2H), 2,79 - 2,49 (m, 3H), 2,24 - 1,81 (m, 8H), 1,80 - 1,11 (m, 12H), 1,10 - 0,98 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,95 - 0,81 (m, 3H). Ejemplo 12 de segunda elución: Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,48 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. C₄₂H₅₆F₅N₆O₉S: 915,4; encontrado: 915,6. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,07 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,17 - 5,68 (m, 3H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,37 - 4,23 (m, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,22 - 3,04 (m, 1H), 3,02 - 2,31 (m, 6H), 2,30 - 1,83 (m, 10H), 1,85 - 1,13 (m, 13H), 1,06 (s, 9H), 0,95 - 0,79 (m, 1H).

Ejemplo 13. Preparación de (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[[ciclopropilsulfonil]carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-12-etil-17-metoxi-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-1,4:10,13-dimetanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazaciclono-nadecino-11-carboxamida



Etapa 1. Preparación de la mezcla diastereomérica de **13-1** y **13-2**: A una solución de **1-2** (354 mg, 0,87 mmol), mezcla de los compuestos intermedios **D9** y **D10** (323 mg, 0,96 mmol) y BEP (263 mg, 0,96 mmol; TCI America) se añadió DIPEA (0,45 ml, 2,61 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con solución acuosa sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc/hexanos) para producir una mezcla inseparable de los diastereómeros **13-1** y **13-2** (338 mg). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₆ClN₄O₇: 727,38; encontrado: 727,46.

Etapa 2. Preparación de la mezcla diastereomérica de **13-3** y **13-4**: A una solución de la mezcla de **13-1** y **13-2** (338 mg, 0,46 mmol), TEA (0,10 ml, 0,69 mmol) y viniltrifluorborato potásico (93 mg, 0,69 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió PdCl₂(dppf) (38 mg, 0,046 mmol, Strem Chemicals). La reacción se desoxigenó con N₂ durante 10 min y se calentó a 80 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con solución acuosa sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc, posteriormente se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla inseparable de los diastereómeros **13-3** y **13-4** (285 mg). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₉N₄O₇: 719,44; encontrado: 719,70.

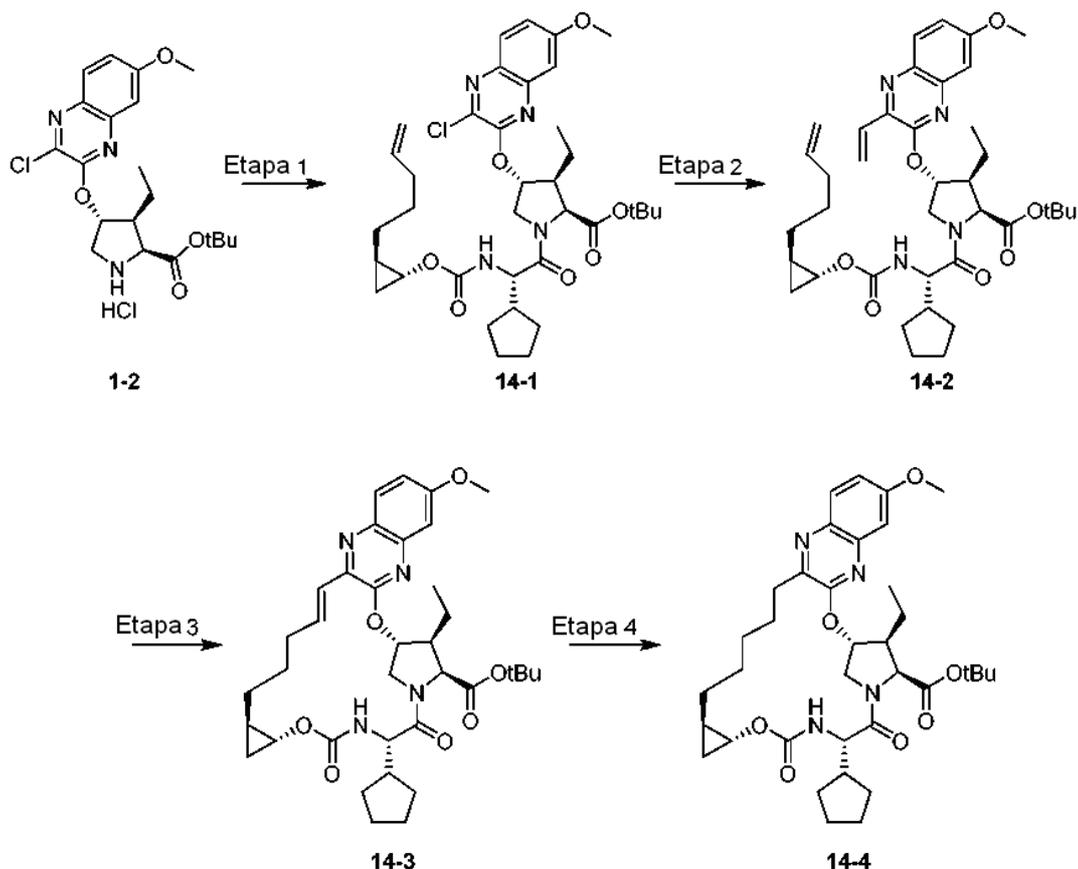
Etapa 3 y 4. Preparación de **13-5**: A una solución de la mezcla diastereomérica de **13-3** y **13-4** (285 mg, 0,40 mmol) en DCE (100 ml) se añadió catalizador de Zhan 1B (30 mg, 0,04 mmol, Strem) y la reacción se desoxigenó durante 30 minutos con N₂. La reacción se calentó a 100 °C durante 45 min, se permitió que se

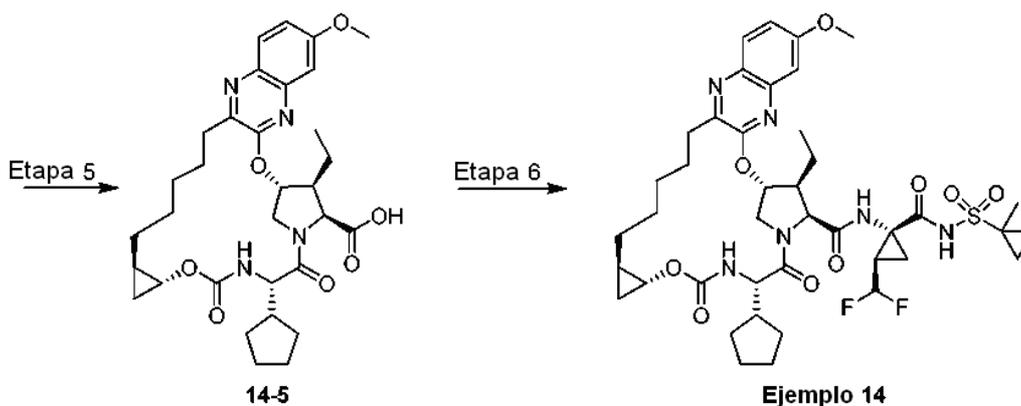
enfriara a ta y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto de olefina macrocíclica (125 mg; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₅N₄O₇: 691,41; encontrado: 691,58) que se recogió en EtOH (6 ml) y se trató con Pd/C (10 %, 120 mg). La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se filtró sobre Celite, se lavó con EtOAc y se concentró para dar **13-5** en forma de un aceite (125 mg) que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₇N₄O₇: 693,42; encontrado: 693,46.

Etapa 5. Preparación de **13-6**: A una solución de **13-5** (50 mg, 0,072 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 6 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, tampón acuoso a pH 7, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar **13-6** en forma de un residuo que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,36; encontrado: 637,40.

Etapa 6. Preparación del Ejemplo **13**: A una solución de **13-6** (46 mg, 0,072 mmol), compuesto intermedio **A9** (28 mg, 0,11 mmol), TBTU (34 mg, 0,10 mmol) y DMAP (13 mg, 0,11 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0,038 ml, 0,22 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (Gemini, 30-85 % de MeCN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para dar el Ejemplo **13** (14,5 mg) en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,39 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₅₉F₂N₆O₉S: 873,40; encontrado: 873,42. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,28 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,04 - 5,74 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,47 (s, 1 H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 2,78 - 2,66 (m, 2H), 2,17 (a, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,76 - 1,74 (m, 2H), 1,61 - 1,21 (m, 20H), 1,15 - 1,11 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 0,93 - 0,90 (m, 1 H).

Ejemplo **14**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-ciclopentil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida





Etapa 1. Preparación de **14-1**: A una solución de **1-2** (223 mg, 0,50 mmol) y compuesto intermedio **D2** (221 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió HATU (306 mg, 0,80 mmol) seguido de DIPEA (0,43 ml, 2,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 19 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La solución resultante se lavó con HCl acuoso 1 M (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 3 10 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **14-1** (173 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₀ClN₄O₇: 685,33; encontrado: 685,49.

Etapa 2. Preparación de **14-2**: A una solución de **14-1** (173 mg, 0,25 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió viniltrifluoroborato potásico (51 mg, 0,38 mmol), PdCl₂(dppf) (21 mg, 0,025 mmol) y TEA (0,053 ml, 0,38 mmol) secuencialmente y la mezcla resultante se calentó a 80 °C. Después de 1 h, se añadió una cantidad adicional de viniltrifluoroborato potásico (17 mg, 0,12 mmol) y se continuó con la agitación a 80 °C. Después de 2,5 h, se añadió una cantidad adicional de viniltrifluoroborato potásico (8 mg, 0,06 mmol) y la reacción se agitó durante un periodo adicional de 10 minutos a 80 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se lavó con solución salina saturada (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml), y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar **14-2** en forma de un residuo que se usó sin purificación en la siguiente etapa. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₃N₄O₇: 677,38; encontrado: 677,50.

Etapa 3. Preparación de **14-3**: A una solución de **14-2** en DCE desoxigenado (0,006 M) se añadió catalizador de Zhan 1B (18 mg, 0,025 mmol, Strem) y la reacción se desoxigenó durante otros 10 minutos con Ar. La reacción se calentó a 100 °C. Después de 1,5 h, se añadió catalizador de Zhan 1B (9 mg, 0,012 mmol) y la reacción se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró hasta un volumen de 4-5 ml. Esto se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar **14-3** en forma de un aceite de color marrón (70 mg). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₄₉N₄O₇: 649,35; encontrado: 649,50.

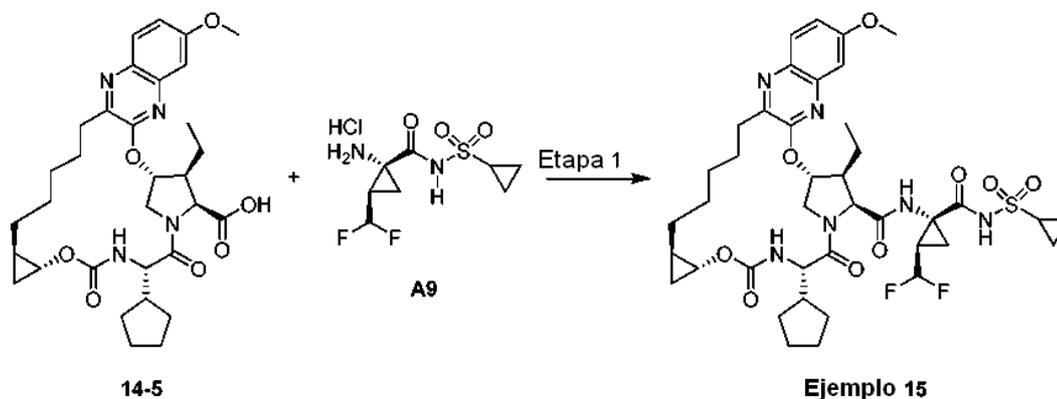
Etapa 4. Preparación de **14-4**: A una solución de **14-3** (70 mg, 0,11 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió Pd/C (Pd al 10 % en peso, 12 mg) en atmósfera de argón. La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se filtró sobre Celite, se lavó con EtOH y se concentró para dar **14-4** en forma de un aceite de color marrón que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,37; encontrado: 651,60.

Etapa 5. Preparación de **14-5**: A una solución de **14-4** (70 mg, 0,11 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TMSOTf (0,103 ml, 0,53 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró para proporcionar **14-5** que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; encontrado: 595,43.

Etapa 6. Preparación del Ejemplo **14**: A una solución de **14-5** (36,8 mg, 0,06 mmol) y compuesto intermedio **A10** (28 mg, 0,09 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se añadió HATU (38 mg, 0,1 mmol) seguido de DIPEA (0,065 ml, 0,37 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC en fase inversa (columna Gemini 5u C18 110A, 15-100 % de MeCN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el Ejemplo **14** en forma de un sólido de color amarillo (24 mg) en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,03 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,4; encontrado: 845,6. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,03 - 5,66 (m, 2H), 4,53 (dd, J = 13,2, 9,6 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 17,2, 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (dt, J = 6,8, 2,8 Hz, 1 H), 3,13 (quin, J = 1,7 Hz, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1 H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,02 (s, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 3H), 1,86 - 1,79 (m, 1H), 1,80 - 1,41 (m, 17H), 1,40 - 1,28 (m, 3H), 1,22 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,03 - 0,87 (m, 4H), 0,76 - 0,68 (m, 1H), 0,51 - 0,44 (m, 1 H).

Ejemplo **15**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-ciclopentil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-

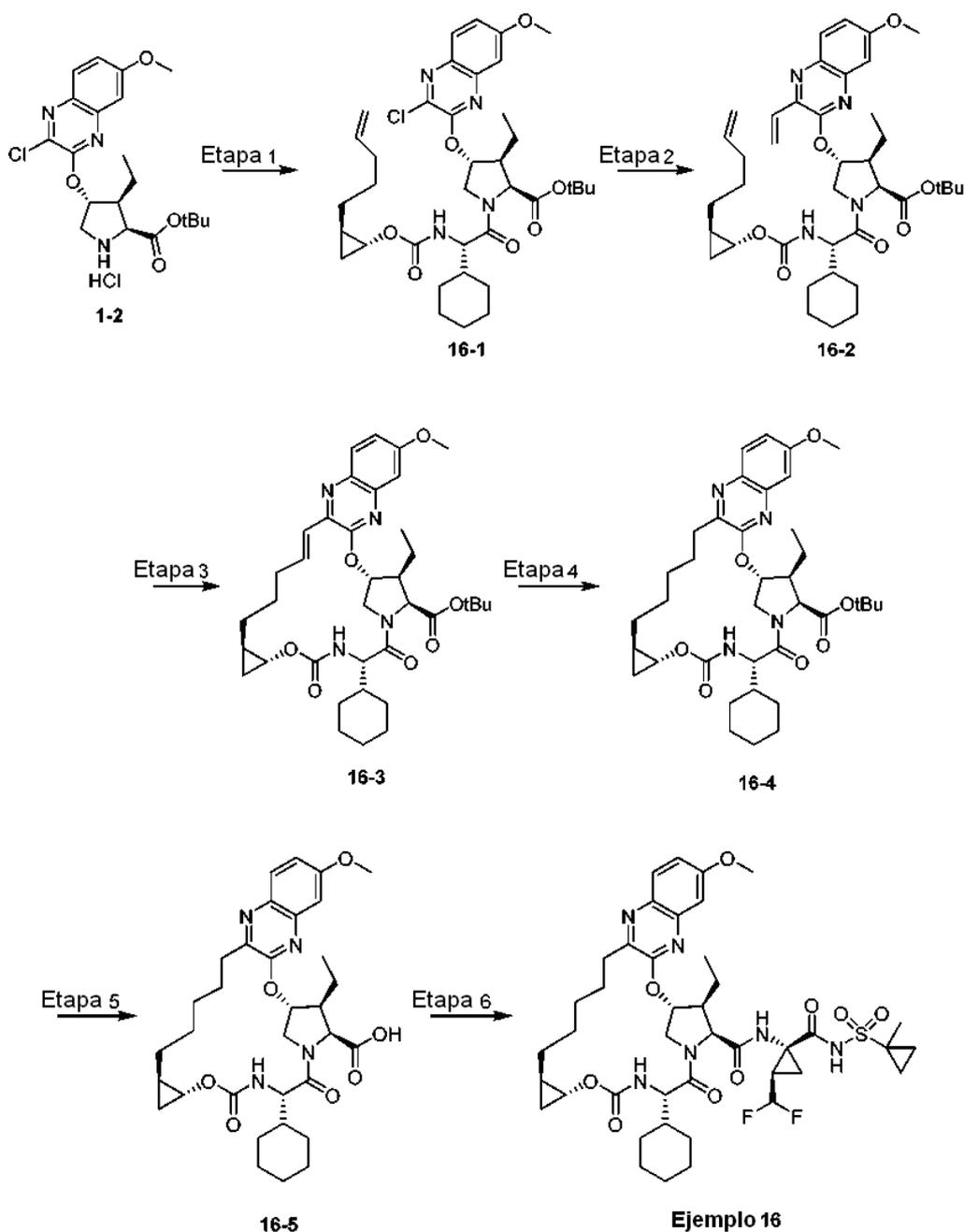
metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



- 5 Etapa 1. Preparación del Ejemplo 15. A una solución de **14-5** (27 mg, 0,045 mmol) y compuesto intermedio **A9** (20 mg, 0,067 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml) se añadió HATU (27 mg, 0,072 mmol) seguido de DIPEA (0,047 ml, 0,27 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC en fase inversa (columna Gemini 5u C18 110A, 15-100 % de MeCN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el Ejemplo 15 en forma de un sólido de color amarillo (18,6 mg) en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,89 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₃F₂N₆O₉S: 831,4; encontrado: 831,6.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,32 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,03 - 5,66 (m, 2H), 4,53 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (dt, J = 6,5, 2,9 Hz, 1H), 3,13 (quin, 1,6 Hz, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 3H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,26 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 2,02 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 3H), 1,84 - 1,42 (m, 12H), 1,41 - 1,25 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15 - 1,03
- 15 (m, 3H), 1,01 - 0,90 (m, 2H), 0,76 - 0,68 (m, 1H), 0,49 - 0,45 (m, 1H).

Ejemplo 16. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-ciclohexil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

20



Etapa 1. Preparación de **16-1**: A una solución del compuesto intermedio **D3** (190 mg, 0,60 mmol) y **1-2** (264 mg, 0,60 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (0,31 ml, 1,8 mmol) seguido de COMU (257 mg, 0,60 mmol) a ta. Después de 2 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 3 10 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar **16-1** (260 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₁ClN₄O₇: 700,28; encontrado: 700,03.

Etapa 2. Preparación de **16-2**: A una solución de **16-1** (260 mg, 0,37 mmol) en EtOH (5 ml) se añadieron viniltrifluorborato potásico (75 mg, 0,56 mmol), PdCl₂(dppf) (30 mg, 0,037 mmol) y TEA (0,079 ml, 0,56 mmol) secuencialmente. La reacción se desoxigenó con Ar durante 12 min y se calentó a 78 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se lavó con solución salina saturada (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar **16-2** en forma de un aceite de color amarillo (250 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₄N₄O₇: 691,87; encontrado: 691,54.

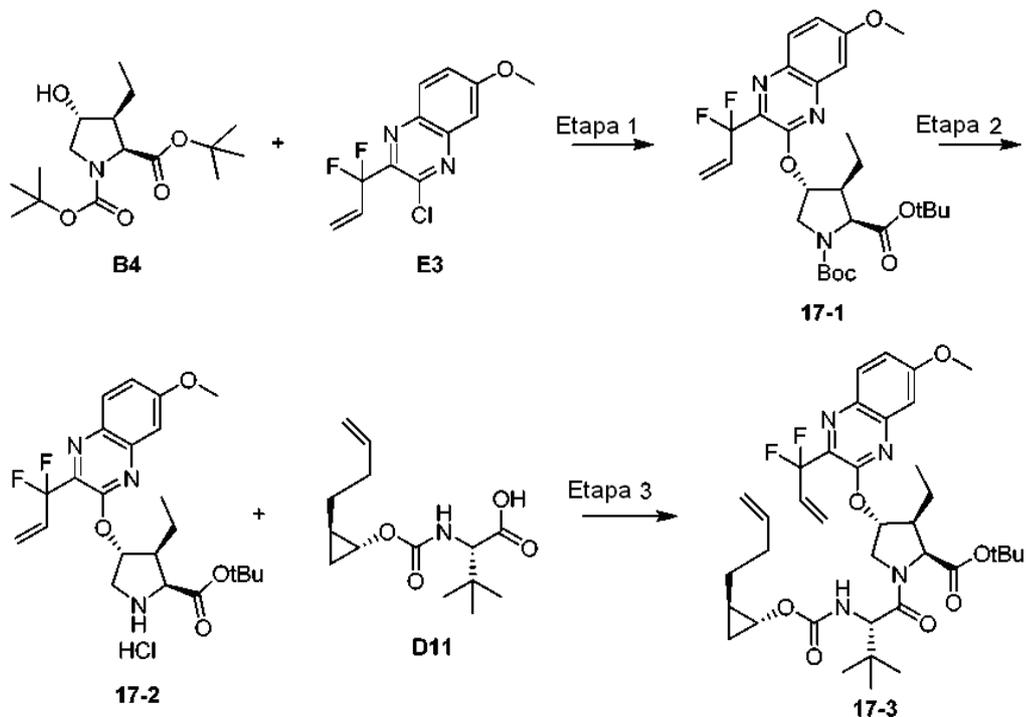
Etapa 3. Preparación de **16-3**: A una solución de **16-2** (250 mg, 0,36 mmol) en DCE desoxigenado (0,005 M) se añadió catalizador de Zhan 1B (26 mg, 0,036 mmol, Strem) y la reacción se desoxigenó durante otros 10 minutos con Ar. La reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró. El residuo resultante se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar **16-3** en forma de un aceite de color amarillo (250 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₀N₄O₇: 663,82; encontrado: 663,42.

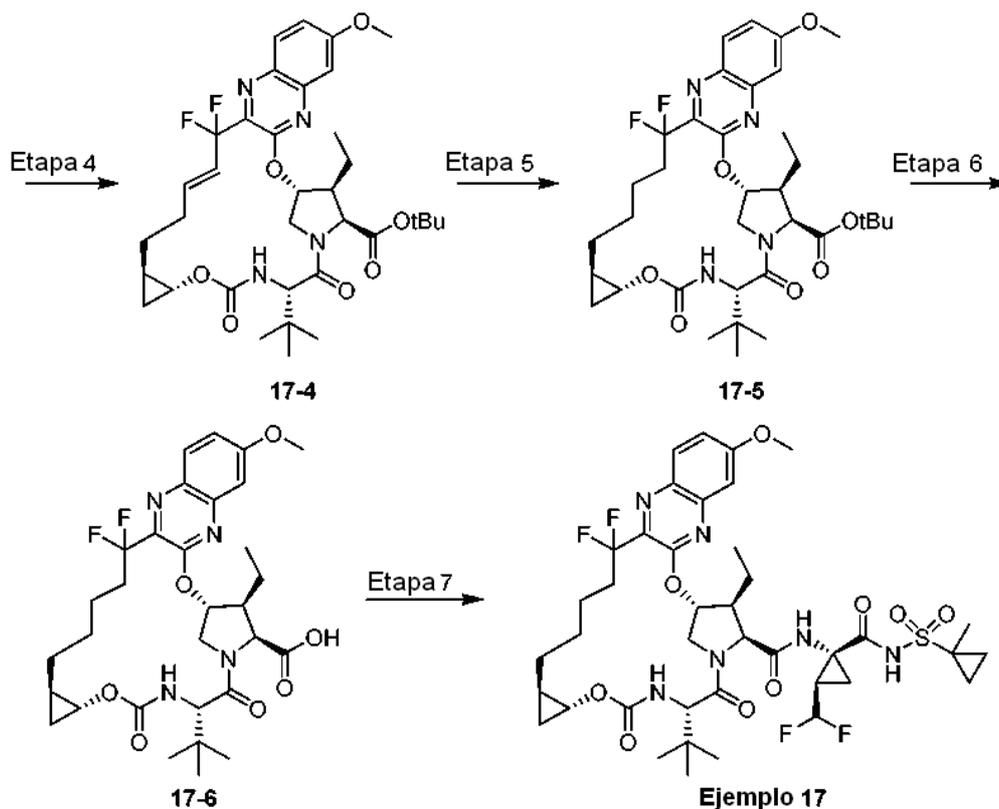
Etapa 4. Preparación de **16-4**: A una solución de **16-3** (200 mg, 0,3 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió Pd/C (Pd al 10 % en peso, 100 mg) en atmósfera de argón. La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se filtró sobre Celite, se lavó con EtOH y se concentró para dar **16-4** en forma de un aceite (180 mg) que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₂N₄O₇: 665,83; encontrado: 665,36.

Etapa 5. Preparación de **16-5**: A una solución de **16-4** (165 mg, 0,25 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida la reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La solución resultante se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. y se concentró para proporcionar **16-5** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₄N₄O₇: 609,73; encontrado: 609,47.

Etapa 6. Preparación del Ejemplo **16**: A una solución de **16-5** (70 mg, 0,12 mmol) y compuesto intermedio **A10** (65 mg, 0,21 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DIPEA (0,08 ml, 0,46 mmol) seguido de HATU (88 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso y solución salina saturada. El material en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (columna Gemini, 58-98 % de MeCN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el Ejemplo **16** (40 mg) en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,21 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₆F₂N₆O₉S: 859,99; encontrado: 859,60. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,28 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,97 - 5,82 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,51-4,46 (m, 3H), 4,19-4,11 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70-3,29 (m, 6H), 2,97-2,52 (m, 3H), 2,06 - 1,41 (m, 20H), 1,39 - 1,17 (m, 4H), 1,09 - 0,89 (m, 4H), 0,65 (m, 1 H), 0,46 - 0,44 (m, 1H).

Ejemplo **17**. Preparación de (1*a*,5*S*,8*S*,9*S*,10*R*,22*a**R*)-5-terc-butil-N-[(1*R*,2*R*)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22*a*-tetradecahidro-8*H*-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-*b*]quinoxalina-8-carboxamida





Etapas 1 y 2, Preparación de **17-2**: Una mezcla del compuesto intermedio **B4** (273 mg, 0,865 mmol), compuesto intermedio **E3** (234 mg, 0,865 mmol) y carbonato de cesio (310 mg, 0,952 mmol) en MeCN (2,5 ml) se calentó a 85 °C durante 36 horas. En un proceso alternativo, DMF se usó como disolvente. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar **17-1**, que se usó posteriormente sin purificación adicional o después de purificación mediante cromatografía. El residuo se trató con 35 equiv de HCl 4 N en dioxano a ta durante 2,5 horas. Después de la adición de éter dietílico, la sal clorhidrato de **17-2** precipitó. La sal se recogió por filtración al vacío y se secó a presión reducida (375 mg). En un proceso alternativo, la desprotección se realizó en presencia de MSA en tBuOAc y DCM. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₃₀F₂N₃O₄: 450,2; encontrado: 450,1.

Etapa 3. Preparación de **17-3**: Una mezcla de **17-2** (370 mg, 0,761 mmol), compuesto intermedio **D11** (205 mg, 0,761 mmol), HATU (347 mg, 0,914 mmol) y DIPEA (0,795 ml, 4,57 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La mezcla del producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos: 30 %) para dar **17-3** (236 mg). En un proceso alternativo, **17-2** y el compuesto intermedio **D11** se mezclaron con EDC y HOBT en presencia de NMM en DMF para dar **17-3**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,4; encontrado: 701,3.

Etapa 4. Preparación de **17-4**: Una solución de **17-3** (236 mg, 0,34 mmol) en DCE (67 ml) se desoxigenó con argón durante 40 minutos. Se añadió catalizador de Zhan 1B (25 mg, 0,034 mmol, Strem) y la reacción se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 40 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos: de un 5 % a un 65 %) para dar el compuesto **17-4** (229 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-F]⁺ calc. para C₃₅H₄₆FN₄O₇: 653,3; encontrado: 653,2.

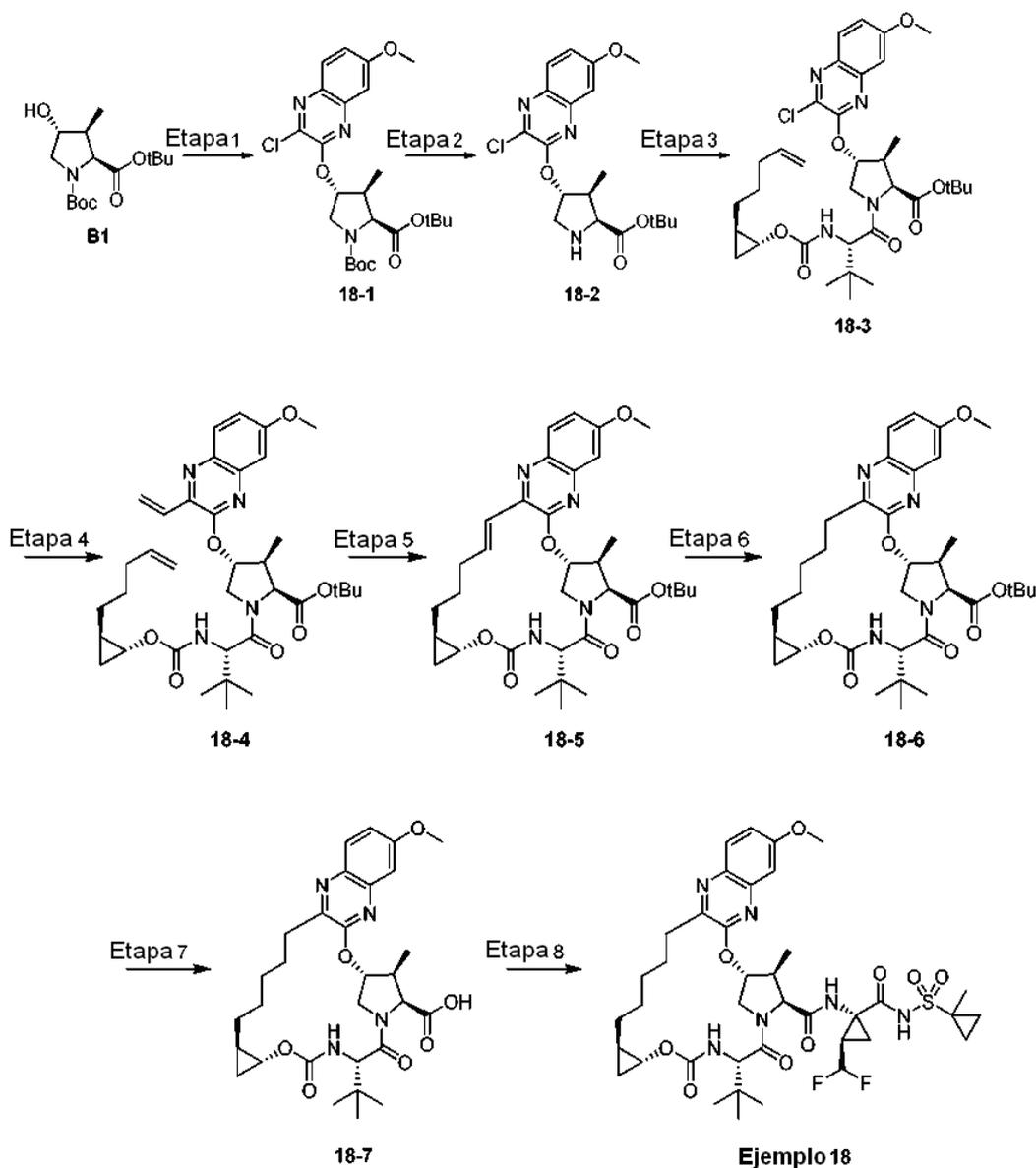
Etapa 5. Preparación de **17-5**: Una solución de **17-4** (229 mg, 0,34 mmol) en 50 ml de etanol se hidrogenó con 1 atmósfera de gas hidrógeno sobre 220 mg de Pd al 10 % en peso/C (húmedo) durante 2,5 horas. La filtración a través de Celite y concentración a presión reducida dio un residuo en bruto de **17-5** (184 mg). En un proceso alternativo, **17-4** se hidrogenó a gas hidrógeno en presencia de Rh. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₉F₂N₄O₇: 675,4; encontrado: 675,3.

Etapa 6. Preparación de **17-6**: el éster **17-5** (184 mg, 0,27 mmol) en 2 ml de DCM se trató con 1 ml TFA y se agitó a ta durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar **17-6** (153 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₄₁F₂N₄O₇: 619,3; encontrado: 619,2.

Etapa 7. Preparación del Ejemplo 17: Una mezcla de ácido carboxílico **17-6** (153 mg, 0,247 mmol), compuesto intermedio **A10** (90 mg, 0,297 mmol), HATU (113 mg, 0,297 mmol), DMAP (45 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (0,215 ml, 1,24 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a ta durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con HCl acuoso 2 N (2 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La

mezcla del producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos: 30 % - 95 %) para dar el Ejemplo 17 (95 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,79 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,3; encontrado: 869,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,948 (s a, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,57 (s a, 1H), 5,97 (td, *J*_{H-F} = 52 Hz, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,322 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,42 (ap d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,40 (ap s, 1H), 4,34 (ap d, *J* = 10 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,56 - 1,42 (m, 4H), 1,25 (m, 1 H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,10-0,93 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,49 (m, 1 H).

- 10 Ejemplo 18. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



15

Etapa 1. Preparación de **18-1**: el compuesto intermedio **B1** (1,94 g, 6,44 mmol) se disolvió en MeCN (30 ml) en atmósfera de Ar. El compuesto intermedio **E1** (2,02 g, 7,4 mmol) y Cs₂CO₃ (7,5 mmol) se añadieron, y la mezcla resultante se agitó durante 8 h a ta. El compuesto intermedio adicional **E1** (200 mg, 0,73 mmol) y Cs₂CO₃ (245 mg, 0,75 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó un periodo adicional de 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con EtOAc y se concentró. El residuo en bruto resultante se disolvió en CH₂Cl₂, se concentró sobre 12 g de gel de sílice, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 5 % a

20

un 20 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar **18-1** en forma de una espuma de color blanco (2,63 g). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₃₃ClN₃O₆: 494,2; encontrado: 494,1.

Etapa 2. Preparación de **18-2**: la quinoxalina sustituida **18-1** (905 mg, 1,84 mmol) se disolvió en acetato de *tert*-butilo (7 ml) y CH₂Cl₂ (1,75 ml). Se añadió MeSO₃H (600 µl, 9,2 mmol) gota a gota durante 45 s, y la solución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 50 min. Se añadió una cantidad adicional de MeSO₃H (100 µl, 1,5 mmol) gota a gota y la reacción se agitó un periodo adicional de 10 min. La mezcla de reacción se transfirió a una mezcla agitada de EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar la amina **18-2** en forma de un residuo incoloro (680 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₅ClN₃O₄: 394,2; encontrado: 394,2.

Etapa 3. Preparación de **18-3**: la amina **18-2** (680 mg, 1,73 mmol) y el compuesto intermedio **D1** (600 mg, 2,1 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml). Se añadió DIPEA (925 µl, 5,30 mmol) seguido de HATU (880 mg, 2,3 mmol). La reacción se agitó 110 min a ta y se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y EtOAc (30 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución salina semisaturada (2 x 40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta un residuo en bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 20 % de EtOAc en hexanos) proporcionó **18-3** en forma de un residuo incoloro (703 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₄₆ClN₄O₇: 659,3; encontrado: 659,4.

Etapa 4. Preparación de **18-4**: una mezcla heterogénea agitada de **18-3** (703 mg, 1,07 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (48 mg, 0,059 mmol) y viniltrifluoroborato potásico (290 mg, 2,16 mmol) en EtOH (11 ml) se roció con argón durante 15 min. Se añadió trietilamina (320 µl, 2,3 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 70 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (40 ml) y solución salina semisaturada (30 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 20 % a un 30 % de EtOAc en hexanos) proporcionó **18-4** en forma de un residuo de color amarillo (490 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; encontrado: 651,3.

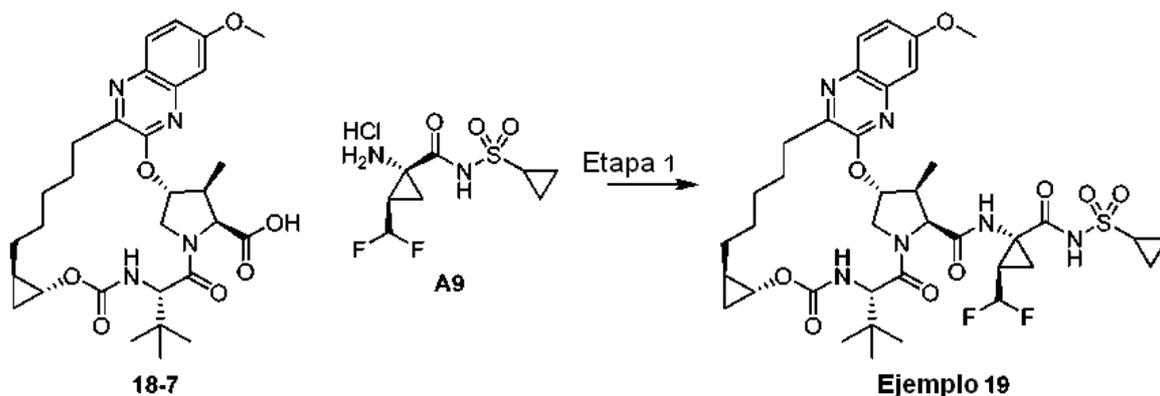
Etapa 5. Preparación de **18-5**: **18-4** (490 mg, 0,179 mmol) se disolvió en DCE (250 ml) y la solución se roció con Ar durante 15 min. Se añadió catalizador de Zhan 1B (66 mg, 0,090 mmol, Strem) como una solución en DCE (5 ml) y la solución resultante se agitó a 85 °C en atmósfera de Ar durante 105 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se adsorbió sobre gel de sílice (7,5 g). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 30 % de EtOAc en hexanos) proporcionó **18-5** en forma de un residuo amorfo (290 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; encontrado: 623,3.

Etapa 6. Preparación de **18-6**: la olefina **18-5** (290 mg, 0,072 mmol) se disolvió en EtOAc (5,5 ml) y EtOH (5,5 ml) y el recipiente de reacción se purgó con Ar. Se añadió Pd/C (Pd al 10 % en peso, 92 mg) en una sola porción y el recipiente de reacción se purgó dos veces con H₂. La reacción se agitó a ta bajo 1 atm de H₂ durante 1,5 h y se filtró a través de una capa de Celite y se concentró para proporcionar un residuo en bruto de **18-6** que se usó sin purificación adicional (LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,4; encontrado: 625,0).

Etapa 7. Preparación de **18-7**: **18-6** (0,466 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (4,3 ml) en una atmósfera de Ar. Se añadió TMSOTf (210 µl, 1,16 mmol) gota a gota durante 30 s. La reacción se agitó 65 min y se añadió una porción adicional de TMSOTf (50 µl, 0,28 mmol). La reacción se agitó un periodo adicional de 100 min y se añadió una porción adicional de TMSOTf (100 µl, 0,55 mmol). La reacción se agitó un periodo adicional de 105 min y se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se añadió NaOH acuoso 0,2 M (10 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y se acidificó con HCl acuoso 1 M (20 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar **18-7** en forma de un sólido de color marrón (273 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₁N₄O₇: 569,3; encontrado: 568,9.

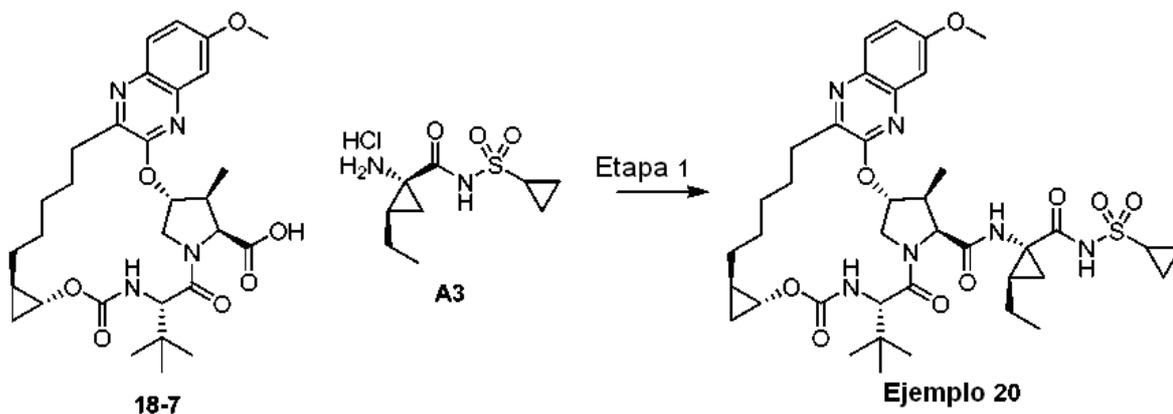
Etapa 8. Preparación del Ejemplo **18**: A una suspensión del ácido **18-7** (28 mg, 0,049 mmol) y compuesto intermedio **A10** (26,5 mg, 0,087 mmol) en MeCN (1,3 ml) se añadió DIPEA (55 µl, 0,31 mmol). A la solución resultante se añadió HATU (30,5 mg, 0,080 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h y se añadió una porción adicional del compuesto intermedio **A10** (3 mg, 0,01 mmol). Después de un periodo adicional de 15 min, la reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y HCl acuoso 1 M (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 40 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo amorfo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo **18** en forma de un sólido de color blanco amorfo (26,4 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,42 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,4 ; encontrado: 819,1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,68 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,14 - 5,70 (m, 1H), 5,65 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,56 - 5,50 (m, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 3H), 4,12 (dd, *J* = 11,9, 4,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,06 - 2,64 (m, 4H), 2,10 - 1,35 (m, 13H), 1,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 - 0,65 (m, 6H), 0,52 - 0,41 (m, 1H).

Ejemplo **19**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*tert*-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-*b*]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación del Ejemplo 19: A una suspensión del ácido **18-7** (8,8 mg, 0,015 mmol) y compuesto intermedio **A9** (7,4 mg, 0,025 mmol) en MeCN (0,5 ml) se añadió DIPEA (14 μ l, 0,08 mmol). A la solución resultante se añadió HATU (9,1 mg, 0,024 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h y se añadieron una porción adicional del compuesto intermedio **A9** (5 mg, 0,02 mmol) y HATU (5 mg, 0,01 mmol). Después de un periodo adicional de 1,5 h, la reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), HCl acuoso 0,2 M (10 ml), y solución salina saturada (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 40 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo 19 en forma de un sólido de color blanco amorfo (8,5 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,69 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 805,3 ; encontrado: 805,2. RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,12 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1 H), 6,25 -5,76 (m, 1H), 5,57 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 5,51 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 3H), 4,13 (dd, *J* = 12,2, 4,3 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,01 - 2,69 (m, 4H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 2,01 - 1,22 (m, 9H), 1,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,06 - 0,82 (m, 6H), 0,76 - 0,62 (m, 1H), 0,54 - 0,41 (m, 1H).

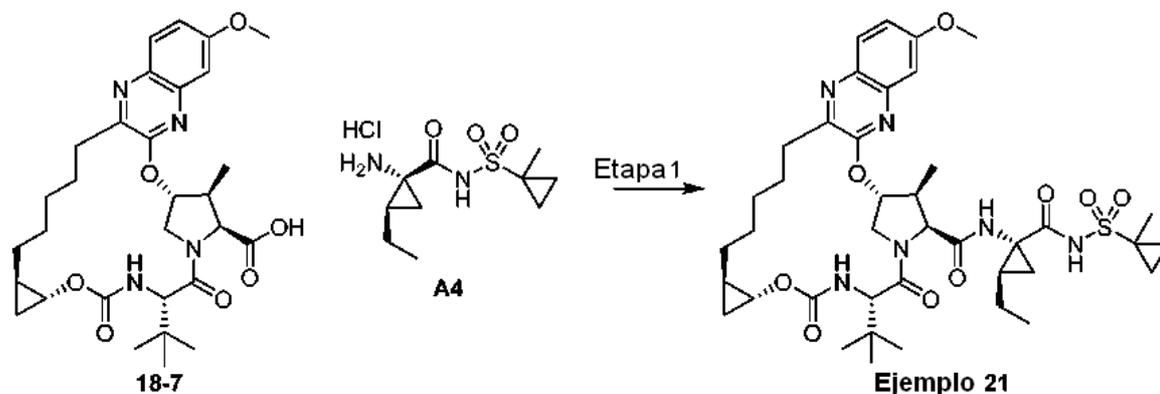
Ejemplo 20. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-((1R,2R)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoiil)-2-etilciclopropil)-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación del Ejemplo 20: A una suspensión del ácido **18-7** (10 mg, 0,018 mmol) y compuesto intermedio **A3** (6,3 mg, 0,023 mmol) en MeCN (0,5 ml) se añadió DIPEA (15 μ l, 0,086 mmol). A la solución resultante se añadió HATU (9,0 mg, 0,024 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2,5 h y se añadió una porción adicional del compuesto intermedio **A3** (6,5 mg, 0,024 mmol). Después de un periodo adicional de 45 min, la reacción se diluyó con EtOAc (2 ml) y HCl acuoso 1 M (1,5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 1,5 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (de un 20 % a un 25 % a un 30 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo 20 en forma de un sólido de color blanco amorfo (8,0 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,40 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 783,4; encontrado: 783,2. RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 5,36 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 3H), 4,11 (dd, *J* = 11,8, 4,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 2,98 - 2,68 (m, 4H), 1,95 - 0,80 (m, 33H), 0,76 - 0,61 (m, 1H), 0,53 - 0,41 (m, 1 H).

Ejemplo 21. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

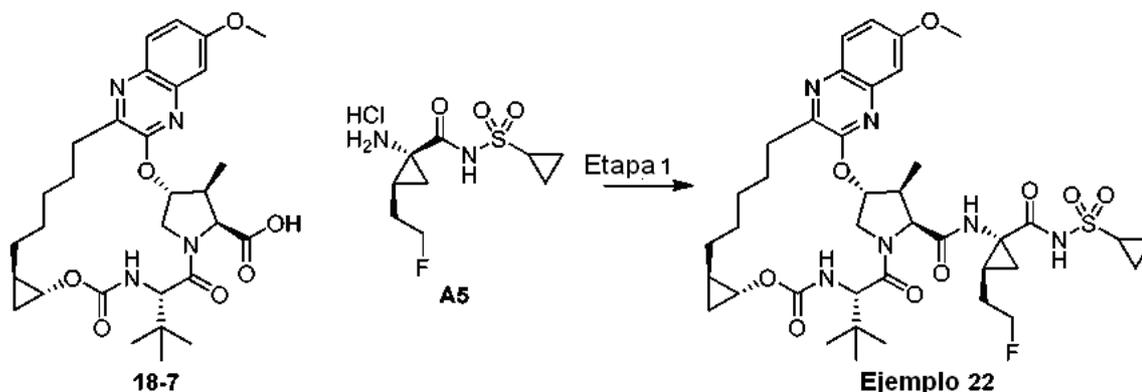
5



Etapa 1. Preparación del Ejemplo 21: A una suspensión del ácido **18-7** (94,9 mg, 0,167 mmol) y compuesto intermedio **A4** (74,5 mg, 0,263 mmol) en MeCN (2,5 ml) se añadió DIPEA (180 μ l, 1,0 mmol). A la solución resultante se añadió HATU (9,0 mg, 0,024 mmol). La reacción se agitó a ta durante 110 min y se añadieron porciones adicionales del compuesto intermedio **A4** (31 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (50 μ l, 0,29 mmol). Después de un periodo adicional de 40 min, la reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), HCl acuoso 0,2 M (20 ml), y solución salina saturada (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 40 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo 21 en forma de un sólido de color blanco amorfo (102,1 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,83 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 797,4; encontrado: 797,5. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1 H), 7,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,58 - 5,42 (m, 2H), 4,48 - 4,36 (m, 3H), 4,09 (dd, *J* = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 2,97 - 2,66 (m, 4H), 1,80 - 0,88 (m, 33H), 0,84 - 0,77 (m, 1H), 0,77 - 0,61 (m, 2H), 0,52 - 0,40 (m, 1H).

Ejemplo 22. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(2-fluoroetil)ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

25

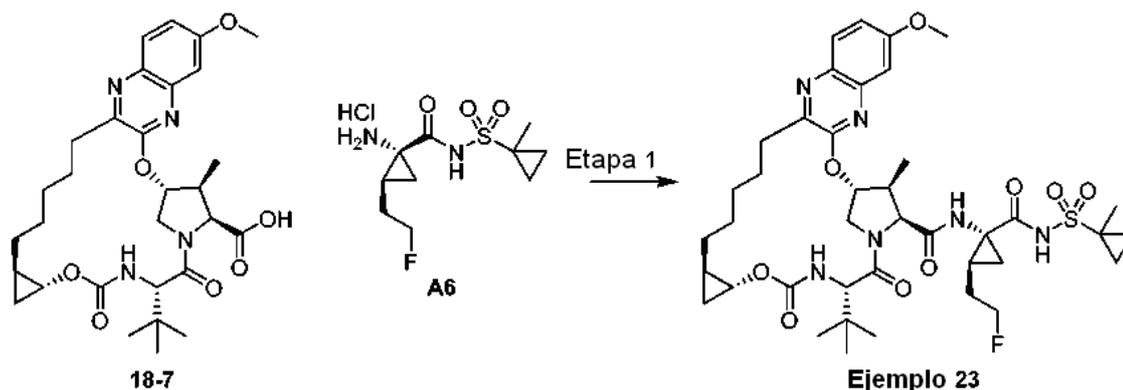


Etapa 1. Preparación del Ejemplo 22: A una suspensión del ácido **18-7** (30,1 mg, 0,0529 mmol) y compuesto intermedio **A5** (35 mg, 0,12 mmol) en MeCN (0,5 ml) se añadió DIPEA (85 μ l, 0,49 mmol). A la solución resultante se añadió HATU (34,5 mg, 0,0907 mmol). La reacción se agitó a ta durante 90 min y se diluyó con EtOAc (30 ml), HCl acuoso 0,2 M (20 ml), y solución salina saturada (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto que se disolvió en CH_2Cl_2 y se adsorbió sobre 2 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 55 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo que se

35

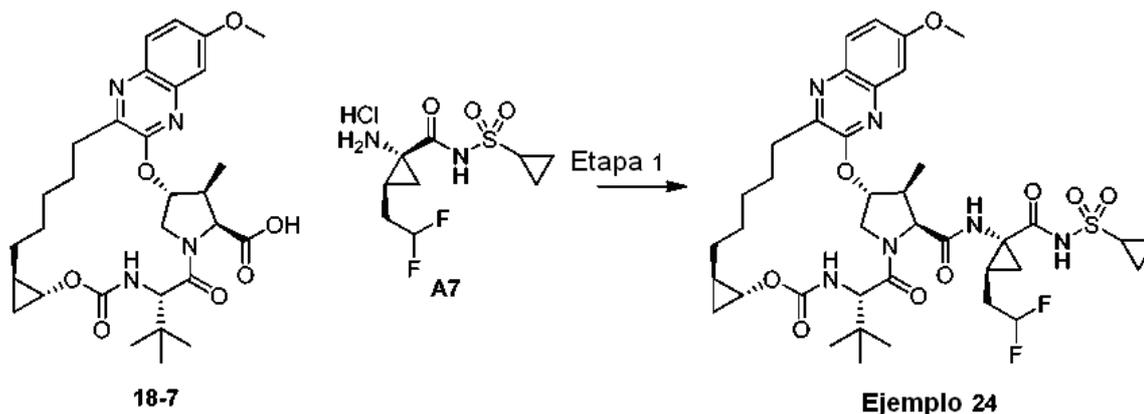
liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo 22 en forma de un sólido de color blanco amorfo (35,5 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,54 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₄FN₆O₉S: 801,4; encontrado: 801,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,56 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,57 - 4,29 (m, 5H), 4,12 (dd, *J* = 11,8, 4,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 - 3,71 (m, 1H), 2,97 - 2,67 (m, 4H), 2,12 - 1,25 (m, 14H), 1,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,06 - 0,89 (m, 4H), 0,76 - 0,62 (m, 1H), 0,53 - 0,42 (m, 1H).

Ejemplo 23. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2S)-2-(2-fluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



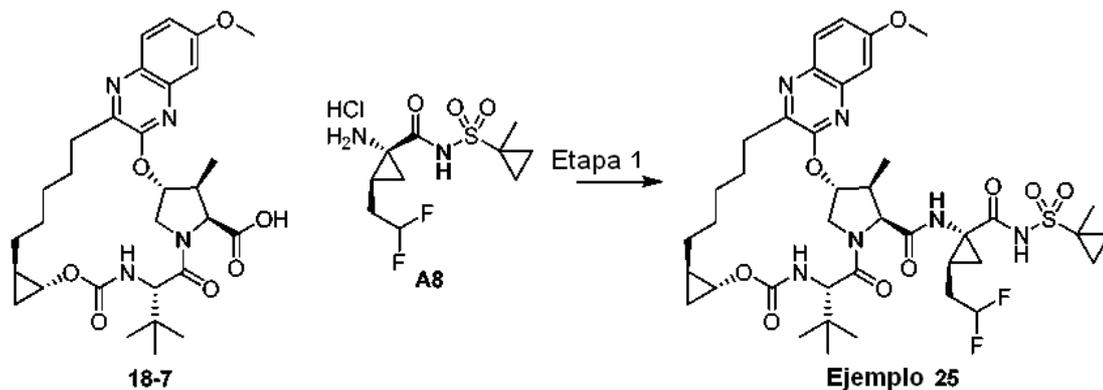
Etapa 1. Preparación del Ejemplo 23: A una suspensión del ácido 18-7 (30,5 mg, 0,0536 mmol) y compuesto intermedio A6 (24,8 mg, 0,0824 mmol) en MeCN (0,5 ml) se añadió DIPEA (60 µl, 0,34 mmol). A la solución resultante se añadió HATU (32,3 mg, 0,0850 mmol). La reacción se agitó a ta durante 75 min y se añadió una porción adicional del compuesto intermedio A6 (9 mg, 0,03 mmol). Después de un periodo adicional de 75 min la reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), HCl acuoso 0,2 M (20 ml), y solución salina saturada (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto que se disolvió en CH₂Cl₂ y se adsorbió sobre 2 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 55 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo 23 en forma de un sólido de color blanco amorfo (37,1 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,64 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₆FN₆O₉S: 815,4; encontrado: 815,6. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,63 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,56 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,34 (m, 5H), 4,13 (dd, *J* = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 2,98 - 2,70 (m, 4H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,88 - 1,44 (m, 12H), 1,32 - 1,26 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 10,6 Hz, 9H), 1,07 - 0,83 (m, 4H), 0,81 - 0,65 (m, 2H), 0,52 - 0,44 (m, 1H).

Ejemplo 24. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(2,2-difluoroetil)ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



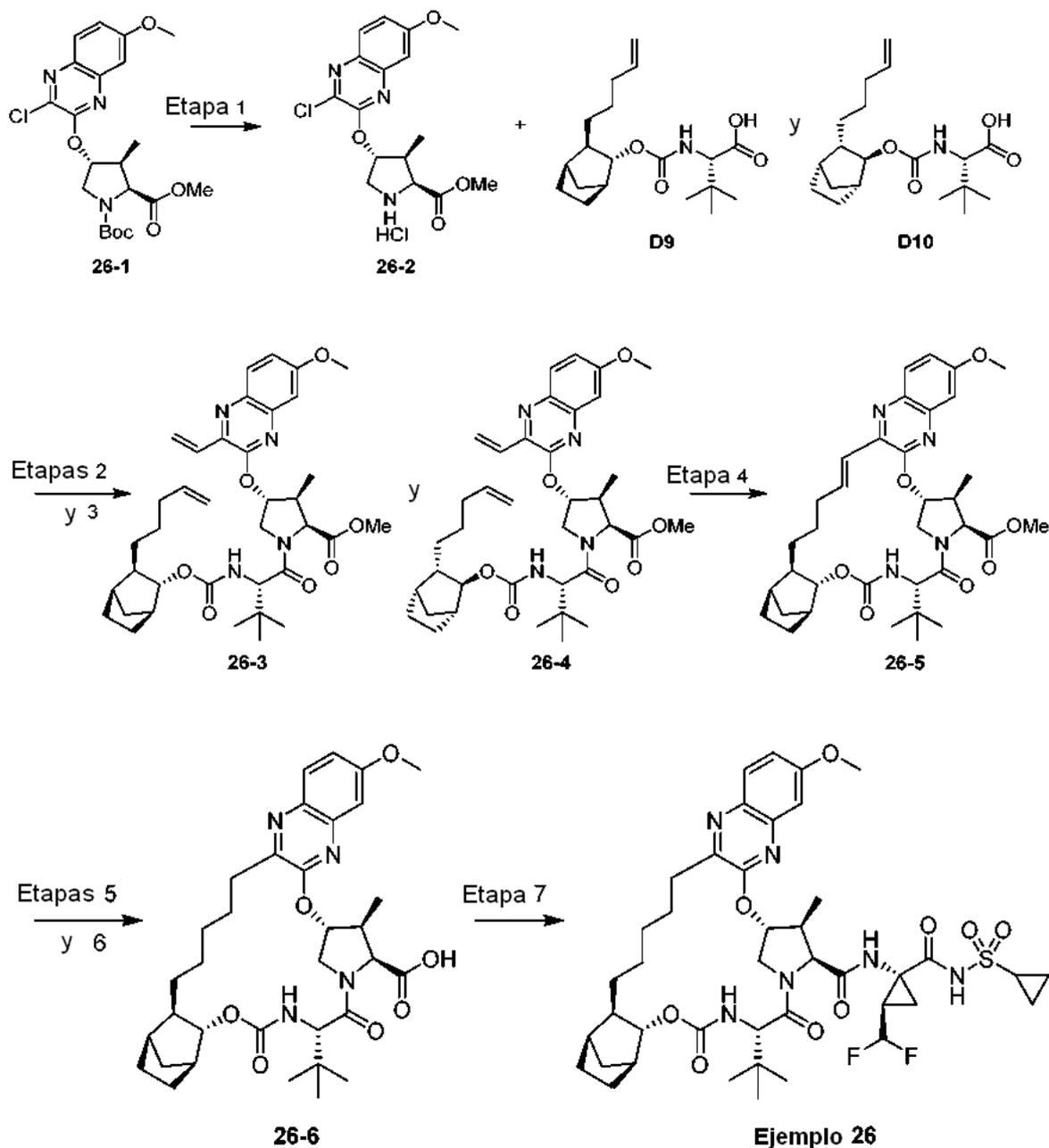
Etapa 1. Preparación del Ejemplo **24**: A una suspensión del ácido **18-7** (30,2 mg, 0,0531 mmol) y compuesto intermedio **A7** (25,9 mg, 0,0850 mmol) en MeCN (0,5 ml) se añadió DIPEA (60 µl, 0,34 mmol). A la solución resultante se añadió HATU (32 mg, 0,084 mmol). La reacción se agitó a ta durante 75 min y se añadió una porción adicional del compuesto intermedio **A7** (3,0 mg, 0,0098 mmol). Después de un periodo adicional de 30 min la reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), HCl acuoso 0,2 M (20 ml), y solución salina saturada (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto que se disolvió en CH₂Cl₂ y se adsorbió sobre 2 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 55 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo **24** en forma de un sólido de color blanco amorfo (35,5 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,62 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,4; encontrado: 819,2, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,99 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,99 - 5,64 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 3H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 2,96 - 2,67 (m, 4H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 1,83 - 1,24 (m, 12H), 1,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,05 - 0,82 (m, 4H), 0,74 - 0,63 (m, 1H), 0,53 - 0,42 (m, 1H).

Ejemplo **25**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22, 22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación del Ejemplo **25**: A una suspensión del ácido **18-7** (30,3 mg, 0,0532 mmol) y compuesto intermedio **A8** (28,3 mg, 0,0887 mmol) en MeCN (0,5 ml) se añadió DIPEA (60 µl, 0,34 mmol). A la solución resultante se añadió HATU (32,4 mg, 0,0852 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2,5 h y se diluyó con EtOAc (30 ml), HCl acuoso 0,2 M (20 ml), y solución salina saturada (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto que se disolvió en CH₂Cl₂ y se adsorbió sobre 2 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 55 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo **25** en forma de un sólido de color blanco amorfo (33,9 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,66 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,4; encontrado: 833,4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,04 - 5,66 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 3H), 4,11 (dd, *J* = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 2,98 - 2,68 (m, 4H), 2,27 - 2,11 (m, 2H), 1,96 - 1,41 (m, 12H), 1,32 (dd, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,05 - 0,64 (m, 6H), 0,51 - 0,42 (m, 1H).

Ejemplo **26**. Preparación de (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[[ciclopropilsulfonyl]carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-17-metoxi-12-metil-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-1,4:10,13-dimetanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazacilonadecino-11-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **26-2**: A una solución de **26-1** (311 mg, 0,710 mmol; preparado de manera similar a **18-1** del Ejemplo **18** sustituyendo el compuesto intermedio **B2** por el compuesto intermedio **B1** en la etapa 1) en dioxano (1,8 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (1,8 ml, 7,2 mmol). La reacción se agitó durante 15,5 h a ta y a continuación se concentró a presión reducida para dar **26-2** en forma de un sólido de color blanco amorfo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₁₆H₁₉ClN₃O₄: 352,1; encontrado: 352,2.

Etapas 2 y 3. Preparación de la mezcla diastereomérica **26-3** y **26-4**: el clorhidrato de amina **26-2** (0,710 mmol) se disolvió junto con una mezcla a 1:1 de la mezcla de los compuestos intermedios **D9** y **D10** (266 mg, 0,788 mmol) y DIPEA (600 μ l, 3,4 mmol) en DMF (4,5 ml). Se añadió HATU (360 mg, 0,95 mmol) en una porción. La reacción se agitó 1,75 h a ta y se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con una mezcla de agua (30 ml) y solución salina saturada (5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta un residuo en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 30 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar un residuo incoloro (380 mg; LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₈ClN₄O₇: 671,3; encontrado: 671,6). Una mezcla heterogénea de este residuo agitada, PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (35 mg, 0,043 mmol) y viniltrifluorborato potásico (156 mg, 1,16 mmol) en EtOH (7 ml) se roció con argón durante varios minutos. Se añadió trietilamina (170 μ l, 1,2 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 55 min. La mezcla de reacción se

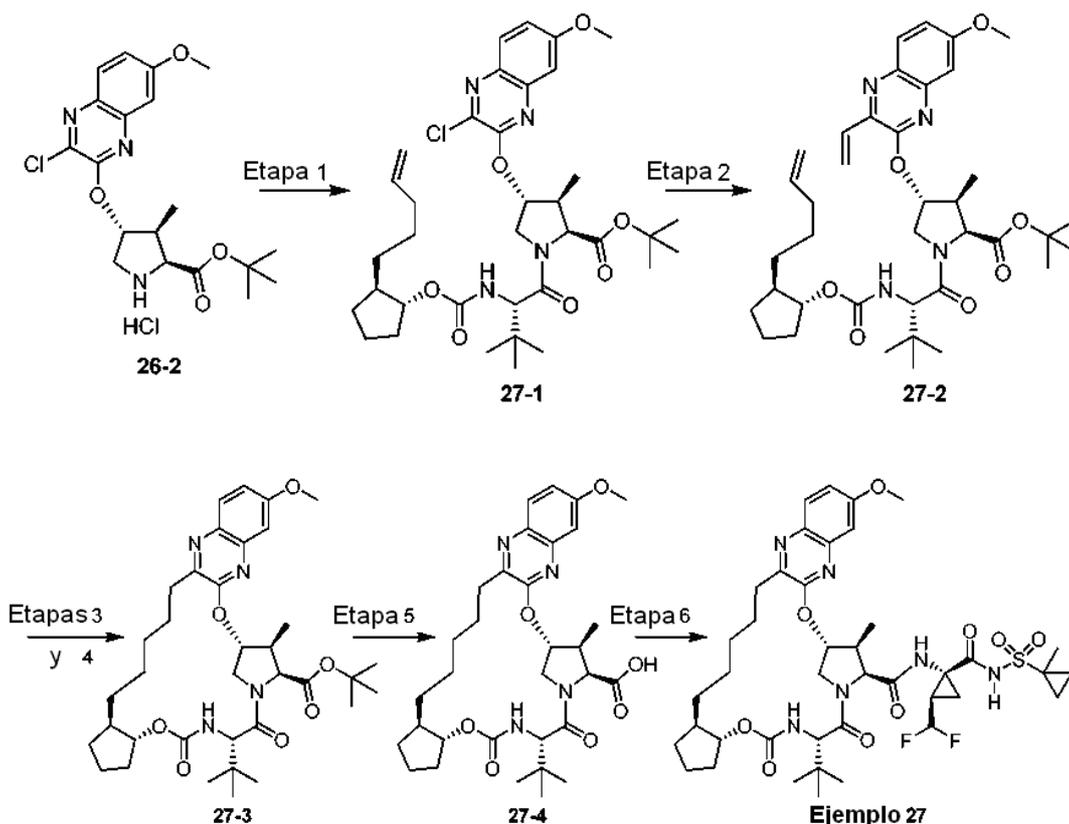
enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (40 ml), y se lavó con agua (30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 30 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar la mezcla diastereomérica de **26-3** y **26-4** en forma de un residuo de color amarillo (277 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₁N₄O₇: 663,4; encontrado: 663,3.

Etapa 4. Preparación de **26-5**: la mezcla diastereomérica de **26-3** y **26-4** (277 mg, 0,419 mmol) se disolvió en DCE (140 ml) y la solución se roció con Ar durante 15 min. Se añadió catalizador de Zhan 1B (37 mg, 0,050 mmol, Strem) y la solución resultante se agitó a 85 °C en atmósfera de Ar durante 1,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 20 % a un 50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar **26-5** en forma de un residuo amorfo (105 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₇N₄O₇: 635,3; encontrado: 635,3.

Etapas 5 y 6. Preparación de **26-6**: A una solución de **26-5** (105 mg, 0,165 mmol) en EtOAc:EtOH a 1:1 (4 ml) se añadió Pd/C (Pd al 10 % en peso, 43 mg). El recipiente de reacción se purgó dos veces con H₂ y se agitó a 1 atm de H₂ durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se concentró para proporcionar un residuo en bruto (106 mg; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,4; encontrado: 637,3). A continuación, este residuo se disolvió en THF (0,8 ml). Se añadieron MeOH (0,4 ml), agua (0,4 ml) y LiOH·H₂O (67 mg, 1,6 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 14,5 h. La reacción se interrumpió gota a gota con HCl acuoso 1 N (1,3 ml) y se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y HCl acuoso 1 N (20 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar **26-6** en forma de un residuo (93,8 mg) que se usó directamente en la Etapa 7. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; encontrado: 623,3.

Etapa 7. Preparación del Ejemplo **26**: A una suspensión del ácido **26-6** (93,8 mg, 0,151 mmol) y compuesto intermedio **A9** (58 mg, 0,20 mmol) en MeCN se añadió DIPEA (120 µl, 0,69 mmol). A la solución resultante se añadió HATU (73,5 mg, 0,193 mmol). La reacción se agitó a ta durante 100 min y se añadió una porción adicional del compuesto intermedio **A9** (6 mg, 0,02 mmol). Después de un periodo adicional de 30 min, se añadieron adicionalmente el compuesto intermedio **A9** (9 mg, 0,03 mmol), HATU (9 mg, 0,02 mmol) y DIPEA (10 µl, 0,06 mmol). La reacción se agitó durante un periodo adicional de 50 min y se diluyó con EtOAc (25 ml), HCl acuoso 0,2 M (20 ml) y solución salina saturada (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 25 % a un 40 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo amorfo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo **26** en forma de un sólido de color blanco amorfo (113 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,19 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; encontrado: 859,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,02 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,13 - 5,79 (m, 1H), 5,63 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,50 - 5,45 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,02 - 2,77 (m, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,18 - 0,90 (m, 36H).

Ejemplo 27. Preparación de (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-16-metoxi-11-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24a-hexadecahidro-10h-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida



Etapa 1. Preparación de 27-1: el clorhidrato de amina 26-2 (217 mg, 0,504 mmol), se trató con BEP (207 mg, 0,756 mmol), compuesto intermedio D5 (283 mg, 0,909 mmol), EtOAc (9 ml), NMP (1 ml) y DIPEA (0,44 ml, 2,5 mmol), a continuación se calentó a 50 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina saturada, a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 9 % a un 40 % de EtOAc/Hex) para proporcionar la amida **27-1** (235 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,35; encontrado: 688,13.

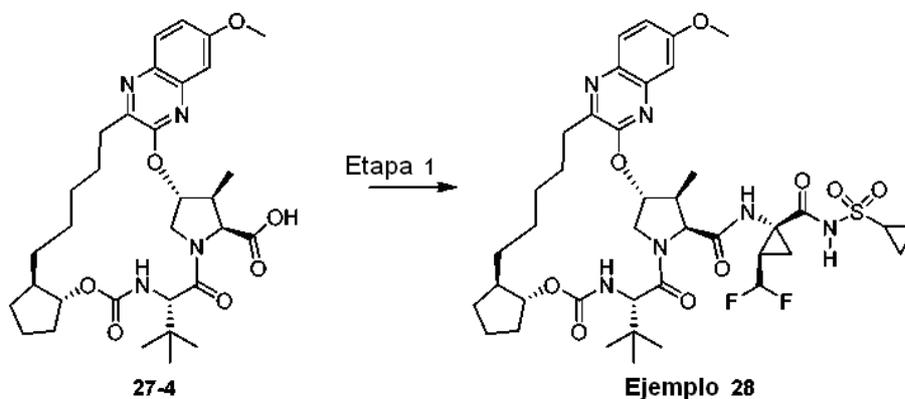
Etapa 2. Preparación de **27-2**: la amida **27-1** (235 mg, 0,342 mmol) se trató con viniltrifluoroborato potásico (69 mg, 0,513 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (28 mg, 0,0342 mmol), EtOH (3,4 ml) y TEA (0,072 ml, 0,513 mmol), a continuación se calentó a reflujo. Después de 50 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 9 % a un 40 % de EtOAc/Hex) para proporcionar la vinil quinoxalina **27-2** (219 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,41; encontrado: 679,49.

Etapas 3 y 4. Preparación de **27-3**: la vinil quinoxalina **27-2** (219 mg, 0,323 mmol) se suspendió en DCE (65 ml) y se trató con catalizador de Zhan 1B (41 mg, 0,065 mmol, Strem). La suspensión se desoxigenó con burbujeo de N₂ durante 17 min, a continuación se calentó a reflujo durante 90 min. A continuación, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 50 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el macrociclo deseado (165 mg; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; encontrado: 651,40). El producto macrocíclico de la etapa 3 se disolvió en EtOH (10 ml) y EtOAc (2 ml) y se trató con Pd al 10 % en peso/C (95 mg). Se burbujeó hidrógeno desde un globo a través de la suspensión durante 1 min y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ (1 atm) durante un periodo adicional de 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar el macrociclo deseado **27-3** que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₃N₄O₇: 653,39; encontrado: 653,32.

Etapa 5. Preparación de **27-4**: El producto en bruto de la etapa 4 se disolvió en DCM y se trató con TMSOTf (0,23 ml, 1,3 mmol). Después de agitar a ta durante 1 h 15 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se añadió con pipeta a un embudo de decantación que contenía NaOH acuoso 1 M. La mezcla se agitó durante 1 min, a continuación se acidificó a pH 1~2 con un 10 % de HCl acuoso. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el ácido carboxílico **27-4** (119 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₄₅N₄O₇: 597,33; encontrado: 597,40.

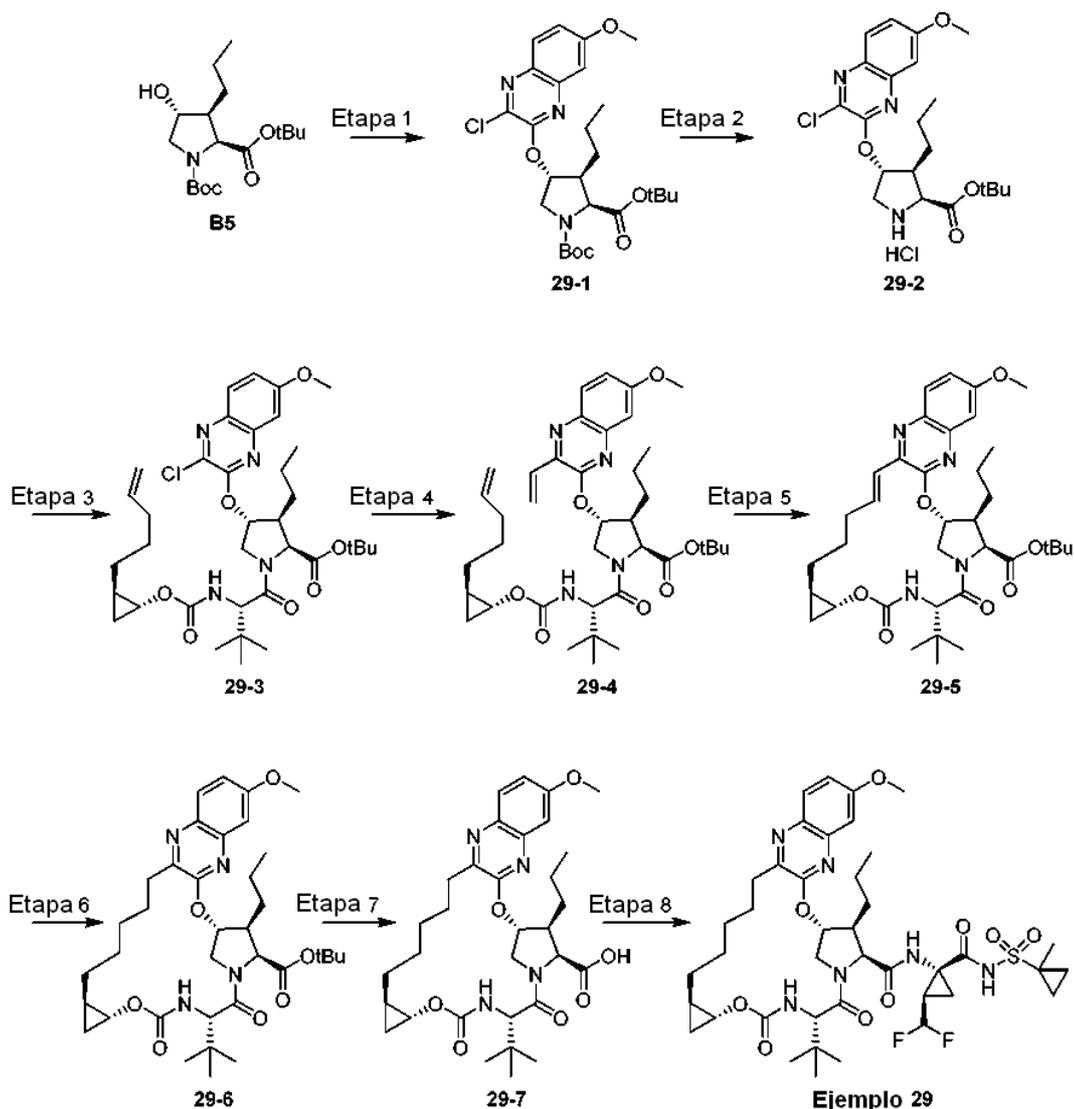
Etapa 6. Preparación del Ejemplo 27: el ácido carboxílico 27-4 (105 mg, 0,177 mmol) y el compuesto intermedio A10 (65 mg, 0,212 mmol) se trataron con TBTU (68 mg, 0,212 mmol), DMAP (26 mg, 0,212 mmol), DCM (1,8 ml) y DIPEA (0,31 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, a continuación se añadió más amina A10 (40 mg, 0,131 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de un periodo adicional de 1,25 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar el Ejemplo 27 (80 mg) con una pureza de aproximadamente un 90 % en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,06 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,39; encontrado: 847,69. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,87 - 7,72 (m, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 2H), 5,84 (td, *J* = 55,6, 6,5 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 22,6 Hz, 1H), 4,94 - 4,81 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,29 - 4,10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,01 (ddd, *J* = 15,1, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,84 (p, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,75 (ddd, *J* = 13,3, 10,2, 6,0 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,97 - 1,74 (m, 4H), 1,73 - 1,55 (m, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,48 - 1,21 (m, 8H), 1,19 - 1,02 (m, 14H), 0,99 - 0,80 (m, 2H).

Ejemplo 28. Preparación de (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-16-metoxi-11-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida



Etapa 1. El ácido carboxílico 27-4 (20 mg, 0,034 mmol) y el compuesto intermedio A9 (35 mg, 0,12 mmol) se trataron con TBTU (22 mg, 0,067 mmol), DMAP (8 mg, 0,07 mmol), DCM (1 ml) y DIPEA (0,117 ml, 0,674 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar el Ejemplo 28 (22 mg) con una pureza de aproximadamente un 90 % en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,90 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,37; encontrado: 833,61. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,10 (m, 2H), 5,86 (td, *J* = 55,8, 6,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,54 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,28 - 4,07 (m, 2H), 3,95 (d, *J* = 17,8 Hz, 3H), 3,08 - 2,91 (m, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,73 (ddd, *J* = 13,3, 10,3, 6,0 Hz, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,97 - 1,74 (m, 4H), 1,64 (ddd, *J* = 18,7, 11,6, 4,0 Hz, 4H), 1,49 - 1,19 (m, 11H), 1,18 - 0,94 (m, 14H), 0,94 - 0,80 (m, 1H).

Ejemplo 29. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-metoxi-3,6-dioxo-9-propil-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **29-1**: A una solución del compuesto intermedio **B5** (188 mg, 0,57 mmol) y compuesto intermedio **E1** (233 mg, 0,86 mmol) en MeCN (2,85 ml) se añadió carbonato de cesio (280 mg, 9,18 mmol) a ta
 5 bajo una atmósfera de argón. Después de 19 h, la mezcla de reacción a continuación se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar la quinoxalina sustituida **29-1** (240 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₇ClN₃O₆: 522,2; encontrado: 522,3.

Etapa 2. Preparación de **29-2**: a una solución **29-1** (240 mg, 0,46 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (4 ml, 1 mmol) y la reacción se agitó a ta. Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el clorhidrato de amina **29-2** (200 mg) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₉ClN₃O₄: 422,2; encontrado: 422,2.

Etapa 3. Preparación de **29-3**: A una solución de **29-2** (200 mg, 0,46 mmol) y compuesto intermedio **D1** (170 mg, 0,51 mmol) en MeCN (2,3 ml) se añadió HATU (192 mg, 0,51 mmol) seguido de DIPEA (400 μ l, 2,30 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar la amida **29-3** (67 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,3; encontrado: 687,5.

Etapa 4. Preparación de **29-4**: A una solución de **29-3** (67 mg, 98 μ mol), TEA (20 μ l, 150 μ mol) y viniltrifluorborato potásico (19,7 mg, 150 μ mol) en EtOH (500 μ l) se añadió PdCl₂(dppf) (8 mg, 9,8 μ mol). La mezcla de reacción se desoxigenó con argón durante 10 min y se calentó a 78 °C. Después de 40 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar la vinil quinoxalina **29-4** (40,2 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,4; encontrado:

679,6.

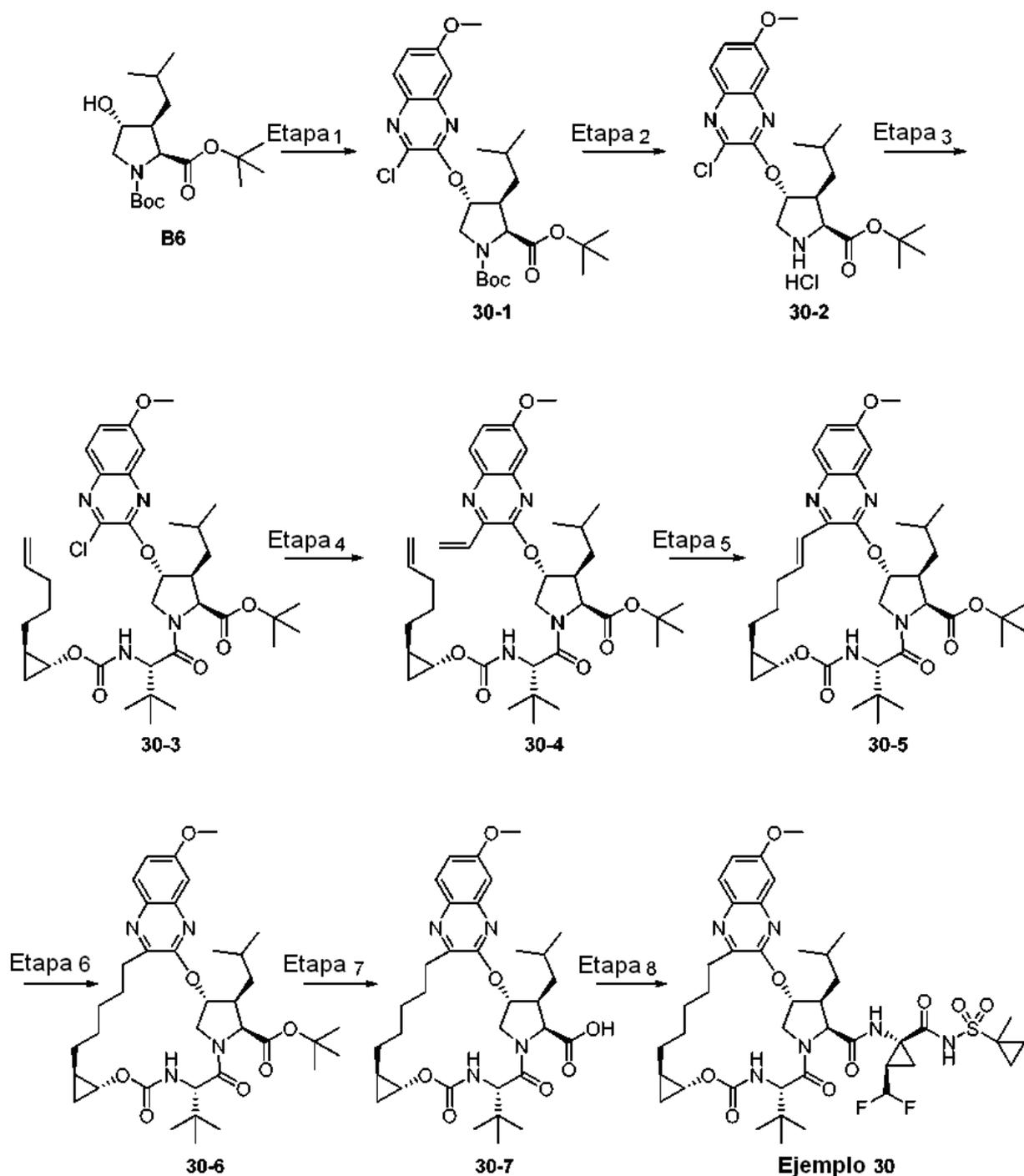
Etapa 5. Preparación de **29-5**: A una solución de **29-4** (40 mg, 59 μmol) en DCE (11,8 ml) se añadió catalizador de Zhan 1B (4 mg, 6 μmol , Strem) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos con argón. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el macrociclo **29-5** (31 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; encontrado: 651,5.

Etapa 6. Preparación de **29-6**: A una solución del macrociclo **29-5** (31 mg, 47 μmol) en etanol (500 μl) se añadió Pd/C (10 % en peso, 5 mg, 5 μmol) a ta bajo una atmósfera de argón. El recipiente de reacción se evacuó y se volvió a cargar con 1 atm de gas hidrógeno (3 x) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de una capa de Celite con lavados con acetato de etilo (3 x 5 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el macrociclo **29-6** (31 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₃N₄O₇: 653,4; encontrado: 653,5.

Etapa 7. Preparación de **29-7**: A una solución de **29-6** (31 mg, 47 μmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TMSOTf (44 μl , 0,25 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 25 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó de forma azeotrópica a partir de tolueno (2 3 2 ml) para proporcionar el ácido carboxílico **29-7** (35 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₄₅N₄O₇: 597,3; encontrado: 597,4.

Etapa 8. Preparación del Ejemplo **29**: A una solución de **29-7** (35 mg, 49 μmol) y compuesto intermedio **A10** (22 mg, 74 μmol) en MeCN (245 μl) se añadió HATU (28 mg, 74 μmol) seguido de DIPEA (43 μl , 250 μmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gemini 5u C18 110Å, 5-100 % de MeCN/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el Ejemplo **29** (22,3 mg) en forma de una sal de TFA en forma de polvo de color blanco. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,81 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₆F₂N₆O₉S: 847,4; encontrado: 847,5. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 5,97 (td, *J*_{H-F} = 55 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 5,84 (s a, 1 H), 5,41 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,66 - 4,34 (m, 3H), 4,13 (d ap, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,97 (s, 3H), 3,78 - 3,71 (m, 1 H), 3,09 - 2,65 (m, 5H), 2,14 - 2,04 (m, 1 H), 1,87 - 1,34 (m, 8H), 1,52 (s, 3H), 1,12 (s, 9H), 1,08 - 0,84 (m, 10H), 0,76 - 0,62 (m, 1 H), 0,50 (dd, *J* = 12,6, 6,6 Hz, 1 H).

Ejemplo **30**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butyl-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-9-(2-metilpropil)-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **30-1**: Una mezcla del compuesto intermedio **B6** (139 mg, 0,405 mmol), compuesto intermedio **E1** (170 mg, 0,625 mmol) y carbonato de cesio (203 mg, 0,623 mmol) en 3,3 ml de acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, lavando con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **30-1** (170 mg) en forma de una película transparente. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₉ClN₃O₆: 536,24; encontrado: 536,31.

Etapa 2. Preparación de **30-2**: Una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 M, 0,16 ml, 0,64 mmol) se añadió a una solución de **30-1** (168 mg, 0,314 mmol) en 3,3 ml de dioxano a temperatura ambiente. Después de treinta minutos, se añadió una cantidad adicional de 4 equivalentes de HCl y la mezcla se agitó durante una noche. A continuación se añadió una cantidad adicional de 25 equivalentes de HCl. Después de treinta minutos, se añadió una cantidad adicional de 19 equivalentes de HCl. Después de una obra, se añadió una cantidad adicional de 29 equivalentes de HCl. Después de treinta minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión

reducida para producir **30-2** (148 mg, 85 % de pureza), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₃₁ClN₃O₄: 436,19; encontrado: 436,25.

Etapa 3. Preparación de **30-3**: HATU (144 mg, 0,379 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,28 ml, 1,58 mmol) se añadieron a una mezcla de **30-2** (148 mg, 0,315 mmol) y compuesto intermedio **D1** (99 mg, 0,348 mmol) en 3,5 ml de DMF en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **30-3** (136 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₄ClN₄O₇: 701,36; encontrado: 701,47.

Etapa 4. Preparación de **30-4**: Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (35 mg, 0,043 mmol) se añadió a una mezcla desgasificada de **30-3** (135 mg, 0,193 mmol), viniltrifluoroborato potásico (41 mg, 0,306 mmol) y trietilamina (0,040 ml, 0,289 mmol) en 2,1 ml de etanol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 78 °C bajo una atmósfera de argón durante 45 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir **30-4** (133 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₇N₄O₇: 693,41; encontrado: 693,48.

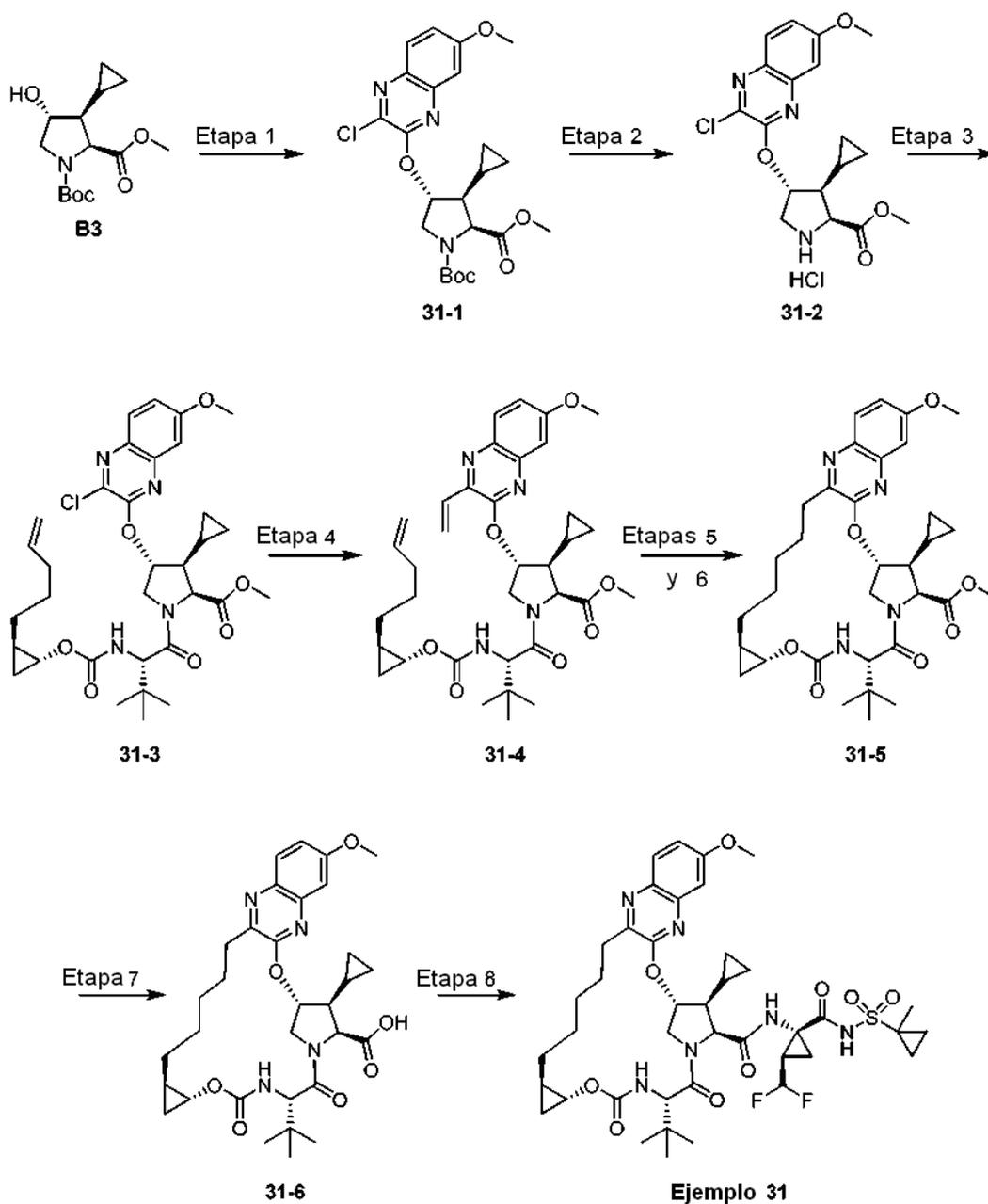
Etapa 5. Preparación de **30-5**: Una mezcla de **30-4** (133 mg, 0,192 mmol) y catalizador de Zhan 1B (16 mg, 0,022 mmol, Strem) en 38 ml de DCE se desoxigenó bajo una atmósfera de argón durante 25 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 95 °C durante 50 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **30-5** (70 mg) en forma de una película de color amarillo claro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,38; encontrado: 665,50.

Etapa 6. Preparación de **30-6**: se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10 % en peso, 22 mg, 0,0208 mmol) a una solución de **30-5** (69 mg, 0,104 mmol) en 3 ml de etanol. A continuación, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora y a continuación se filtró sobre Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para producir **30-6** (64 mg) en forma de una película sólida de color amarillo claro-marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₅N₄O₇: 667,40; encontrado: 667,43.

Etapa 7. Preparación de **30-7**: se añadió TMSOTf (0,050 ml, 0,274 mmol) gota a gota a una solución de **30-6** (30 mg, 0,045 mmol) en 1,2 ml de diclorometano bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La película resultante se recogió en 5 ml de tolueno y se concentró a presión reducida. Este proceso se repitió una segunda vez para producir **30-7** (27 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₇N₄O₇: 611,34; encontrado: 611,41.

Etapa 8. Preparación del Ejemplo **30**: se añadieron HATU (28 mg, 0,074 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,050 ml, 0,281 mmol) a una mezcla de **30-7** (27 mg, 0,045 mmol) y compuesto intermedio **A10** (22 mg, 0,072 mmol) en 2,2 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) y HPLC preparativa en fase inversa (15-100 % de acetonitrilo en agua, con un tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para producir la sal del ácido trifluoroacético del Ejemplo **30** (18 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro, después de liofilización. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,96 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 861,40; encontrado: 861,30. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,17 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,81 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 7,6 Hz, 1 H); 5,77 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,16 (dd, J = 11,8, 4 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 1 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,84 (dd, J = 12,6, 4,8 Hz, 1 H), 2,79-2,72 (m, 1 H), 2,06-1,91 (m, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,64-1,44 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,44-1,32 (m, 3H), 1,15-1,07 (m, 1 H), 1,10 (s, 9H), 1,06-0,96 (m, 3H), 1,04-1,01 (m, 6H), 0,93-0,89 (m, 2H), 0,79-0,68 (m, 1 H), 0,52-0,47 (m, 1 H).

Ejemplo **31**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-9-ciclopropil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **31-1**: una muestra sin purificar del compuesto intermedio **B3** se trató con el compuesto intermedio **E1** (217 mg, 0,797 mmol), MeCN (5,7 ml) y Cs₂CO₃ (371 mg, 1,14 mmol). Después de agitar a ta

5 durante 17 h, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 20 % a un 40 % de EtOAc/Hex) para proporcionar la quinoxalina **31-1** (143 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-Boc+2H]⁺calc. para C₁₈H₂₁ClN₃O₄: 378,12; encontrado: 378,59.

Etapa 2. Preparación de **31-2**: la quinoxalina **31-1** (143 mg, 0,299 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 5 ml, 20,0 mmol). Después de agitar durante 2 h a ta, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto **31-2** se usó sin purificación adicional.

10

Etapa 3. Preparación de **31-3**: el clorhidrato de amina en bruto **31-2** se trató con BEP (115 mg, 0,419 mmol), compuesto intermedio **D1** (120 mg, 0,423 mmol), EtOAc (9 ml), NMP (1 ml) y DIPEA (0,37 ml, 2,1 mmol), a continuación calentó a 50 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O. La solución orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina saturada, a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 30 % de EtOAc/Hex) para proporcionar la amida **31-3** (166 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₄ClN₄O₇: 643,29; encontrado: 643,48.

15

Etapa 4. Preparación de **31-4**: la amida **31-3** (166 mg, 0,258 mmol) se trató con viniltrifluorborato potásico (52 mg, 0,387 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (21 mg, 0,0258 mmol), EtOH (2,6 ml) y TEA (0,054 ml), y a continuación se calentó a reflujo. Después de 50 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y solución

20

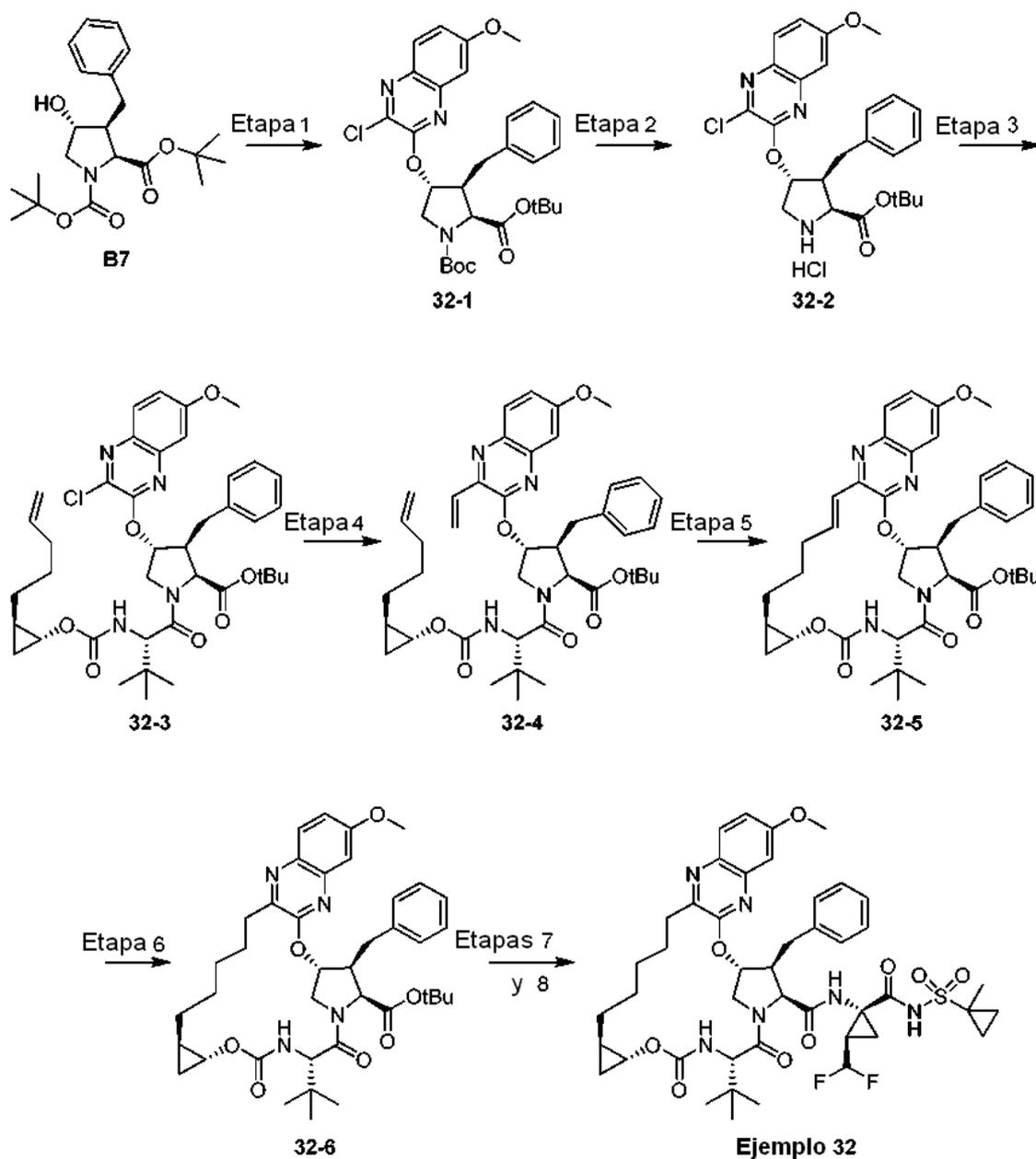
salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 40 % de EtOAc/Hex) para proporcionar la vinil quinoxalina **31-4** (145 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 635,34; encontrado: 635,58.

5 Etapas 5 y 6. Preparación de **31-5**: la vinil quinoxalina **31-4** (145 mg, 0,228 mmol) se suspendió en DCE (46 ml) y se trató con catalizador de Zhan 1B (33 mg, 0,0456 mmol, Strem). La suspensión se desoxigenó con burbujeo de N_2 durante 22 min, a continuación se calentó a reflujo durante 50 min. A continuación, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 25 % a un 35 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el macrociclo deseado (54 mg; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M +H]⁺ calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7$: 607,31; encontrado: 607,67). El producto macrocíclico de la etapa 5 se disolvió en EtOH (10 ml) y se trató con Pd al 10 %/C (45 mg). Se burbujó hidrógeno desde un globo a través de la suspensión durante 1 min y la hidrogenación (1 atm) se continuó durante un periodo adicional de 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar el macrociclo deseado **31-5** que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_7$: 609,33; encontrado: 609,95.

10 Etapa 7. Preparación de **31-6**: El producto en bruto **31-5** se disolvió en THF y se trató con LiOH (1,0 M en H_2O , 5 ml, 5 mmol). Después de agitar a ta durante 3 d, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla a continuación se vertió en H_2O y se acidificó a pH ~1-2 con un 10 % de HCl. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 80 % a un 100 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el ácido carboxílico **31-6** (24 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M +H]⁺ calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7$: 595,31; encontrado: 595,12.

15 Etapa 8. Preparación del Ejemplo **31**: el ácido carboxílico **31-6** (24 mg, 0,040 mmol) y compuesto intermedio **A10** (25 mg, 0,081 mmol) se trataron con TBTU (23 mg, 0,081 mmol), DMAP (10 mg, 0,081 mmol), DCM (2 ml) y DIPEA (0,070 ml, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar el Ejemplo **31** (13 mg, 34 %) con una pureza de aproximadamente un 90 % en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,92 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 845,37; encontrado: 845,67. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1 H), 7,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,23 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,05 - 5,65 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,47 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 4,27 (dd, *J* = 12,0, 3,7 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1 H), 2,99 - 2,86 (m, 1 H), 2,80 (td, *J* = 13,2, 4,1 Hz, 1 H), 1,98 (d, *J* = 28,8 Hz, 2H), 1,92 - 1,67 (m, 4H), 1,65 - 1,41 (m, 10H), 1,33 (d, *J* = 27,7 Hz, 3H), 1,20 - 1,06 (m, 9H), 1,04 - 0,84 (m, 6H), 0,82 - 0,62 (m, 3H), 0,61 - 0,41 (m, 2H), 0,06 (dd, *J* = 9,2, 4,9 Hz, 1 H).

35 Ejemplo **32**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-9-bencil-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacliclononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



- Etapa 1. Preparación de **32-1**: A una solución del compuesto intermedio **B7** (390 mg, 1,00 mmol) y compuesto intermedio **E1** (272 mg, 1,00 mmol) en MeCN (5 ml) se añadió carbonato de cesio (390 mg, 1,00 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar quinoxalina **32-1** (550 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₃₇ClN₃O₆: 570,2; encontrado: 570,2.
- Etapa 2. Preparación de **32-2**: A una solución de **32-1** (549 mg, 0,96 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (2 ml, 1 mmol) y la reacción se agitó a ta. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el clorhidrato de amina **32-2** (461 mg) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₂₉ClN₃O₄: 470,2; encontrado: 470,2.
- Etapa 3. Preparación de **32-3**: A una solución de **32-2** (461 mg, 0,96 mmol) y compuesto intermedio **D1** (369 mg, 1,10 mmol) en MeCN (5 ml) se añadió HATU (418 mg, 1,10 mmol) seguido de DIPEA (869 μl, 5,00 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **32-3** (202,6 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₂ClN₄O₇:

735,3; encontrado: 735,4.

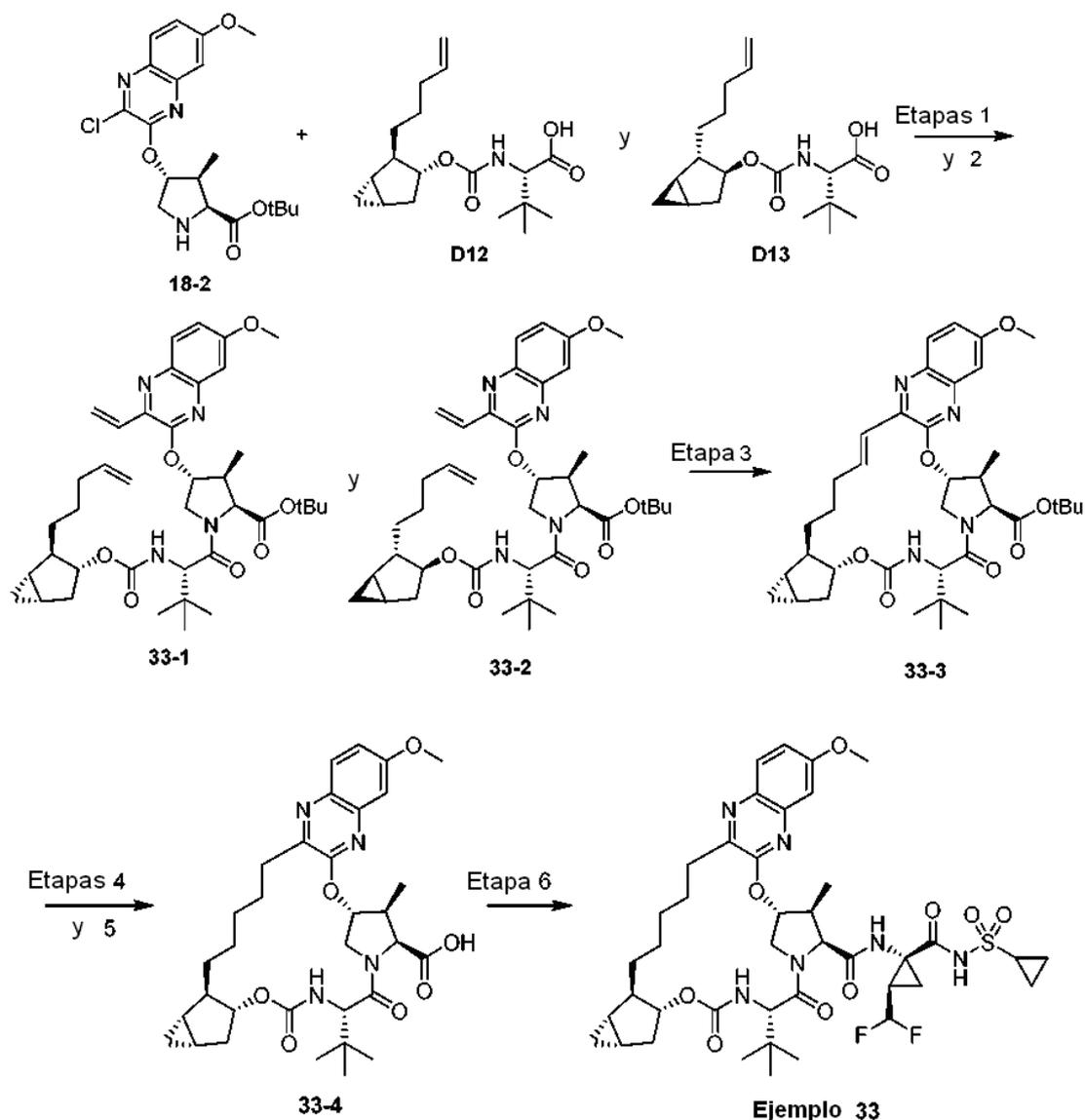
Etapa 4. Preparación de **32-4**: A una solución de **32-3** (202 mg, 276 μ mol), TEA (56 μ l, 414 μ mol) y viniltrifluoroborato potásico (56 mg, 414 μ mol) en EtOH (2,76 ml) se añadió PdCl₂(dppf) (22,5 mg, 27,6 μ mol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y se calentó a 78 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **32-4** (163 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₅N₄O₇: 727,4; encontrado: 727,5.

Etapa 5. Preparación de **32-5**: A una solución de **32-4** (163 mg, 220 μ mol) en DCE (44 ml) se añadió catalizador de Zhan 1B (16 mg, 22 μ mol, Strem) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos con argón. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 45 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **32-5** (125 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₁N₄O₇: 699,4; encontrado: 699,4.

Etapa 6. Preparación de **32-6**: A una solución del macrociclo **32-5** (124 mg, 178 μ mol) en etanol (890 μ l) se añadió Pd/C (Pd al 10 % en peso, 19 mg, 18 μ mol) a ta bajo una atmósfera de argón. El recipiente de reacción se evacuó y se volvió a cargar con gas hidrógeno (3 x) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a ta bajo 1 atm de H₂. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de una capa de Celite con lavados con acetato de etilo (3 x 5 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar **32-6** (139 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₃N₄O₇: 701,4; encontrado: 701,5.

Etapas 7 y 8. Preparación del Ejemplo **32**: A una solución de **32-6** (124 mg, 178 μ mol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (2 ml) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó de forma azeotrópica a partir de tolueno (2 x 2 ml) para proporcionar el ácido carboxílico deseado en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. (126 mg; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₄₅N₄O₇: 645,3; encontrado: 645,4). A una solución de este ácido carboxílico (120 mg, 178 μ mol) y compuesto intermedio **A10** (119 mg, 392 μ mol) en MeCN (1 ml) se añadió HATU (151 mg, 392 μ mol) seguido de DIPEA (155 μ l, 890 μ mol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se volvieron a purificar mediante HPLC preparativa (columna Gemini 5u C18 110A, 5-100 % de MeCN/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) y se liofilizaron para proporcionar la sal de TFA del Ejemplo **32** (23 mg) en forma de un polvo de color blanco. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,81 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₅H₅₇F₂N₆O₉S: 895,4; encontrado: 895,6. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,47 - 7,27 (m, 4H), 7,21 - 7,12 (m, 1 H), 6,65 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 5,83 (td, *J*_{H-F} = 55 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 5,77 (s a, 1 H), 4,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,50 - 4,28 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 1 H), 3,11 - 2,99 (m, 1 H), 2,97 - 2,85 (m, 1 H), 2,82 - 2,61 (m, 3H), 1,92 (s a, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,63 - 1,44 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,04 (s a, 2H), 1,02 - 0,96 (m, 2H), 0,95 - 0,88 (m, 4H), 0,78 - 0,66 (m, 1 H), 0,56 - 0,46 (m, 1 H).

Ejemplo **33**. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terc-butil-N-[(1S,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-15-metoxi-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]quinoxalina-9-carboxamida



Etapas 1 y 2. Preparación de la mezcla diastereomérica de **33-1** y **33-2**: la quinoxalina **18-2** (220 mg, 0,56 mmol) se disolvió junto con una mezcla diastereomérica a 1:1 de los compuestos intermedios **D12** y **D13** (208 mg, 0,643 mmol) en MeCN (5 ml). Se añadieron DIPEA (280 μ l, 1,6 mmol) y HATU (360 mg, 0,95 mmol), y la reacción se agitó durante 1,25 h a ta. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml), H₂O (10 ml), y solución salina saturada (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta un residuo en bruto que se disolvió en CH₂Cl₂ y se adsorbió sobre gel de sílice (5 g). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 30 % de EtOAc en hexanos) proporcionó una espuma de color blanco (352 mg; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₂ClN₄O₇: 699,4; encontrado: 699,1). Una mezcla heterogénea agitada de este residuo, PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (30,7 mg, 0,0376 mmol) y viniltrifluoroborato potásico (135 mg, 1,01 mmol) en EtOH (5 ml) se roció con argón durante varios minutos. Se añadió trietilamina (160 μ l, 1,1 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 ml), H₂O (15 ml) y solución salina saturada (15 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto que se disolvió en CH₂Cl₂ y se adsorbió sobre gel de sílice (3 g). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 40 % de EtOAc en hexanos) produjo la mezcla inseparable de **33-1** y **33-2** en forma de un residuo de color amarillo (258 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₅N₄O₇: 691,4; encontrado: 691,7.

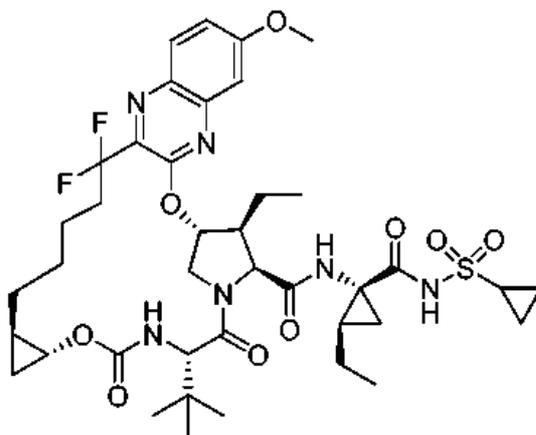
Etapa 3: Preparación de **33-3**: la mezcla diastereomérica de **33-1** y **33-2** (258 mg, 0,373 mmol) se disolvió en DCE (125 ml) y la solución se roció con Ar durante 10 min. Se añadió catalizador de Zhan 1B (41 mg, 0,056 mmol, Strem) como una solución en DCE (3,3 ml) y la solución resultante se agitó a 85 °C en atmósfera de Ar durante 105 min. A continuación, la mezcla de reacción se concentró sobre 5 g de gel de sílice y se purificó

por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 25 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el macrociclo **33-3** en forma de un residuo amorfo (81,9 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₁N₄O₇: 663,4; encontrado: 663,3.

5 Etapas 4 y 5: Preparación de **33-4**: A una solución de **33-3** (81,9 mg, 0,124 mmol) en EtOAc:EtOH a 1:1 (4 ml) se añadió Pd/C (Pd al 10 % en peso, 19 mg). El recipiente de reacción se purgó dos veces con H₂ y se agitó a ta bajo 1 atm de H₂ durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1,2 ml) y se añadió TMSOTf (90 µl, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4,5 h. A continuación, la reacción se concentró al vacío y se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadió NaOH acuoso 0,2 M (5 ml) y la mezcla bifásica se agitó a ta durante 5 min. A
10 continuación, la mezcla se acidificó con HCl acuoso 1 M (20 ml) y se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar **33-4** en forma de un residuo en bruto (76,1 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₅N₄O₇: 609,3; encontrado: 608,9.

15 Etapa 6: Preparación del Ejemplo **33**: A una suspensión del ácido **33-4** (43 mg, 0,072 mmol) y compuesto intermedio **A9** (40,9 mg, 0,14 mmol) en MeCN (800 µl) se añadió DIPEA (100 µl, 0,57 mmol). A la solución resultante se le añadió HATU (37 mg, 0,097 mmol), y la reacción se agitó a ta durante 15 h. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), HCl acuoso 0,2 M (10 ml) y solución salina saturada (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se concentró sobre 2 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 55 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo amorfo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo **33** en forma de un sólido de color blanco amorfo (29,6 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,07 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄H₅₅F₂N₆O₉S: 845,4; encontrado: 845,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,21 (s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,21 - 5,76 (m, 1 H), 5,65 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 5,29 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 4,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 4,47 - 4,29 (m, 4H), 4,16 - 4,09 (m, 1 H), 3,93 (s, 3H), 2,99 - 2,85 (m, 2H), 2,80 - 2,64 (m, 2H), 2,24 - 2,16 (m, 1 H), 2,13 - 2,05 (m, 1 H), 2,01 - 0,95 (m, 29H), 0,56 - 0,45 (m, 1 H), 0,45 - 0,35 (m, 1 H).

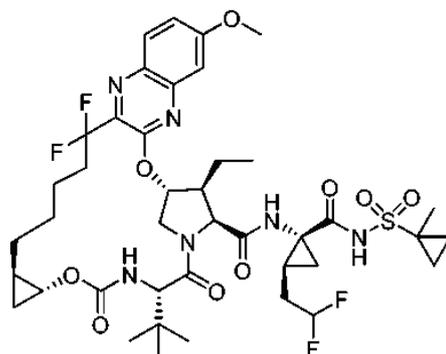
30 Ejemplo **34**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-((1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-etilciclopropil)-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Ejemplo **34**

35 Ejemplo **34** se preparó de una manera similar al Ejemplo **17**, sustituyendo el compuesto intermedio **A3** por el compuesto intermedio **A10** en la Etapa 7. El Ejemplo **34** se aisló (5,7 mg) con una pureza de aproximadamente un 95 %. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,81 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,4; encontrado: 833,25. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,027 (s a, 1 H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 6,32 (s a, 1 H), 5,92 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 5,30 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 4,42 - 4,33 (m, 3H), 4,08 (dd, *J* = 11,6, 4,0 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 2,51 (m, 2H), 2,02 (m, 1 H), 1,86 - 1,40 (m, 11 H), 1,34 - 1,14 (m, 7H), 1,09 (s, 9H), 1,10 - 0,82 (m, 6H), 0,72 (m, 1 H), 0,48 (m, 1 H).

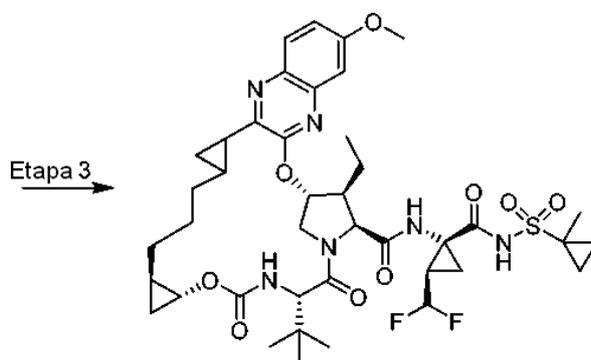
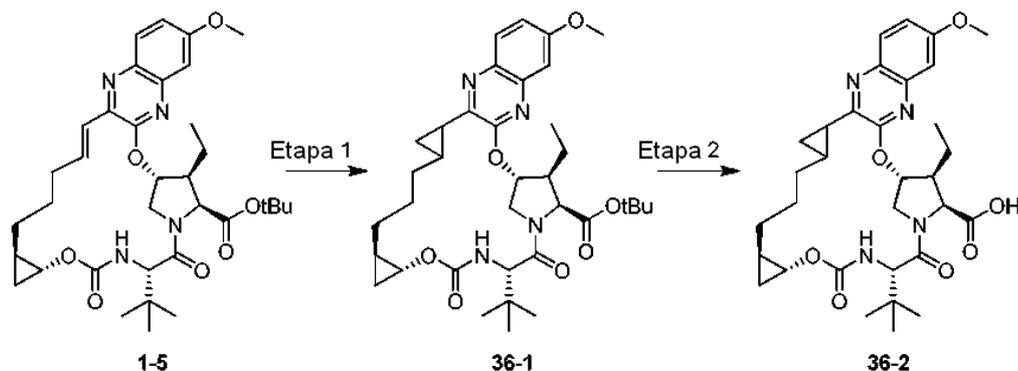
45 Ejemplo **35**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Ejemplo 35

Ejemplo 35 se preparó de una manera similar al Ejemplo 17, sustituyendo el compuesto intermedio A8 por el compuesto intermedio A10 en la Etapa 7. El Ejemplo 35 se aisló (12,8 mg) con una pureza de aproximadamente un 90 %. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,78 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S: 883,4; encontrado: 883,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,69 (s a, 1 H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,53 (s a, 1 H), 5,91 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 5,84 (tt, J_{H-F} = 56 Hz, J = 3,6 Hz, 1 H), 5,33 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,43 (m, 2H), 4,34 (ap d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,08 (dd, J = 11,6, 4,0 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3H), 3,99 - 3,94 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 2,58 - 2,52 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,82 - 1,58 (m, 7H), 1,54 - 1,40 (m, 5H), 1,36 - 1,18 (m, 6H), 1,09 (s, 9H), 1,10 - 1,00 (m, 1 H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,49 (m, 1 H).

Ejemplo 36. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,21aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1a,3,4,5,6,9,10,17b,18,18a,19,20,21,21a-tetradecahidro-1H,8H-7,10-metanodicyclopropano[13,14:18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Ejemplo 36

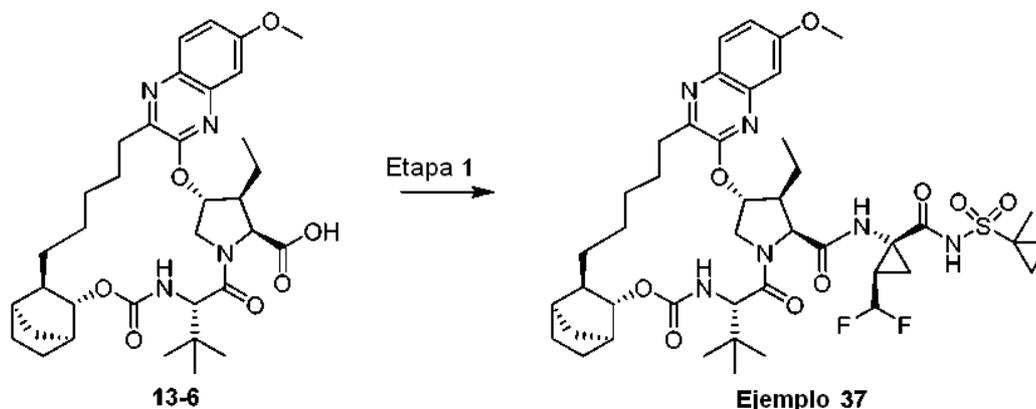
Etapa 1. Preparación de 36-1: A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (72 mg, 0,32 mmol) en DMSO/THF (1:1, 2 ml) se añadió hidruro sódico (60 %, 12 mg, 0,32 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. El macrociclo 1-5 (103 mg, 0,16 mmol) se añadió gota a gota en THF (3 ml). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 16 h.

Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc/H₂O, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de EtOAc/hexanos) para dar **36-1** (27 mg) en forma de un residuo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; encontrado: 651,52.

5 Etapa 2. Preparación de **36-2**: A una solución de **36-1** (26 mg, 0,04 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TMSOTf (0,036 ml, 0,2 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se pipeteó en NaOH 1 N en agitación (2 ml). Después de 10 min, la mezcla se diluyó con DCM y se acidificó a pH 3 con HCl acuoso 1 N. Después de la extracción de la fase acuosa con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % de EtOAc/MeOH) para dar **36-2** (24 mg) en forma de un residuo que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; encontrado: 595,43.

10 Etapa 3. Preparación del Ejemplo **36**: A una solución de **36-2** (24 mg, 0,041 mmol), compuesto intermedio **A10** (16 mg, 0,053 mmol), TBTU (19 mg, 0,06 mmol) y DMAP (8 mg, 0,06 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIPEA (0,021 ml, 0,12 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Además se añadieron el compuesto intermedio **A10** (16 mg, 0,053 mmol), TBTU (19 mg, 0,06 mmol), DMAP (8 mg, 0,06 mmol) y DIPEA (0,021 ml, 0,12 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (Gemini, 45-85 % de MeCN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para dar el Ejemplo **36** (3 mg) en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,06 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,37; encontrado: 845,43. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 5,60 - 5,82 (m, 2H), 5,51 (s, 1 H), 4,72 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 4,26 - 4,22 (dd, J = 11,6, 4 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,54 - 1,15 (m, 11 H), 1,09 (s, 9H), 0,95 - 0,86 (m, 8H), 0,47 (m, 1 H).

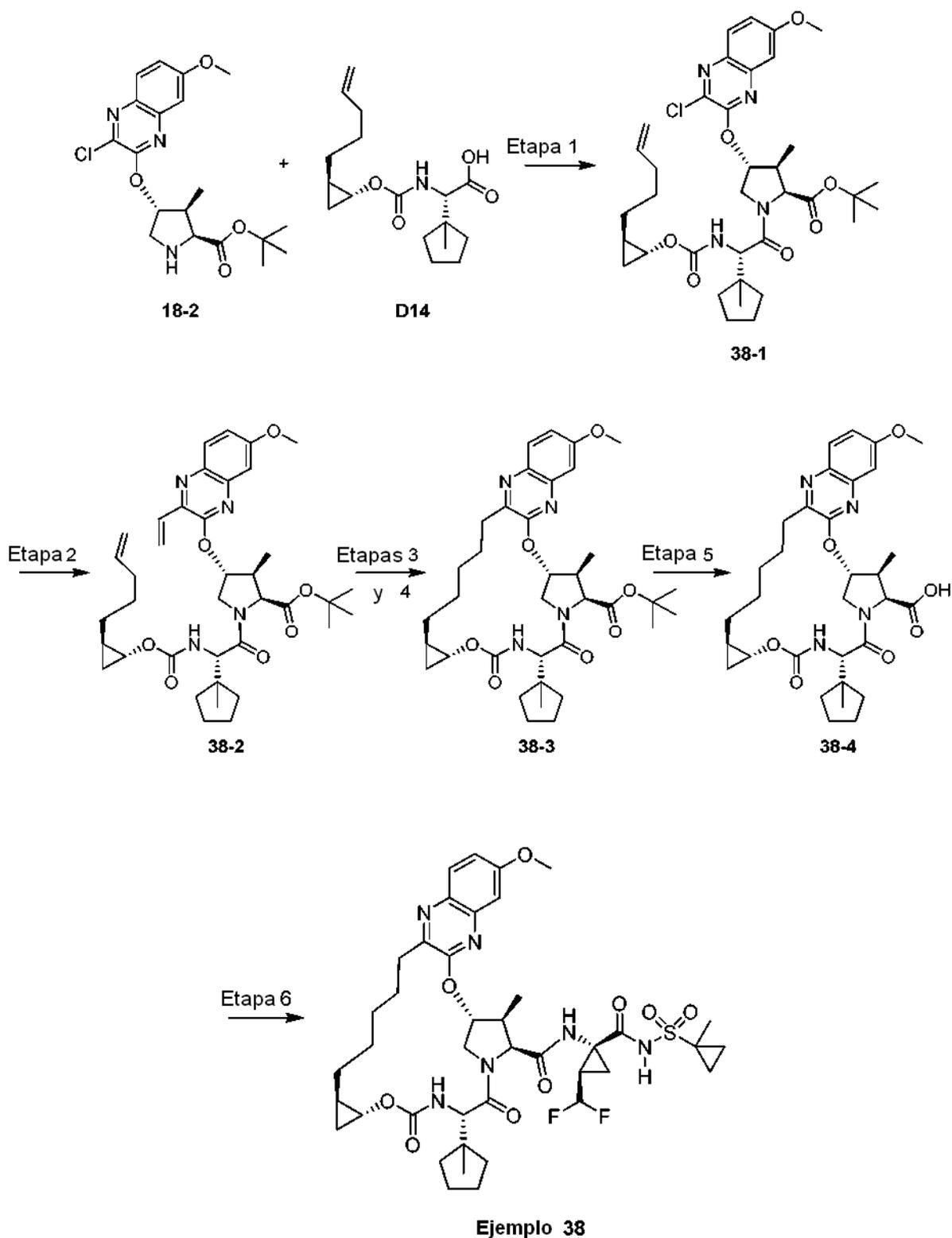
25 Ejemplo **37**. Preparación de (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-12-etil-17-metoxi-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-1,4:10,13-dimetanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazacilonadecino-11-carboxamida



35 Etapa 1. Preparación del Ejemplo **37**: A una solución de **13-6** (76 mg, 0,12 mmol), compuesto intermedio **A10** (44 mg, 0,14 mmol), HATU (55 mg, 0,14 mmol) y DMAP (21 mg, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (0,11 ml, 0,6 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Se añadieron el compuesto intermedio adicional **A10** (44 mg, 0,14 mmol), HATU (55 mg, 0,14 mmol), DMAP (21 mg, 0,18 mmol), seguido de DIPEA (0,11 ml, 0,6 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 50 h. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (Gemini, 45-85 % de MeCN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para dar el Ejemplo **37** (30 mg) en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,44 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₄H₆₁F₂N₆O₉S: 887,42; encontrado: 887,50. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 5,95 - 5,66 (m, 2H), 5,43 (s, 1 H), 4,51 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 - 2,88 (m, 1 H), 2,73 - 2,63 (m, 2H), 2,11 (a, 2H), 2,02 - 0,83 (m, 41 H).

45 Ejemplo **38**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-9-metil-5-(1-metilciclopentil)-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

50



5

Etapa 1. Preparación de **38-1**: la amina **18-2** (192 mg, 0,487 mmol) se trató con BEP (246 mg, 0,898 mmol), compuesto intermedio **D14** (278 mg, 0,898 mmol), EtOAc (9 ml), NMP (1 ml) y DIPEA (0,42 ml, 2,4 mmol), a continuación se calentó a 50 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso sat. y solución salina saturada, a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 35 % de EtOAc/Hex) para proporcionar amida **38-1** (264 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₀ClN₄O₇: 685,34; encontrado: 685,82.

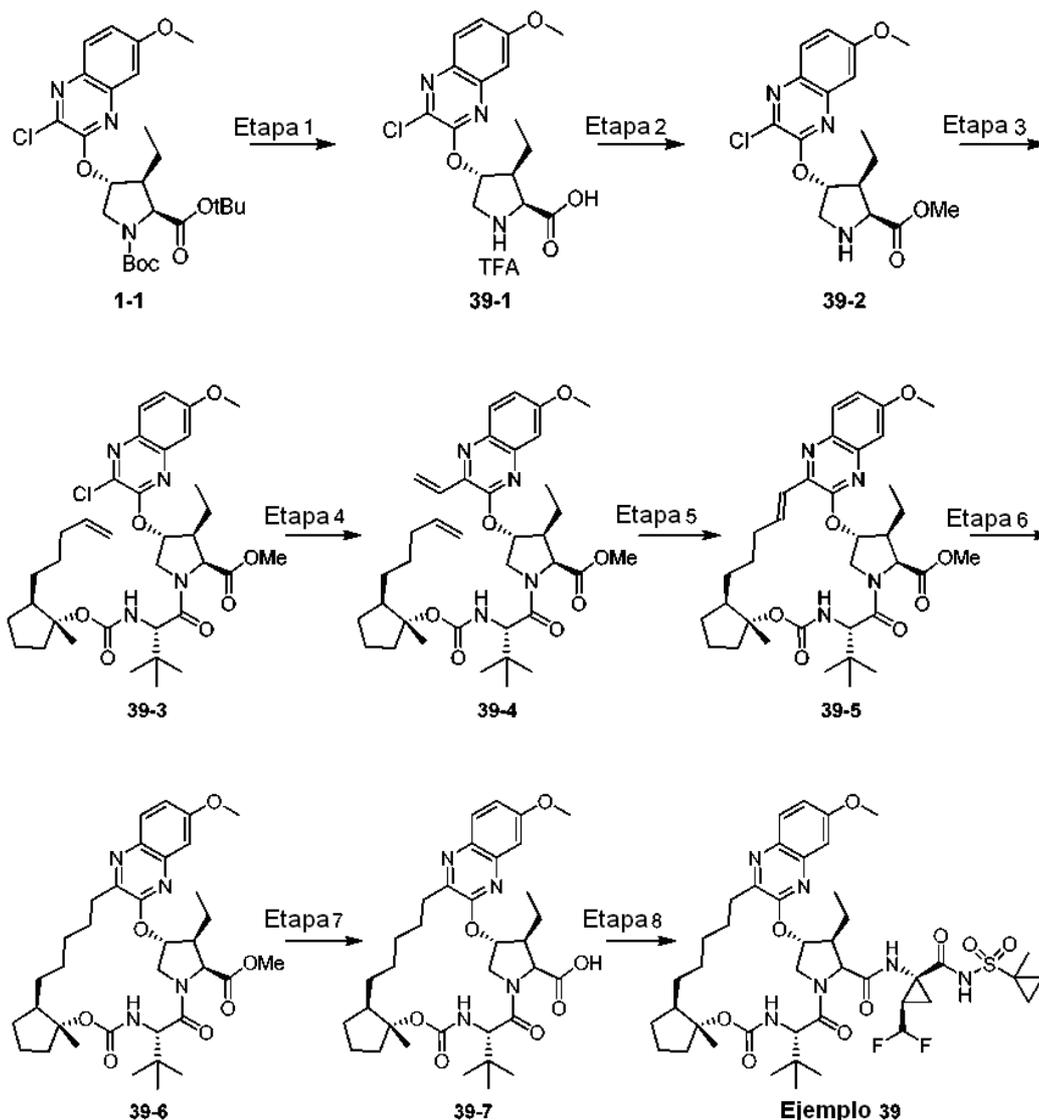
Etapa 2. Preparación de **38-2**: la amida **38-1** (264 mg, 0,385 mmol) se trató con viniltrifluoroborato potásico (82 mg, 0,615 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (33 mg, 0,041 mmol), EtOH (4,0 ml) y TEA (0,086 ml, 0,62 mmol), a continuación se calentó a reflujo. Después de 55 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 30 % de EtOAc/Hex) para proporcionar la vinil quinoxalina **38-2** (168 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₃N₄O₇: 677,39; encontrado: 677,38.

Etapas 3 y 4. Preparación de **38-3**: la vinil quinoxalina **38-2** (225 mg, 0,332 mmol) se suspendió en DCE (66 ml) y se trató con catalizador de Zhan 1 B (42 mg, 0,067 mmol, Strem). La suspensión se desgasificó con burbujeo de N₂ durante 28 min, a continuación se calentó a reflujo durante 90 min. A continuación, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 15 % a un 30 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el macrociclo deseado (168 mg; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₄₉N₄O₇: 649,36; encontrado: 649,33). El macrociclo se disolvió en EtOH (25 ml) y EtOAc (5 ml) y se trató con Pd/C (Pd al 10 % en peso, 95 mg). Se burbujeó hidrógeno desde un globo a través de la suspensión durante 1 min la reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante un periodo adicional de 1,5 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para proporcionar el macrociclo deseado **38-3** que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; encontrado: 651,42.

Etapa 5. Preparación de **38-4**: el compuesto **38-3** sin purificar de la etapa anterior se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con TMSOTf (0,23 ml, 1,3 mmol). Después de agitar a ta durante 1 h 15 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se pipeteó en NaOH acuoso 1 M. La mezcla se agitó durante 1 min, a continuación se acidificó a pH ~ 1-2 con un 10 % de HCl acuoso. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 20 % de MeOH/EtOAc) para proporcionar el ácido carboxílico **38-4** (131 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+ H]⁺ calc. para C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; encontrado: 595,29.

Etapa 6. Preparación del Ejemplo **38**: el ácido carboxílico **38-4** (131 mg, 0,220 mmol) y el compuesto intermedio **A10** (81 mg, 0,264 mmol) se trataron con TBTU (85 mg, 0,264 mmol), DMAP (32 mg, 0,264 mmol), DCM (2,6 ml) y DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 14 h, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar el Ejemplo **38** (74 mg) con una pureza de aproximadamente un 90 % en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,93 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₅F₂N₆O₆S: 845,37; encontrado: 845,57. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 5,81 (td, *J* = 55,9, 6,6 Hz, 1 H), 5,59 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 4,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,50 (s, 1 H), 4,40 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 11,9 Hz, 3,9 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (m, 1 H), 2,97-2,90 (m, 1 H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85-1,41 (m, 21 H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,48 (m, 1 H).

Ejemplo **39**. Preparación de (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terc-butyl-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **39-1**: el éter de quinoxalina **1-1** (588,7 mg, 1,159 mmol) se disolvió en TFA (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El TFA se retiró al vacío para dar la sal de TFA de **39-1** (631,2 mg) en forma de un polvo incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₆H₁₉ClN₃O₄: 352,1; encontrado: 352,1.

Etapa 2. Preparación de **39-2**: la sal de TFA de **39-1** (631,2 mg, 1,159 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH (3 ml/3 ml). A la solución se añadió una solución de TMSCHN₂ (hexano 2 M, 3 ml, 5,177 mmol) a ta. La solución se agitó durante 30 min para producir una suspensión que se filtró a través de un embudo de vidrio con fritas para retirar los sólidos. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 % de acetato de etilo) para producir el éster de metilo **39-2** (213,0 mg) en forma de cristales incoloros. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₁ClN₃O₄: 366,1; encontrado: 366,1.

Etapa 3. Preparación de **39-3**: el compuesto intermedio **D7** (191,2 mg, 0,587 mmol) y el éster de metilo **39-2** (414,1 mg, 1,132 mmol) se trataron con HATU (860,0 mg, 2,264 mmol) y DIPEA (0,59 ml, 3,396 mmol) en DMF (8 ml) a ta durante 4 h. La reacción se interrumpió con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la retirada del agente de secado por filtración, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar la amida deseada **39-3** (573,9 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+Na]⁺ calc. para C₃₃H₄₉ClN₄NaO₇: 695,3; encontrado: 695,3.

Etapa 4. Preparación de **39-4**: la amida **39-3** (573,9 mg, 0,8524 mmol), trifluorovinilborato potásico (171,3 mg, 1,279 mmol) y PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (62,4 mg, 0,085 mmol) se trataron con Et₃N (0,18 ml, 1,279 mmol) en EtOH (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo suavemente durante 30 min. La reacción se diluyó con PhMe (30 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar la vinil quinoxalina deseada **39-4** (542,0 mg, 0,8152 mmol) en

forma de una espuma de color naranja. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₂N₄NaO₇: 687,4; encontrado: 687,3.

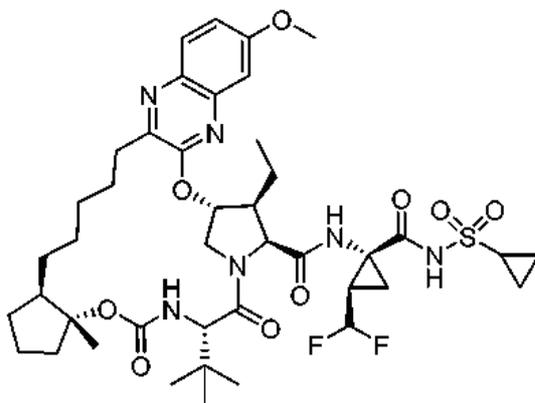
Etapa 5. Preparación de **39-5**: la vinil quinoxalina **39-4** (542,0 mg, 0,8152 mmol) se trató con catalizador de Zhan 1 b (59,8 mg, 0,08 mmol, Strem) en DCE (41 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Se añadió una cantidad adicional de catalizador de Zhan 1 b (59,8 mg, 0,08 mmol, Strem) y la mezcla se calentó a 80 °C durante un periodo adicional de 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el macrociclo **39-5** (401,0 mg, 0,6297 mmol) en forma de un aceite de color naranja. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,4; encontrado: 637,3.

Etapa 6. Preparación de **39-6**: el macrociclo **39-5** (401,0 mg, 0,6297 mmol) se recogió en 1,4-dioxano (15 ml) y se trató con Pd/C (Pd al 10 % en peso, 200,0 mg) y MgO (200,0 mg) agitado en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (5 g) usando EtOAc (80 ml). El disolvente se retiró al vacío para dar el macrociclo **39-6** (425,3 mg) en forma de un aceite de color naranja. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,4; encontrado: 639,3.

Etapa 7. Preparación de **39-7**: el macrociclo **39-6** (74,8 mg, 0,110 mmol) se trató con una solución acuosa de LiOH 2 M (1,6 ml, 3,15 mmol) en MeOH/THF (4 ml /4 ml) a ta durante 8 h, 50 °C durante 2 h y a continuación a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C usando un baño de agua con hielo. A la mezcla se le añadió solución salina saturada (30 ml). El conjunto se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml tres veces). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se retiró al vacío para dar el ácido carboxílico **39-7** (370,6 mg, 0,5932 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,4; encontrado: 625,3.

Etapa 8. Preparación del Ejemplo **39**: el ácido carboxílico **39-7** (100,0 mg, 0,1601 mmol) y el compuesto intermedio **A10** (73,2 mg, 0,2401 mmol) se trataron con HATU (91,3 mg, 0,2401 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,8005 mmol) en DMF (3 ml) a ta durante 5 h. La reacción se interrumpió con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml tres veces). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 25 % a un 100 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de fluido supercrítico (DAICEL Chiralpak IC 10 x 250 mm, 18,9 ml/min, 35 % de MeOH, 2 MPa, 40 °C) para dar el Ejemplo **39** (80,5 mg, 0,0920 mmol, 57 %) en forma de un polvo incoloro. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,35 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₆₁F₂N₆O₉S: 875,4; encontrado: 875,4. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,24 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 5,74-6,30 (m, 3H), 4,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,40-4,60 (m, 1 H), 4,22 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3H), 3,61 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,16-3,30 (m, 1 H), 2,50-2,77 (m, 2H), 2,20-0,60 (m, 21 H), 1,35 (s, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo **40**. Preparación de (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida

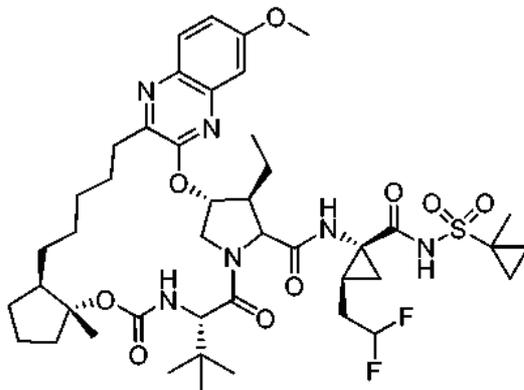


Ejemplo 40

El Ejemplo **40** se preparó de una manera similar al Ejemplo 39, sustituyendo el compuesto intermedio **A9** por el compuesto intermedio **A10** en la Etapa 8. El Ejemplo **40** se aisló (70,9 mg) con una pureza de aproximadamente un 92 %. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,24 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 861,4; encontrado: 861,4. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 5,60-6,10 (m, 3H), 4,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,39 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1 H), 4,2 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,03-4,10 (m, 1 H), 3,94 (s, 3H), 3,12-3,28 (m, 1 H), 2,89-3,05 (m, 1 H), 2,50-2,76 (m, 2H), 2,30-0,80

(m, 19H), 1,36 (s, 3H) 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

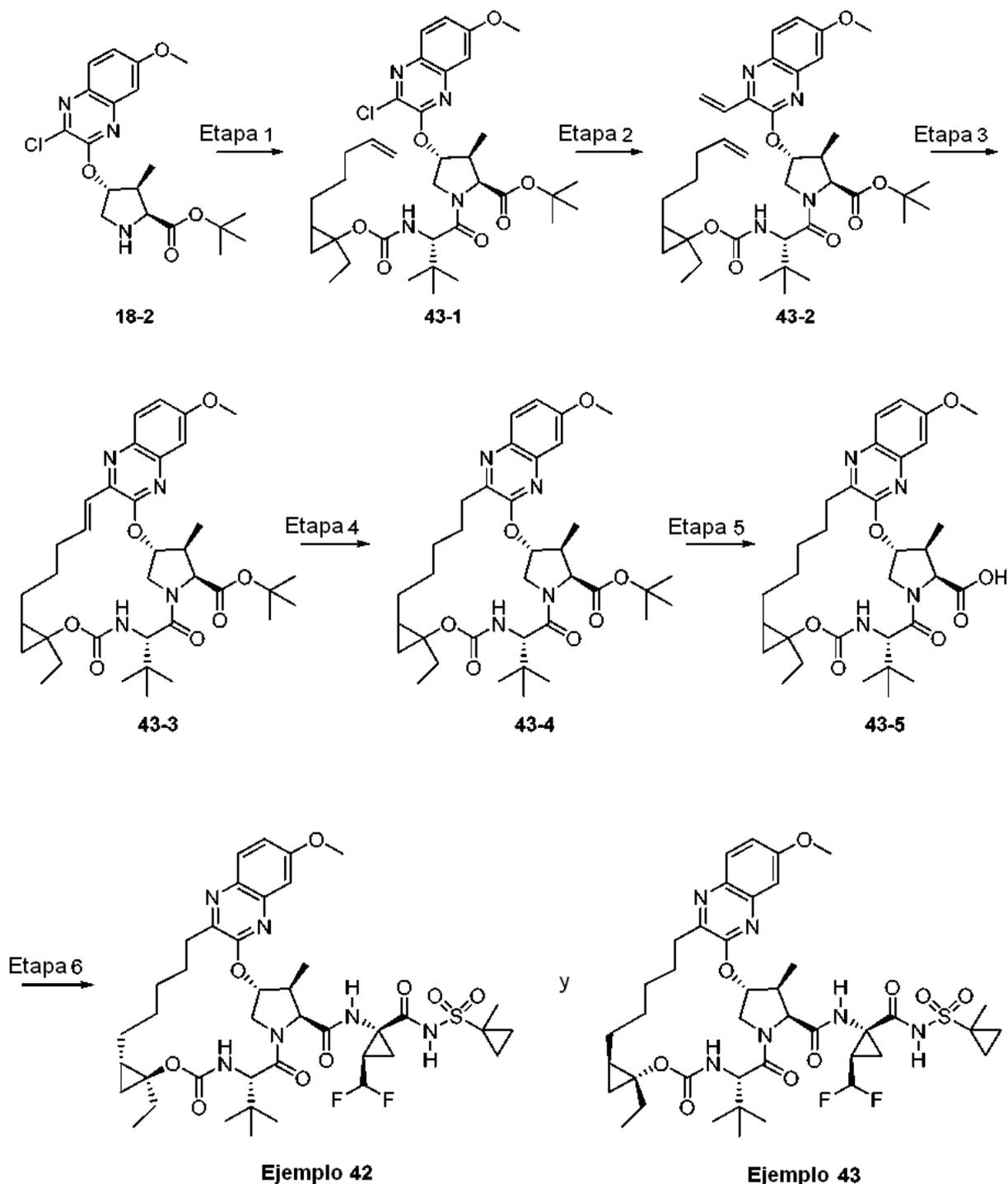
- 5 Ejemplo 41, Preparación de (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terc-butil-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-11-etil-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida



Ejemplo 41

- 10 El Ejemplo 41 se preparó de una manera similar al Ejemplo 39, sustituyendo el compuesto intermedio A8 por el compuesto intermedio A10 en la Etapa 8. El Ejemplo 41 se aisló (4,3 mg) con una pureza de aproximadamente un 92 %. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,36 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 889,4; encontrado: 889,5. RMN ¹H (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 7,83 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,19-7,30 (m, 1 H), 5,74-6,30 (m, 3H), 4,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,19 (dd, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 1 H), 4,24 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,12 (d, $J = 12,0, 9,6$ Hz, 1 H), 3,96 (s, 3H), 3,10-3,26 (m, 1 H), 2,56-2,80 (m, 2H), 2,30-0,80 (m, 25H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,06 (s, 9H).

- 20 Ejemplo 42 y Ejemplo 43. Preparación de (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-1a-etil-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida y
- 25 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-1a-etil-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **43-1**: A una solución de la mezcla de los compuestos intermedios **D15** (281 mg, 0,81 mmol) y el compuesto intermedio **18-2** (290 mg, 0,74 mmol) en MeCN (3,7 ml) se añadió HATU (308 mg, 0,81 mmol) seguido de DIPEA (640 μ l, 3,68 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 17 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **43-1** (121 mg, mezcla diastereomérica a 1:1) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,3; encontrado: 687,5.

Etapa 2. Preparación de **43-2**: A una solución de la mezcla diastereomérica **43-1** (121 mg, 176 μ mol), TEA (38 μ l, 264 μ mol) y viniltrifluoroborato potásico (35,4 mg, 264 μ mol) en EtOH (0,88 ml) se añadió PdCl₂(dppf) (14,4 mg, 17,6 μ mol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y se calentó a 78 °C. Después de 25 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **43-2** (105 mg, mezcla

diastereomérica a 1:1) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,4; encontrado: 679,5.

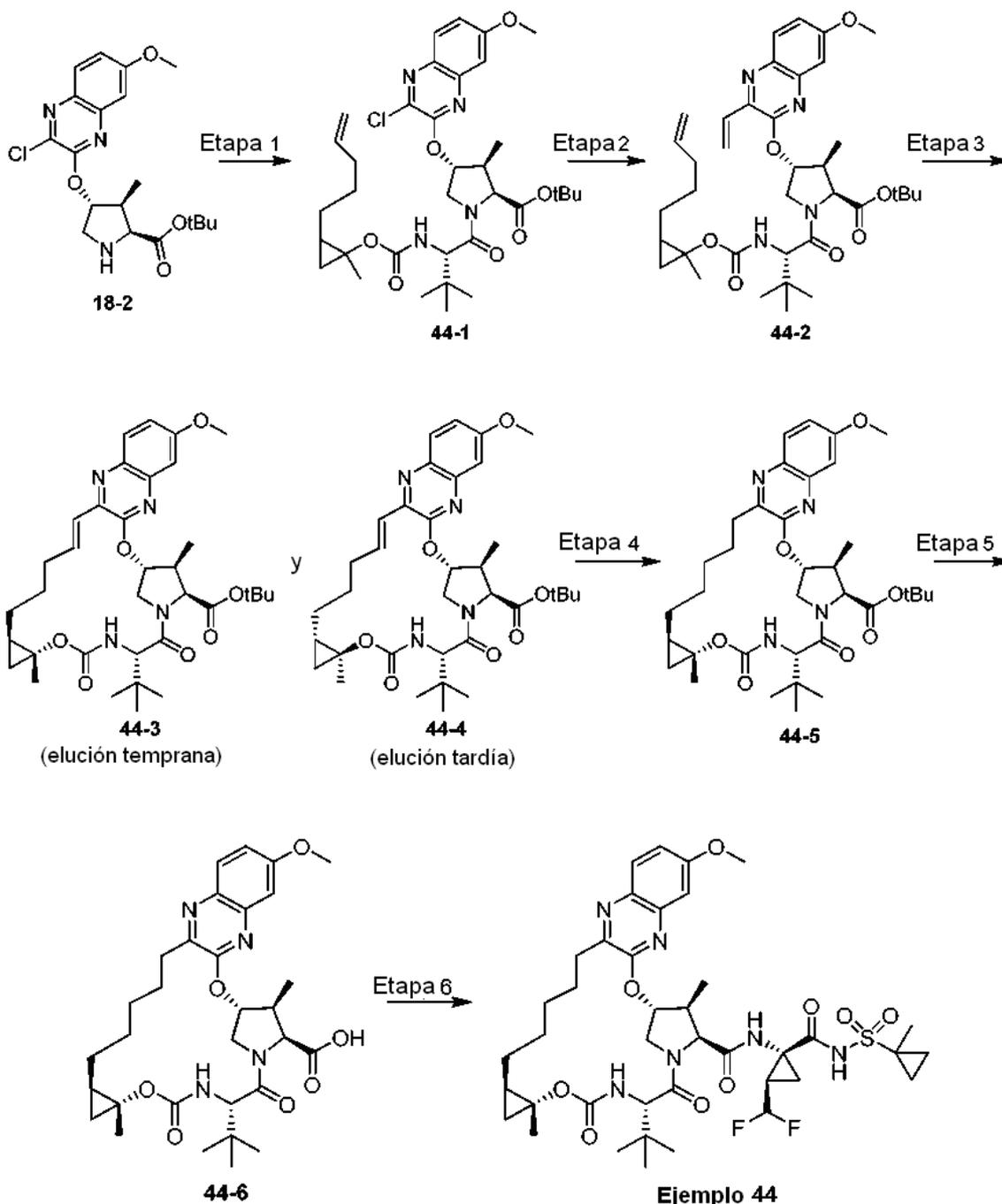
5 Etapa 3. Preparación de **43-3**: A una solución de la mezcla diastereomérica **43-2** (105 mg, 155 μmol) en DCE (31 ml) se añadió el catalizador de Zhan 1B (11,3 mg, 15,5 μmol, Strem) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos con argón. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **43-3** (52,3 mg, mezcla diastereomérica a 1:1) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; encontrado: 651,5.

10 Etapa 4. Preparación de **43-4**: A una solución de la mezcla diastereomérica **43-3** (52 mg, 80 μmol) en etanol (0,4 ml) se añadió Pd/C (Pd al 10 % en peso, 9 mg, 8 μmol) a ta bajo una atmósfera de argón. La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a ta. Después de 45 min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1 ml) y se filtró a través de una capa de Celite con lavados con acetato de etilo (3 x 1 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar **43-4** (49 mg, mezcla diastereomérica a 1:1), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₂N₄O₇: 653,4; encontrado: 653,6.

20 Etapa 5. Preparación de **43-5**: A una solución de la mezcla diastereomérica **43-4** (49 mg, 67 μmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TMSOTf (60 μl, 0,34 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 3 h, la mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución acuosa de NaOH 0,25 N (enfriada previamente a 0 °C, 1 ml). La mezcla resultante se diluyó con una solución acuosa de HCl 1 N (5 ml), y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar **43-5** (71 mg, mezcla diastereomérica a 1:1) en forma de un sólido de color castaño, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₄₅N₄O₇: 597,3; encontrado: 597,5.

25 Etapa 6. Preparación del Ejemplos **42** y **43**: A una solución de la mezcla diastereomérica **43-5** (71 mg, ~67 μmol) y compuesto intermedio **A10** (54 mg, 178 μmol) en MeCN (1,00 ml) se añadió HATU (69 mg, 178 μmol) seguido de DIPEA (155 μl, 0,89 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se volvieron a purificar mediante HPLC preparativa (columna Gemini 5u C18 110Å, 50-100 % de MeCN/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) y se liofilizaron para proporcionar el Ejemplo **42** (10 mg) y el Ejemplo **43** (10 mg) en forma de polvos de color blanquecino. El Ejemplo **42**: Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,04 min. [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; encontrado: 847,6. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 5,70 (td, *J* = 55,8, 6,4 Hz, 1 H), 5,65 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 5,44 (s a, 1 H), 4,55 - 4,42 (m, 1 H), 4,20 - 4,03 (m, 1 H), 3,87 (s, 3H), 3,17 - 3,08 (m, 1 H), 2,85 - 2,72 (m, 1 H), 2,71 - 2,59 (m, 1 H), 2,18 - 2,06 (m, 1 H), 2,03 - 1,83 (m, 4H), 1,80 - 1,53 (m, 5H), 1,50 (s a, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40 - 1,31 (m, 1 H), 1,33 - 1,09 (m, 5H), 1,06 (s, 9H), 1,05 - 0,95 (m, 6H), 0,92 - 0,73 (m, 3H). Ejemplo **43**: Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,17 min. [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; encontrado: 847,6. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,03 (s, 1 H), 7,68 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 5,68 (td, *J*_{H-F} = 55,5, 6,7 Hz, 1 H), 5,59 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 4,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,29 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 1 H), 4,08 (dd, *J* = 12,1, 4,3 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3H), 2,90 - 2,79 (m, 1 H), 2,79 - 2,70 (m, 1 H), 2,66 - 2,56 (m, 1 H), 2,43 - 2,31 (m, 1 H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 1 H), 1,61 - 1,42 (m, 5H), 1,44 (s a, 3H) 1,40 (s, 3H), 1,34 - 1,02 (m, 8H), 1,00 (s, 9H), 0,99 - 0,89 (m, 5H), 0,85 - 0,74 (m, 3H).

45 Ejemplo **44**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butyl-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-1a,9-dimetil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **44-1**: se añadieron HATU (544 mg, 1,43 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,83 ml, 4,76 mmol) a una mezcla de **18-2** (429 mg, 1,09 mmol) y una mezcla de los compuestos intermedios **D6** (395 mg, 1,33 mmol) en 12 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **44-1** (545 mg; mezcla de diastereómeros a 1:1) en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₅₀ClN₄O₇: 673,33; encontrado: 673,47.

Etapa 2. Preparación de **44-2**: se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (74 mg, 0,091 mmol, Strem) a una mezcla desoxigenada de **44-1** (542 mg, 0,805 mmol), viniltrifluoroborato potásico (168 mg, 1,25 mmol) y trietilamina (0,170 ml, 1,21 mmol) en 9 ml de EtOH a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 78 °C bajo una atmósfera de argón durante 75 minutos. Después de enfriar a ta, se añadieron 6 ml de tolueno y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-35 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **44-2** (438 mg; mezcla de diastereómeros a 1:1) en forma de una película de color amarillo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,38; encontrado: 665,55.

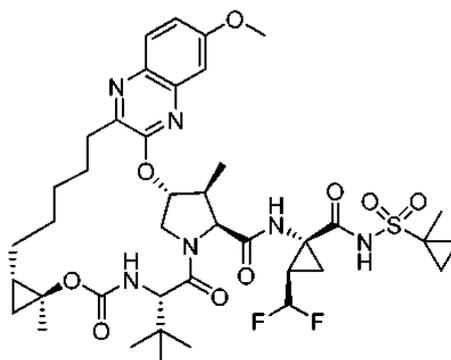
Etapa 3. Preparación de **44-3** y **44-4**: una mezcla diastereomérica **44-2** (437 mg, 0,658 mmol) y catalizador de Zhan 1B (81 mg, 0,072 mmol, Strem) en 131 ml de DCE se desoxigenó bajo una atmósfera de argón durante 25 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 95 °C durante 50 minutos. Se añadió una cantidad adicional de 7 mg de catalizador de Zhan 1B y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-40 % de acetato de etilo en hexanos) para producir los diastereómeros individuales **44-3** (143 mg, componente de elución temprana) en forma de una película de color amarillo claro y **44-4** (118 mg, componente de elución tardía) en forma de un sólido de color amarillo claro. Compuesto de elución temprana **44-3**: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,35; encontrado: 637,45. Compuesto de elución tardía **44-4**: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,35; encontrado: 637,59.

Etapa 4. Preparación de **44-5**: se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10 % en peso, 48 mg, 0,045 mmol) a una solución de **44-3** (143 mg, 0,225 mmol) en 6 ml de etanol. La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y la reacción se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para producir **44-5** (130 mg) en forma de una película sólida de color marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,37; encontrado: 639,53.

Etapa 5. Preparación de **44-6**: se añadió TMSOTf (0,53 ml, 2,91 mmol) gota a gota a una solución de **44-5** (130 mg, 1,27 mmol) en 3,8 ml de diclorometano bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de una hora, se añadió una cantidad adicional de 0,22 ml de TMSOTf. Después de un periodo adicional de una hora, se añadieron 0,20 ml de TMSOTf. Después de 40 minutos, se añadieron 0,25 ml de TMSOTf. Después de una hora, la mezcla de reacción se recogió en 10 ml de diclorometano y se inactivó mediante la adición de 20 ml de HCl acuoso 1 N con agitación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir **44-6** (113 mg) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₄₃N₄O₇: 583,31; encontrado: 583,45.

Etapa 6. Preparación del Ejemplo **44**: se añadieron HATU (53 mg, 0,139 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,459 mmol) a una mezcla de **44-6** (51 mg, 0,088 mmol) y el compuesto intermedio **A10** (49 mg, 0,161 mmol) en 1,5 ml de MeCN en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, se añadió una cantidad adicional de 13 mg del compuesto intermedio **A10**. Después de una hora, la mezcla de reacción se recogió en 15 ml de acetato de etilo y se vertió en 20 ml de HCl acuoso 1 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-40 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el Ejemplo **44** (41 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,86 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,36; encontrado: 833,51. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,79 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,81 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,73-5,70 (m, 1 H), 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,05-2,91 (m, 1 H), 2,90-2,82 (m, 1 H), 2,77-2,68 (m, 1 H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 1 H), 1,72-1,58 (m, 3H), 1,58-1,44 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,43-1,36 (m, 1 H), 1,12-1,02 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,07 (d, J = 4 Hz, 3H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0,92-0,84 (m, 3H), 0,16-0,11 (m, 1 H).

Ejemplo **45**. Preparación de (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-14-metoxi-1a,9-dimetil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

Ejemplo **45**

El Ejemplo **45** se preparó de una manera similar al Ejemplo **44**, sustituyendo el compuesto de elución tardía **44-4** por el compuesto de elución temprana **44-3** en la etapa 4. El Ejemplo **45** se aisló (23 mg) en forma de un sólido de color

blanquecino. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,92 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,36; encontrado: 833,54. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,55 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 5,78 (td, J_{H-F} = 61 Hz, J = 6 Hz, 1 H), 5,52-5,48 (m, 1 H), 4,58 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,17-4,10 (m, 1 H), 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3H), 3,22-3,14 (m, 1 H), 2,88-2,80 (m, 1 H), 2,78-2,66 (m, 1 H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 1 H), 1,63-1,50 (m, 7H), 1,51 (s, 3H), 1,47-1,36 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,18-1,06 (m, 1 H), 1,12 (s, 9H), 1,07 (m, 3H), 1,00-0,80 (m, 4H), 0,10-0,04 (m, 1 H).

Ejemplo 46 y 47. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-

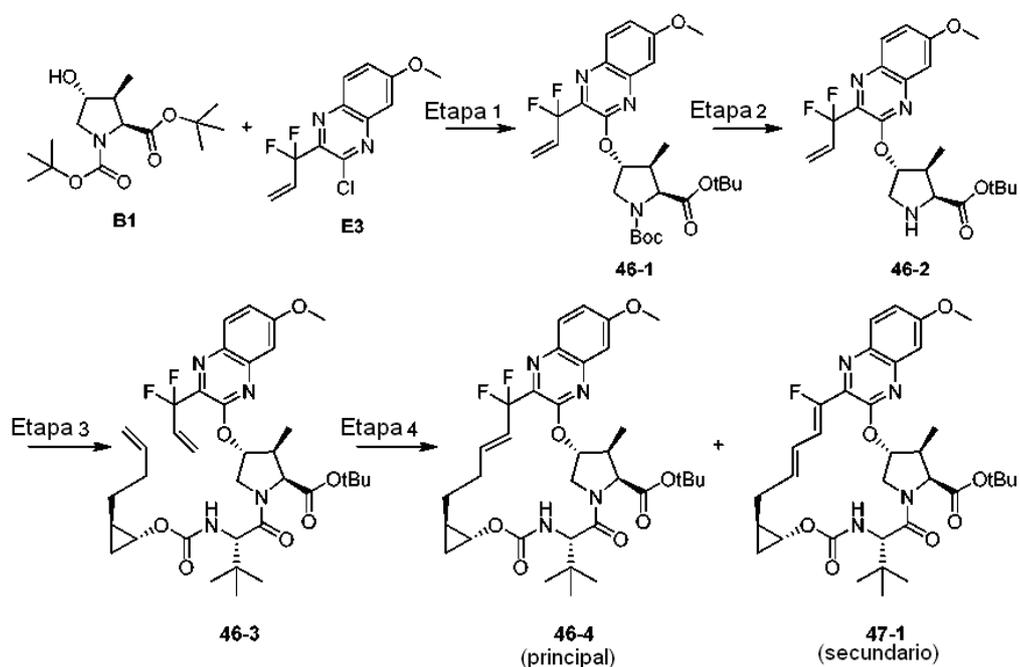
1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-

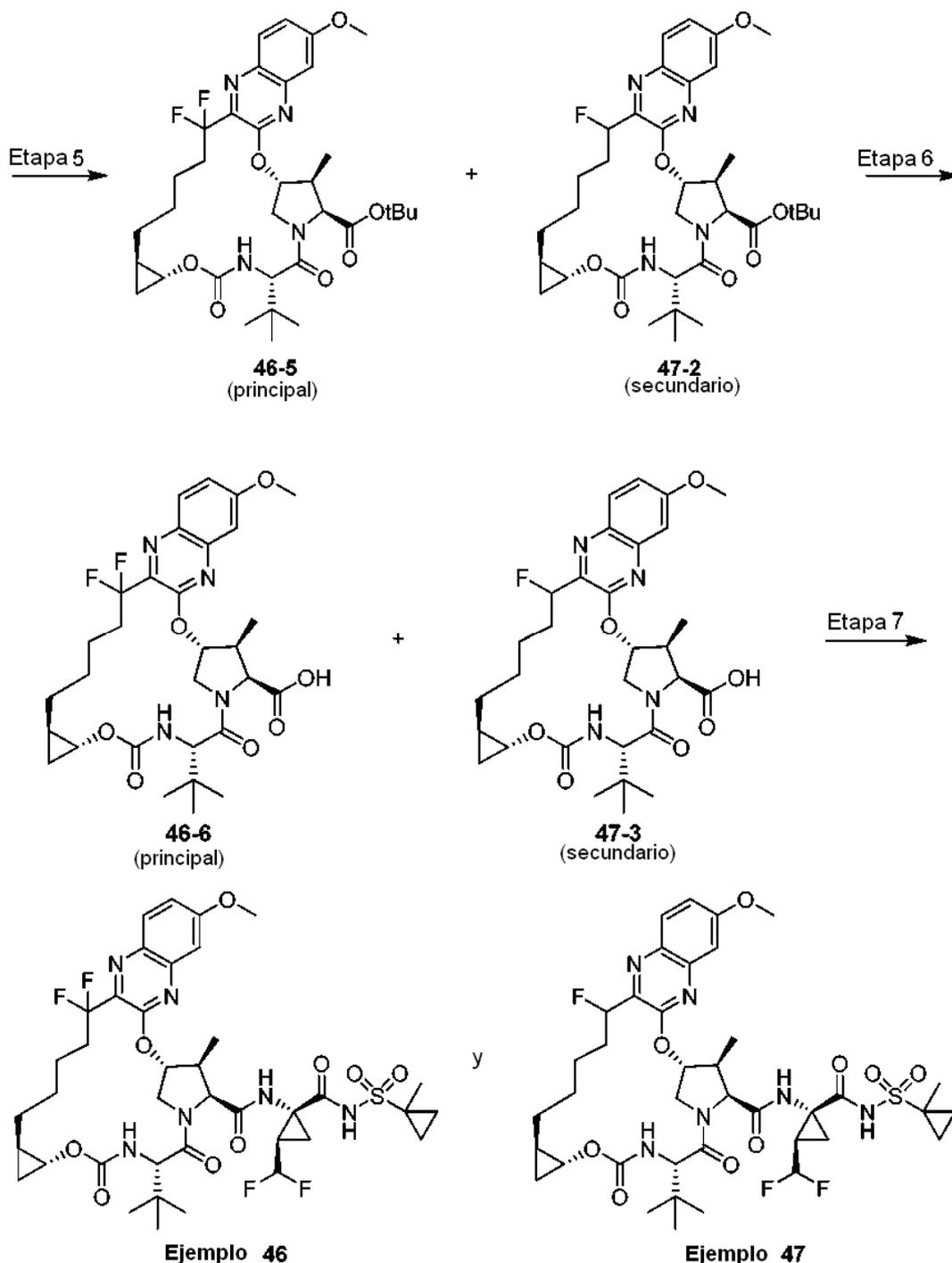
metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-18-fluoro-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-

1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-

metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida





Etapa 1. Preparación de **46-1**: Una mezcla del compuesto intermedio **B1** (627 mg, 2,08 mmol), compuesto intermedio **E3** (548 mg, 1,91 mmol) y carbonato de cesio (744 mg, 2,28 mmol) en 7 ml de DMF se agitó a 85 °C

5 bajo una atmósfera de argón durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 30 ml de agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **46-1** (891 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI⁺ (*m/z*):

10 [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₆F₂N₃O₆: 536,25; encontrado: 536,35.

Etapa 2. Preparación de **46-2**: el éter de quinoxalina **46-1** (478 mg, 0,893 mmol) se disolvió en 4,2 ml de acetato de terc-butilo y 1,1 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadió MeSO₃H (0,30 ml, 4,67 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a una mezcla agitada de EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con

EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar la amina **46-2** en forma de una película sólida de color amarillo (346 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₈F₂N₃O₄: 436,20; encontrado: 436,29.

Etapa 3. Preparación de **46-3**: se añadieron HATU (396 mg, 1,04 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,57 ml, 3,29 mmol) a una mezcla de **46-2** (345 mg, 0,793 mmol) y el compuesto intermedio **D11** (260 mg, 0,965 mmol) en 9 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-40 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **46-3** (545 mg) en forma de una película sólida transparente. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₄₉F₂N₄O₇: 687,35; encontrado: 687,57.

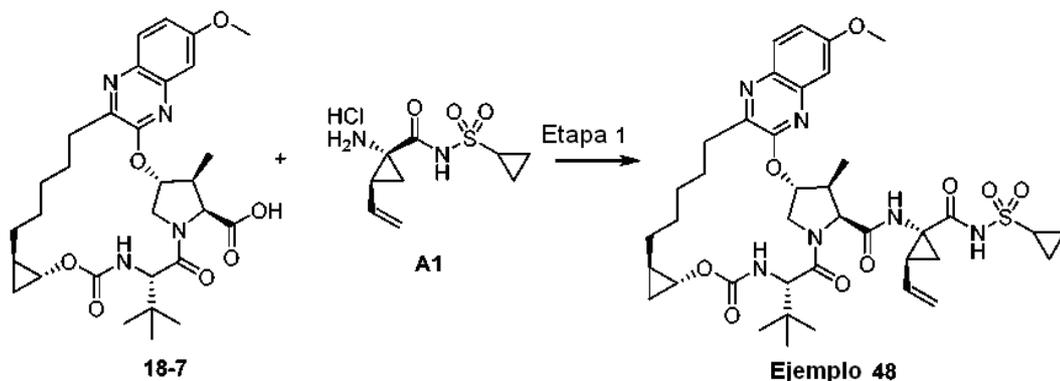
Etapa 4. Preparación de **46-4**: Una mezcla de **46-3** (480 mg, 0,699 mmol) y catalizador de Zhan 1B (61 mg, 0,083 mmol, Strem) en 140 ml de DCE se desoxigenó con argón durante 18 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 95 °C durante 70 minutos. Se añadió una cantidad adicional de 20 mg de catalizador de Zhan 1B y la mezcla se agitó a 95 °C durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-35 % de acetato de etilo en hexanos) para producir una mezcla inseparable de **46-4** (principal), y aproximadamente un 15 % de **47-1** (secundario; 233 mg en total) en forma de un sólido de color blanquecino. Componente principal **46-4**: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₅F₂N₄O₇: 665,38; encontrado: 665,50. Componente secundario **47-1**: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₄FN₄O₇: 639,31; encontrado: 639,49.

Etapa 5. Preparación de mezcla de **46-5** y **47-2**: se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10 % en peso, 70 mg, 0,066 mmol) a una solución de la mezcla de **46-4** y **47-1** (232 mg, 0,353 mmol) de la etapa previa en 9 ml de etanol. La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y se agitó durante 7 h. La reacción se filtró sobre Celite, lavando con etanol. El filtrado se concentró al vacío para producir una mezcla de **46-5** (principal) y **47-2** (secundario; 216 mg total) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Componente principal **46-5**: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₇F₂N₄O₇: 661,33; encontrado: 661,52. Componente secundario **47-2**: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₈FN₄O₇: 643,34; encontrado: 643,57.

Etapa 6. Preparación de mezcla de **46-6** y **47-3**: se añadió TMSOTf (0,35 ml, 1,90 mmol) gota a gota a una solución de una mezcla de **46-5** y **47-2** (215 mg, 0,326 mmol) de la etapa previa en 6,5 ml de diclorometano bajo una atmósfera de argón a ta. Después de 1 h, se añadió una cantidad adicional de 0,18 ml de TMSOTf. Después de un periodo adicional de una hora, se añadieron 0,30 ml de TMSOTf. Después de 2 h, se añadieron 0,18 ml de TMSOTf. Después de 1 h, se añadió una cantidad adicional de 0,18 ml de TMSOTf. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se recogió en 25 ml de diclorometano y se inactivó mediante la adición de 30 ml de HCl acuoso 1 N con agitación. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir una mezcla inseparable de **46-6** (principal) y **47-3** (secundario; 187 mg total), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Componente principal **46-6**: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₃₉F₂N₄O₇: 605,27; encontrado: 605,44. Componente secundario **47-3**: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₃₉FN₄O₇: 587,28; encontrado: 587,38.

Etapa 7. Preparación del Ejemplo **46** y del Ejemplo **47**: se añadieron HATU (160 mg, 0,421 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,25 ml, 1,44 mmol) a una mezcla de **46-6** y **47-3** (150 mg, 0,248 mmol) de la etapa previa y el compuesto intermedio **A10** (150 mg, 0,496 mmol) en 6,5 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se recogió en 30 ml de acetato de etilo y se vertió en 30 ml de HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) y HPLC preparativa en fase inversa (50-100 % de acetonitrilo en agua, con tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para producir la sal del ácido trifluoroacético del Ejemplo **46** (107 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro y la sal del ácido trifluoroacético de la mezcla de diastereómeros a 1:1 del Ejemplo **47** (12 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. Ejemplo **46**: Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,60 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₁F₄N₆O₉S: 855,33; encontrado: 855,63. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,78 (td, J_{H-F} = 66 Hz, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,68-5,66 (m, 1 H), 4,57 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,41 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 4,22-4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3H), 3,72-3,66 (m, 1 H), 2,86-2,76 (m, 1 H), 2,64-2,48 (m, 1 H), 2,11-1,94 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 3H), 1,73-1,62 (m, 1 H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,49-1,44 (m, 1 H), 1,42-1,38 (m, 1 H), 1,11-1,04 (m, 4H), 1,09 (s, 9H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,78-0,66 (m, 1 H), 0,54-0,46 (m, 1 H). Ejemplo **47** (mezcla de diastereómeros a 1:1): Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,45 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₂F₃N₆O₉S: 837,34; encontrado: 837,63. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,13 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,99-5,43 (m, 1 H), 5,79 (td, J_{H-F} = 55 Hz, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,53-5,50 (m, 1 H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,11 (s, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 4,22-4,13 (dd, J = 12,4, 4 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3H), 3,83-3,79 (m, 1 H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 1 H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,88-1,69 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,44-1,36 (m, 1 H), 1,32-1,26 (m, 1 H), 1,14-1,04 (m, 4H), 1,10 (s, 9H), 1,02-0,86 (m, 4H), 0,74-0,64 (m, 1 H), 0,58-0,48 (m, 1 H).

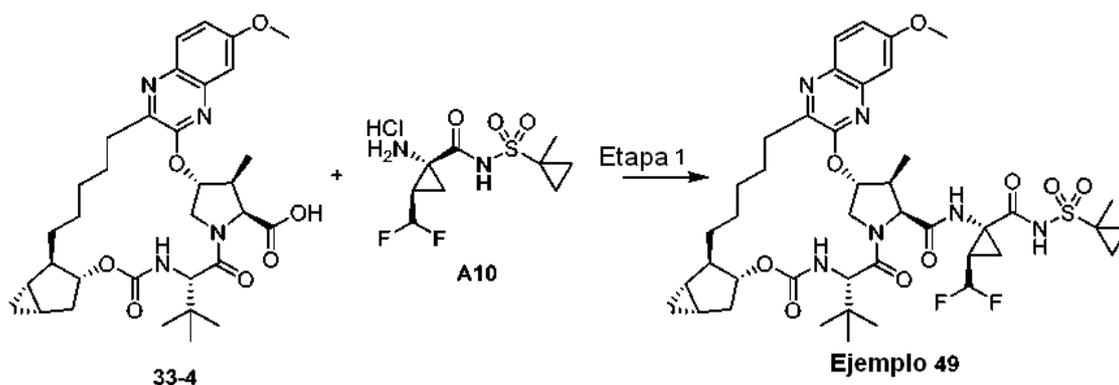
Ejemplo **48**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-((1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-etenilciclopropil)-14-metoxi-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



5 Etapa 1: Preparación del Ejemplo 48: A una suspensión del ácido **18-7** (9,7 mg, 0,017 mmol) y el compuesto intermedio **A1** (13 mg, 0,049 mmol) en MeCN (0,4 ml) se añadió DIPEA (40 μ l, 0,23 mmol). A la solución resultante se añadió HATU (12,5 mg, 0,033 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h y se diluyó con EtOAc (2 ml), HCl acuoso 0,2 M (1 ml), y solución salina saturada (1 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto que se disolvió en CH_2Cl_2 y se adsorbió sobre 1 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 50 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo 48 en forma de un sólido de color blanco amorfo (8,4 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,52 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 781,4; encontrado: 781,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,91 (s, 1 H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,86 - 5,72 (m, 1 H), 5,57 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 5,48 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 5,27 - 5,15 (m, 1 H), 5,15 - 5,07 (m, 1 H), 4,48 - 4,35 (m, 3H), 4,12 (dd, *J* = 11,8, 4,1 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3H), 3,81 - 3,71 (m, 1 H), 2,98 - 2,75 (m, 4H), 2,16 - 2,09 (m, 1 H), 1,94 (dd, *J* = 8,2, 5,8 Hz, 1 H), 1,87 - 1,24 (m, 9H), 1,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 - 0,91 (m, 5H), 0,75 - 0,65 (m, 1 H), 0,52 - 0,42 (m, *J* = 6,0 Hz, 1 H).

20 Ejemplo 49. Preparación de (1a*S*,2a*R*,6*S*,9*S*,10*S*,11*R*,23a*R*,23b*S*)-6-terc-butil-N-[(1*R*,2*R*)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-15-metoxi-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1*H*,9*H*-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-*b*]quinoxalina-9-carboxamida

25

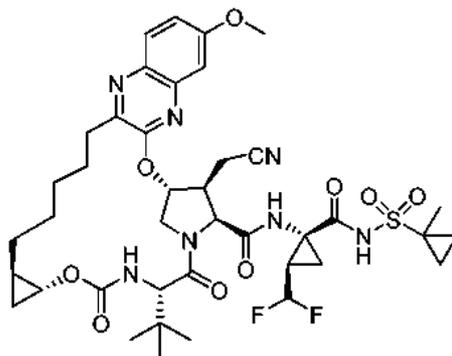


30 Etapa 1: Preparación del Ejemplo 49: A una suspensión del ácido **33-4** (30 mg, 0,049 mmol) y el compuesto intermedio **A10** (31 mg, 0,10 mmol) en MeCN (700 μ l) se añadió DIPEA (70 μ l, 0,40 mmol). Se añadió HATU (32 mg, 0,084 mmol) a la solución resultante, y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. A continuación se añadió una porción adicional del compuesto intermedio **A10** (6 mg, 0,02 mmol). La reacción se agitó durante un periodo adicional de 30 min y a continuación se diluyó con EtOAc (30 ml), HCl acuoso 0,2 M (15 ml) y solución salina saturada (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se adsorbió sobre 2 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 50 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo amorfo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo 49 en forma de un sólido de color blanco amorfo (30,5 mg). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,15 min.

35

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; encontrado: 859,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,14 - 5,71 (m, 1 H), 5,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 5,28 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 5,00 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 4,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,42 - 4,31 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* = 11,6, 4,0 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3H), 3,00 - 2,63 (m, 4H), 2,25 - 2,16 (m, 1 H), 2,09 - 1,90 (m, 4H), 1,81 - 0,95 (m, 26H), 0,92 - 0,75 (m, 3H), 0,57 - 0,45 (m, 1 H), 0,44 - 0,36 (m, 1 H).

10 Ejemplo 50. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-9-(cianometil)-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

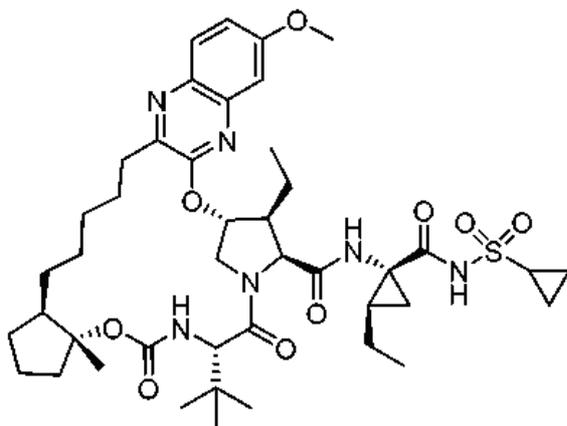


Ejemplo 50

15 El Ejemplo 50 se preparó de una manera similar al Ejemplo 1, sustituyendo el compuesto intermedio B8 por el compuesto intermedio B4 en la etapa 1. El Ejemplo 50 se purificó por HPLC en fase inversa (columna Gemini, 58-98 % de ACN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar un sólido (5 mg) en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,29 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₁F₂N₇O₉S: 844,94; encontrado: 844,58. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,71 (s, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,22 (m, 2H), 6,25 (m, 1 H), 6,08 - 5,80 (m, 1 H), 4,39 (m, 1 H), 4,29 (m, 2H), 4,13 (m, 1 H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (m, 1 H), 3,06 - 2,83 (m, 4H), 2,55 (m, 1 H), 2,14 - 1,47 (m, 17H), 1,03 (s, 9H), 0,92 (m, 4H), 0,65 (m, 1 H), 0,45 - 0,43 (m, 1 H).

20 Ejemplo 51. Preparación de (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-etilciclopropil]-11-etil-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida

25

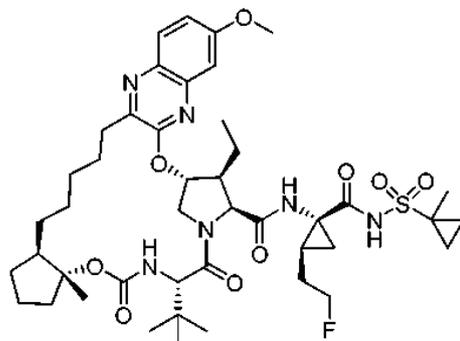


Ejemplo 51

30 El Ejemplo 51 se preparó de una manera similar al Ejemplo 39, sustituyendo el compuesto intermedio A3 por el compuesto intermedio A10 en la etapa 8. El Ejemplo 51 se aisló (12,3 mg) con una pureza de aproximadamente un 96,5 %. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,38 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₆₃N₆O₉S: 839,4; encontrado: 839,5. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,98-7,08 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 5,57-5,83 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,24 (dd, *J* = 10,8, 6,0 Hz, 1 H), 4,02 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,82 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3H), 2,93-3,10 (m, 1 H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,30-2,58 (m, 2H), 0,60-2,10 (m, 32H), 0,84 (s, 9H).

Ejemplo 52. Preparación de (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terc-butil-11-etil-N-[(1R,2S)-2-(2-fluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12, 20, 21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida

5



Ejemplo 52

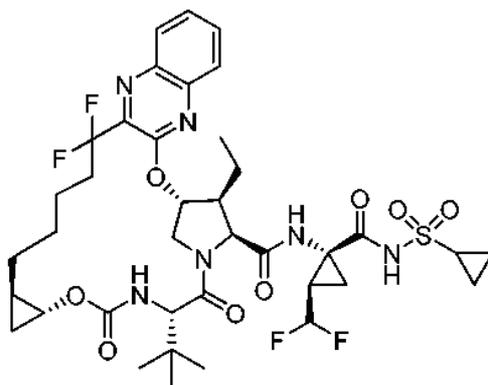
El Ejemplo 52 se preparó de una manera similar al Ejemplo 39, sustituyendo el compuesto intermedio A6 por el compuesto intermedio A10 en la etapa 8. El Ejemplo 52 se aisló (12,3 mg) con una pureza de aproximadamente un 96,5 %. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,60 min. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,31 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₄H₆₄FN₆O₉S: 871,4; encontrado: 871,5. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 5,75-6,02 (m, 2H), 4,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,36-4,49 (m, 1 H), 4,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,04 (dd, *J* = 12,0, 2,4 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3H), 3,28-3,16 (m, 1 H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,30-0,80 (m, 35H), 1,04 (s, 9H).

10

15

Ejemplo 53. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl]carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetra-decahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

20



Ejemplo 53

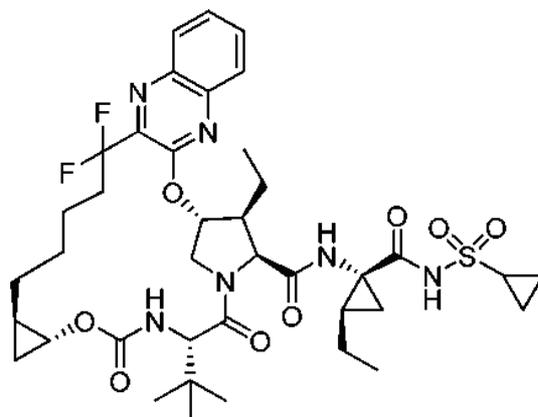
El Ejemplo 53 se preparó de una manera similar al Ejemplo 17 sustituyendo el compuesto intermedio E4 por el compuesto intermedio E3 en la Etapa 1 y compuesto intermedio A9 por el compuesto intermedio A10 en la Etapa 7. El Ejemplo 53 se aisló (8,8 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₄₈F₄N₆O₈S: 825,32; encontrado: 825,75. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1 H), 8,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,91 - 7,74 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 5,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,48 (t, *J* = 10,3 Hz, 2H), 4,36 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,12 (dd, *J* = 12,1, 3,6 Hz, 1 H), 3,70 - 3,59 (m, 1 H), 3,08 - 2,75 (m, 1 H), 2,58 - 2,38 (m, 1 H), 2,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 1,95 - 1,67 (m, 4H), 1,47 (tt, *J* = 13,9, 7,1 Hz, 4H), 1,35 (s, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,15 - 0,64 (m, 19H), 0,51 (c, *J* = 6,4 Hz, 1 H).

25

30

Ejemplo 54. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl]carbamoyl]-2-etilciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

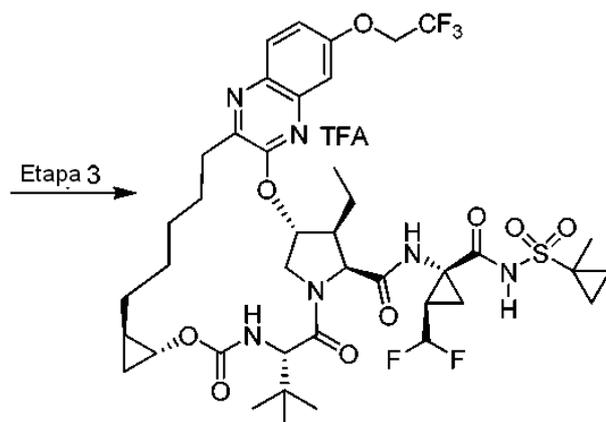
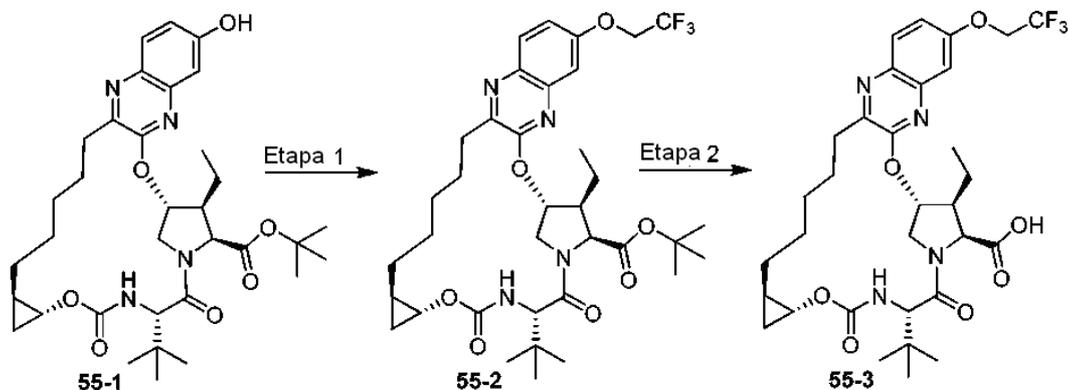
35



Ejemplo 54

El Ejemplo 54 se preparó de una manera similar al Ejemplo 53 reemplazando el compuesto intermedio A9 por el compuesto intermedio A3. El Ejemplo 54 se aisló (10,0 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₂F₂N₆O₈S: 803,35; encontrado: 803,79. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,88 - 7,69 (m, 2H), 7,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 5,95 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 5,46 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,45 (dd, *J* = 13,8, 9,7 Hz, 2H), 4,09 (dd, *J* = 12,0, 3,6 Hz, 2H), 3,71 - 3,57 (m, 1 H), 2,53 (dd, *J* = 21,4, 14,6 Hz, 1 H), 1,85 - 1,39 (m, 10H), 1,38 - 0,96 (m, 20H), 1,01 (dd, *J* = 17,2, 9,5 Hz, 3H), 1,04 - 0,78 (m, 6H), 0,70 (s, 1 H), 0,49 (dd, *J* = 12,7, 6,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 55. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]ciclopropil]-9-etil-3,6-dioxo-14-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropano[18,19][1,10,3,6]dioxadiaziclononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Ejemplo 55

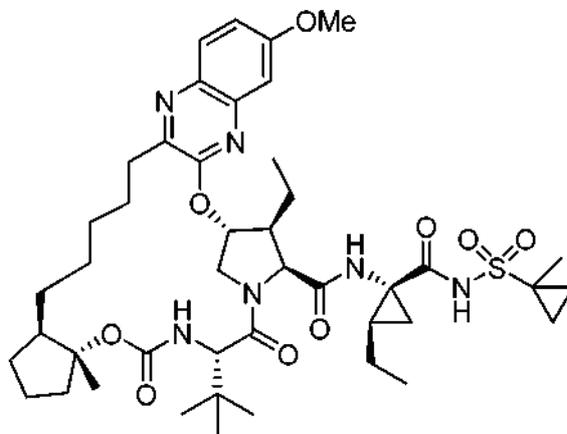
El compuesto intermedio **55-1** se preparó siguiendo las Etapas 1 a 6 del Ejemplo 1, sustituyendo el compuesto intermedio **E2** por el compuesto intermedio **E1** en la Etapa 1. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,36; encontrado: 625,25.

5 Etapa 1. Preparación de **55-2**. El quinoxalino **55-1** (24 mg, 0,038 mmol) se suspendió en DMF (2 ml) y se trató con Cs₂CO₃ (63 mg, 0,19 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,055 ml, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h, a continuación se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **55-2**, que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₀F₃N₄O₇: 707,36; encontrado: 707,38.

10 Etapa 2. Preparación de **55-3**. El trifluoroetil éter **55-2** (0,038 mmol teórico) se trató con DCM (4 ml) y TMSOTf (0,14 ml, 0,77 mmol) a TA. Después de 1 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de NaOH 1 M (2 ml). Después de agitar vigorosamente durante 5 min, la mezcla se vertió en un embudo de decantación seguido de un 10 % de HCl (20 ml). La fase acuosa se extrajo 3x con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **55-3**, que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₄₂F₃N₄O₇: 651,30; encontrado: 651,18.

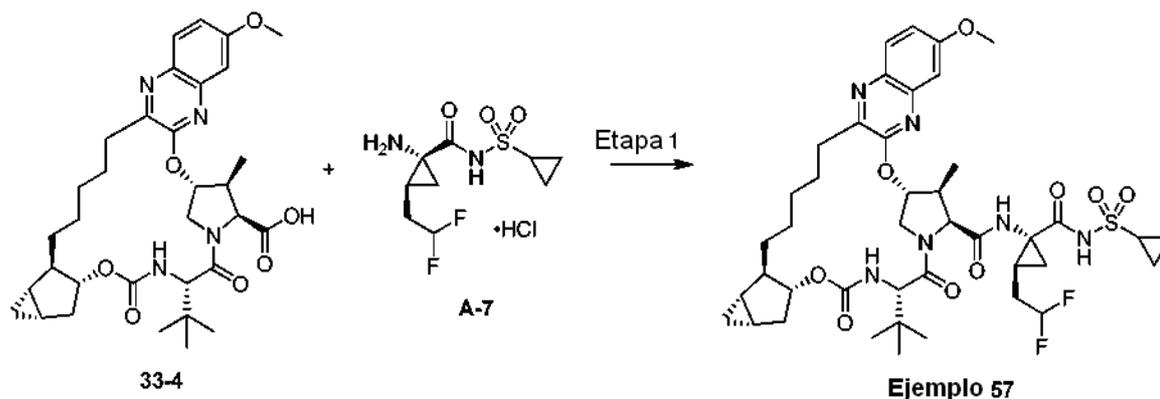
15 Etapa 3. Preparación del Ejemplo **55**. El ácido carboxílico **55-3** (0,038 mmol teórico) se trató con el compuesto intermedio **A10** (23 mg, 0,077 mmol), TBTU (25 mg, 0,077 mmol), DMAP (9 mg, 0,077 mmol), DCM (1 ml) y DIPEA (0,134 ml, 0,768 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h, a continuación se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el Ejemplo **55** en forma de una sal de TFA (7 mg, 18 % durante 3 etapas). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₄F₅N₆O₉S: 901,36; encontrado: 902,08. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1 H), 7,86 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,02 - 5,63 (m, 2H), 4,76 - 4,62 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,15 (dt, *J* = 17,2, 8,6 Hz, 1 H), 3,74 (dd, *J* = 6,7, 2,8 Hz, 1 H), 3,05 - 2,89 (m, 1 H), 2,82 (td, *J* = 13,2, 4,2 Hz, 1 H), 2,65 - 2,50 (m, 1 H), 2,02 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,78 (dt, *J* = 23,5, 10,7 Hz, 3H), 1,68 - 1,26 (m, 14H), 1,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 0,95 - 0,84 (m, 2H), 0,71 (s, 1 H), 0,51 (t, *J* = 9,8 Hz, 1 H).

20 Ejemplo **56**. Preparación de (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-terc-butil-11-etil-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-16-metoxi-3a-metil-5,8-dioxo-
30 1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida

Ejemplo **56**

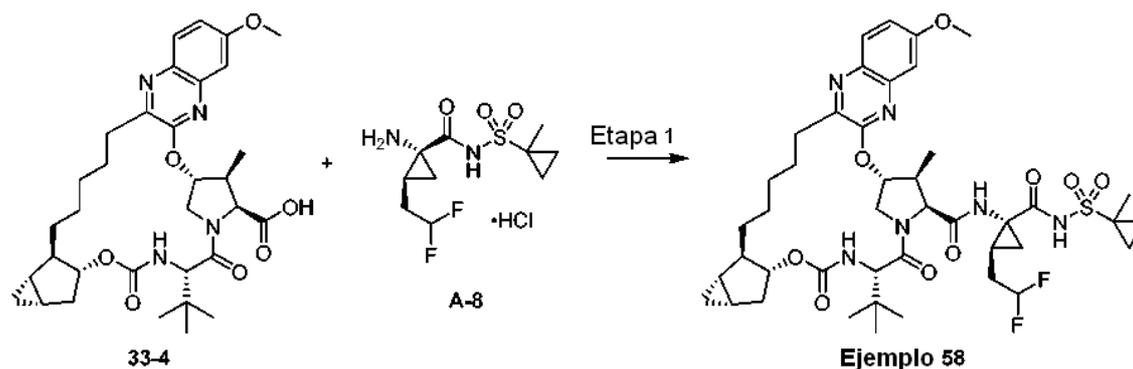
35 El Ejemplo **56** se preparó de una manera similar al Ejemplo **39**, sustituyendo el compuesto intermedio **A9** por el compuesto intermedio **A3** en la Etapa 8. El Ejemplo **56** se aisló (8,8 mg, 0,0103 mmol, 53,7 %). Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,56 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₄H₆₅N₆O₉S: 853,45; encontrado: 853,5. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 5,76-6,01 (m, 2H), 4,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,46 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1 H), 4,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,00-4,08 (m, 1 H), 3,95 (s, 3H), 2,50-2,78 (m, 3H), 0,80-2,30 (m, 30H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

45 Ejemplo **57**. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terc-butil-N-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil]carbamoil]-2-(2,2-difluoroetil)ciclopropil]-15-metoxi-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropana[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-9-carboxamida



Etapa 1. Preparación del Ejemplo 57. A una suspensión del ácido **33-4** (14,9 mg, 0,0245 mmol) y clorhidrato de amina **A-7** (16,3 mg, 0,0535 mmol) en MeCN (500 μ l) se añadió DIPEA (40 μ l, 0,23 mmol). Se añadió HATU (15,5 mg, 0,0408 mmol) a la solución resultante, y la reacción se agitó a ta durante 17 h. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc (2 ml), HCl acuoso 0,2 M (1,5 ml) y solución salina saturada (1,5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 1,5 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se concentró sobre 1,5 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 40 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo amorfo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo 57. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; encontrado: 859,0. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,07 - 5,57 (m, 2H), 5,26 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,50 - 4,29 (m, 3H), 4,12 (dd, *J* = 11,7, 3,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,00 - 2,62 (m, 4H), 2,34 - 0,96 (m, 33H), 0,95 - 0,78 (m, 1H), 0,51 (dd, *J* = 13,0, 7,9 Hz, 1H), 0,39 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H).

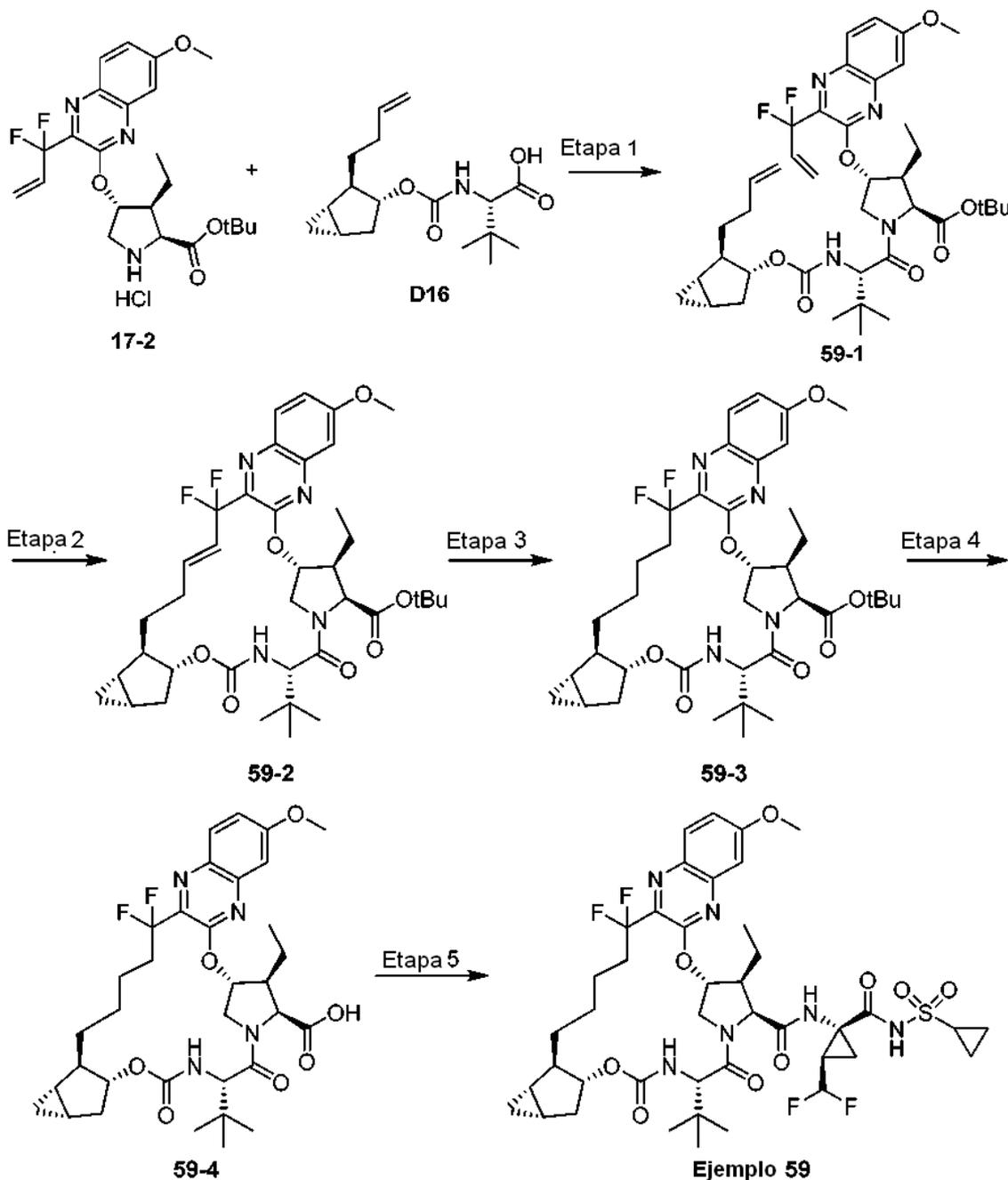
Ejemplo 58. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terc-butil-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-15-metoxi-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropano[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-9-carboxamida



Etapa 1. Preparación del Ejemplo 58. A una suspensión del ácido **33-4** (14,5 mg, 0,0238 mmol) y clorhidrato de amina **A-8** (16,0 mg, 0,0502 mmol) en MeCN (500 μ l) se añadió DIPEA (40 μ l, 0,23 mmol). Se añadió HATU (15,5 mg, 0,0408 mmol) a la solución resultante, y la reacción se agitó a ta durante 17 h. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc (2 ml), HCl acuoso 0,2 M (1,5 ml) y solución salina saturada (1,5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 1,5 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se concentró sobre 1,5 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 % a un 40 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo amorfo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo 58. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₅₉F₂N₆O₉S: 873,4; encontrado: 873,3. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,12 - 5,54 (m, 2H), 5,25 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 3H), 4,13 (dd, *J* = 11,7, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,03 - 2,65 (m, 4H), 2,34 - 0,97 (m, 33H), 0,94 - 0,76 (m, 3H), 0,60 - 0,45 (m, 1H), 0,45 - 0,34 (m, 1H).

Ejemplo 59. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-10-etil-19,19-difluoro-15-metoxi-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]quinoxalina-9-carboxamida

5



Etapa 1. Preparación de **59-1**. Una solución del compuesto intermedio **D16** (0,50 g, 1,6 mmol) en DMF (7 ml) se trató posteriormente con COMU (0,80 g, 1,9 mmol), DIPEA (1,2 ml, 6,7 mmol) y el compuesto intermedio **17-2** (0,65 g, 1,3 mmol) y se agitó durante una noche a ta. La reacción se interrumpió con una solución de ácido cítrico 1 M (5 ml) y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-100 % de EA/hex) para proporcionar **59-1**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₅F₂N₄O₇: 741,88; encontrado: 741,51.

15

Etapa 2. Preparación de **59-2**. Una solución de **59-1** (0,51 g, 0,69 mmol) en DCE (140 ml) se roció con argón durante 30 min antes de la adición de catalizador de Zhan 1B (0,051 g, 0,07 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 45 min, y se añadió otra porción de catalizador de Zhan 1B. Después de un periodo adicional de

30 min, la reacción se enfrió a ta, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-100 % de EA/hex) para producir **59-2**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₁F₂N₄O₇: 713,83; encontrado: 713,54.

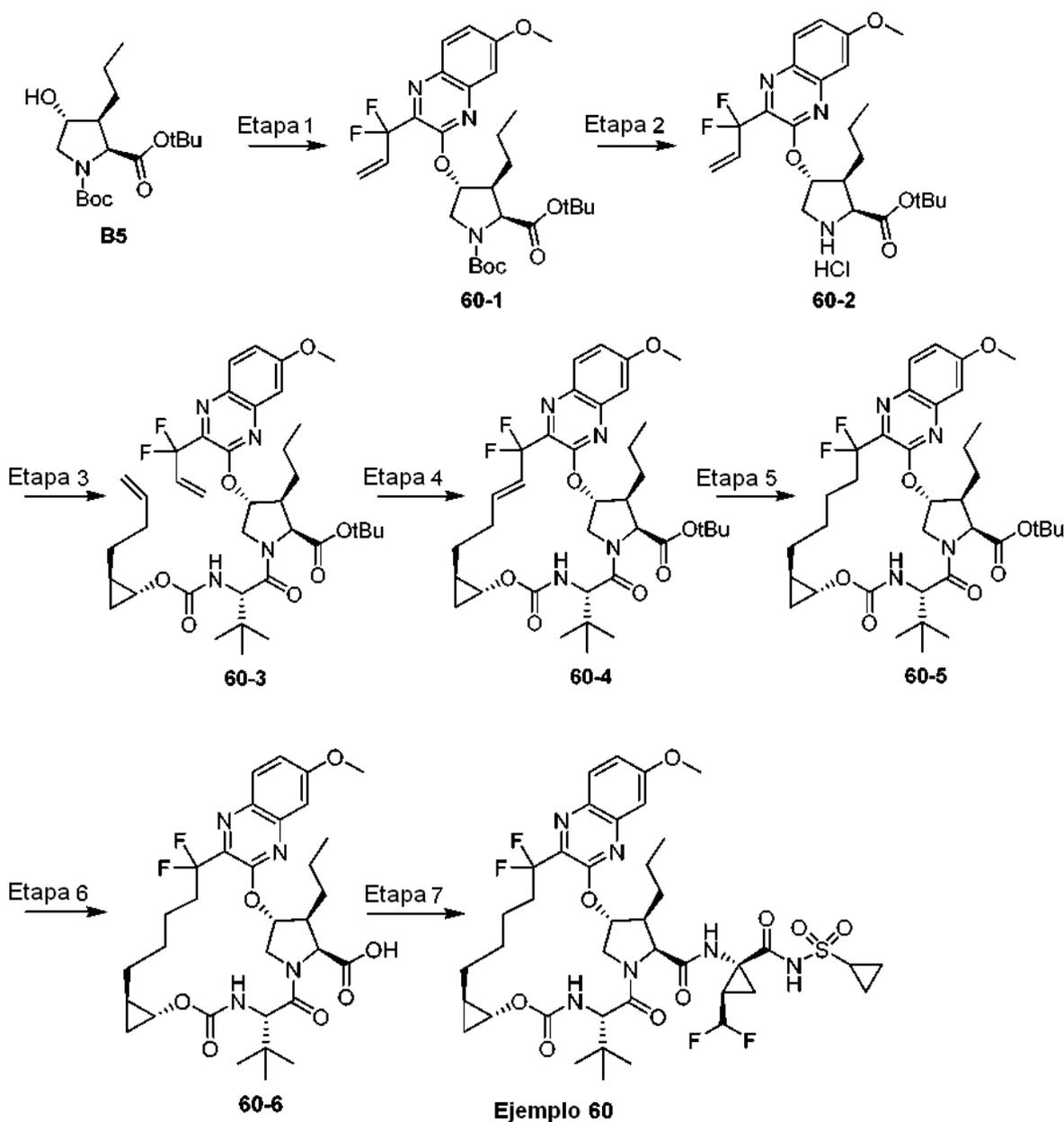
5 Etapa 3. Preparación de **59-3**. Una solución de **59-2** se recogió en EtOH (8 ml). Se añadió Pd/C (0,072 g, 10 % en p/p) y la atmósfera se reemplazó con H₂. Después de 1 h, se añadió catalizador adicional. Después de 4 h, se añadieron EA y catalizador adicional. Después de un periodo adicional de 3 h, la reacción se filtró, se concentró al vacío, y el residuo se recogió en EtOH (8 ml) y se trató con 0,5 g de Pd/C (10 % en p/p) y la atmósfera se reemplazó con H₂. La reacción se agitó durante una noche, y a continuación se trató de nuevo como se ha descrito previamente para producir el compuesto **59-3** que se usó posteriormente sin purificación adicional.

10 LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₃F₂N₄O₇: 715,85; encontrado: 715,52.

15 Etapa 4. Preparación de **59-4**. Una solución de **59-3** (0,40 g, 0,56 mmol) en DCM (1,5 ml) se trató con 2,5 ml de TFA a ta. Después de 1,5 h, la reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en EA, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina saturada y a continuación se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío produjo **59-4** que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₅F₂N₄O₇: 659,74; encontrado: 659,56.

20 Etapa 5. Preparación del Ejemplo **59**: Una solución de **59-4** (0,20 g, 0,30 mmol) en DMF (2 ml) se trató posteriormente con HATU (0,21 g, 0,55 mmol), DIPEA (0,27 ml, 1,5 mmol), DMAP (0,056 g, 0,46 mmol) y el compuesto intermedio **A9** (0,13 g, 0,46 mmol) y se agitó durante 5 h a ta. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa para producir la sal de TFA del Ejemplo **59**. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,20 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₅F₄N₆O₉S: 895,98; encontrado: 895,60. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1 H); 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 7,32 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 5,98 (s a, 1 H); 5,85 (td, J_{H-F} = 55,2 Hz, J = 6 Hz, 1 H); 4,94 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 4,58 (d, J = 7,2 Hz, 1 H); 4,35 (d, J = 7,2 Hz, 1 H); 4,33 (s a, 1 H); 4,18 (dd, J = 12, 3,6 Hz, 1 H); 3,97 (s a, 3H); 2,98 (m, 1 H); 2,64-2,41 (m, 2H); 2,22 (m, 1 H); 2,15-1,92 (m, 4H); 1,84-1,22 (m, 14H); 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,14-0,98 (m, 2H); 1,08 (s, 9H); 0,60-0,48 (m, 2H).

30 Ejemplo **60**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-9-propil-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono[nadecino][11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **60-1**: A una solución del compuesto intermedio **B5** (160 mg, 0,590 mmol) y el compuesto intermedio **E3** (194 mg, 0,590 mmol) en MeCN (2,95 ml) se añadió carbonato de cesio (192 mg, 0,590 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 24 h, la mezcla de reacción se filtró a continuación a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar la quinoxalina sustituida **60-1**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₄₀F₂N₃O₆: 564,28; encontrado: 564,44.

Etapa 2. Preparación de **60-2**: A una solución de **60-1** (193 mg, 0,343 mmol) en acetato de terc-butilo (1,36 ml) se añadió una solución de ácido metanosulfónico (111 μl, 1,72 mmol) en diclorometano (0,34 ml) y la reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el clorhidrato de amina **60-2**, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₃₂F₂N₃O₄: 464,23; encontrado: 464,35.

Etapa 3. Preparación de **60-3**: A una solución de **60-2** (133 mg, 0,289 mmol) y el compuesto intermedio **D11** (133 mg, 0,412 mmol) en MeCN (1,7 ml) se añadió HATU (157 mg, 0,412 mmol) seguido de DIPEA (298 μl, 1,72 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar amida **60-3**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₃F₂N₄O₇: 715,38;

encontrado: 715,55.

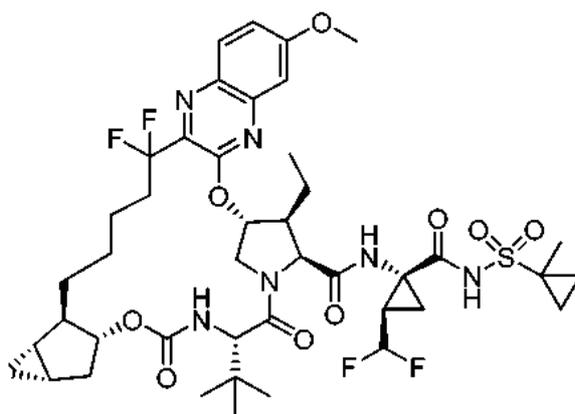
Etapa 4. Preparación de **60-4**: A una solución de **60-3** (188 mg, 264 μmol) en DCE (52,8 ml) se añadió catalizador de Zhan 1 B (19,4 mg, 26,4 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos con argón. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el macrociclo **60-4**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₄₉F₂N₄O₇: 687,35; encontrado: 687,54.

Etapa 5. Preparación de **60-5**: A una solución del macrociclo **60-4** (119 mg, 173 μmol) en etanol (1,0 ml) se añadió Pd/C (10 % en peso, 18,4 mg, 17,3 μmol) a ta bajo una atmósfera de argón. El recipiente de reacción se evacuó y se volvió a cargar con 1 atm de gas hidrógeno (3 x) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite con lavados con acetato de etilo (3 x 2 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el macrociclo **60-5**, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₁F₂N₄O₇: 689,36; encontrado: 689,56.

Etapa 6. Preparación de **60-6**: A una solución de **60-5** (150 mg, 218 μmol) en DCM (1,1 ml) se añadió TMSOTf (197 μl , 1,09 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de NaOH 0,5 N (5 ml) enfriada previamente a 0 °C. La mezcla resultante se acidificó con una solución de HCl 1 N a pH = 2 y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar ácido carboxílico **60-6**, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₄₃F₂N₄O₇: 633,30; encontrado: 633,49.

Etapa 7. Preparación del Ejemplo **60**: A una solución de **60-6** (100 mg, 158 μmol) y el compuesto intermedio **A9** (69,0 mg, 237 μmol) en MeCN (790 μl) se añadió HATU (91,5 mg, 237 μmol) seguido de DIPEA (137 μl , 790 μmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini 5u C18 110Å, 5-100 % de MeCN/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el Ejemplo **60** en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,89 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,35; encontrado: 859,66. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,29 (s a, 1 H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,19 (s a, 1 H), 5,87 (s a, 1 H), 5,84 (td, J_{H-F} = 55,8 Hz, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 12,6 Hz, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,17 (dd, J = 11,9, 3,4 Hz, 1 H), 3,96 (s a, 4H), 3,68 (s a, 1 H), 3,01 - 2,91 (m, 1 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,61 - 2,43 (m, 1 H), 2,02 (s a, 4H), 1,88 - 1,59 (m, 4H), 1,59 - 1,35 (m, 4H), 1,33 - 1,20 (m, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 - 0,95 (t ap, J = 7,0 Hz, 5H), 0,79 - 0,65 (m, 1 H), 0,49 (d, J = 6,5 Hz, 1 H).

Ejemplo **61**. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-10-etil-19,19-difluoro-15-metoxi-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropano[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiaziclononadecino[11,12-b]quinoxalina-9-carboxamida

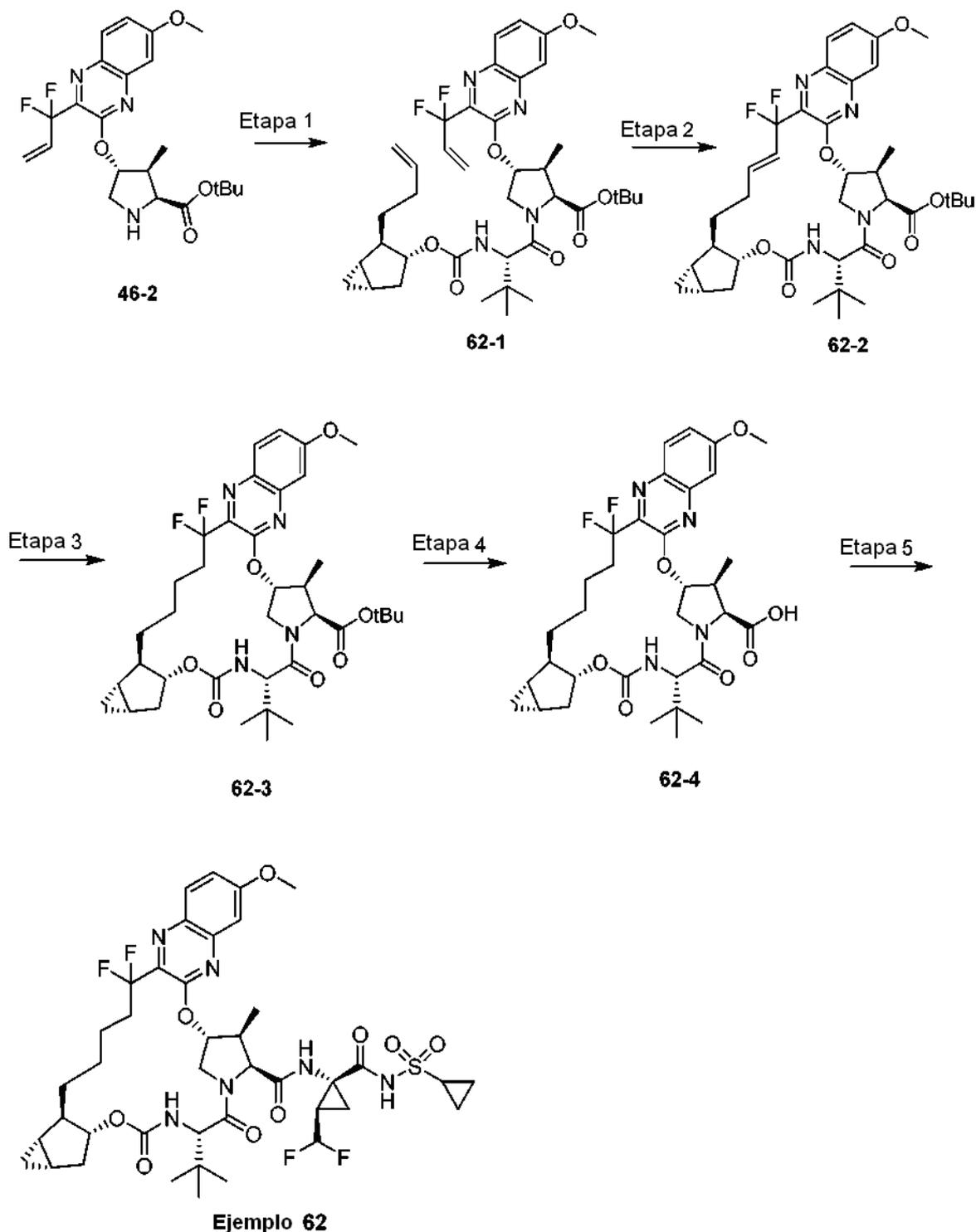


Ejemplo 61

Ejemplo **61** se preparó de una manera similar al Ejemplo 59 sustituyendo el compuesto intermedio **A10** por el compuesto intermedio **A9** en la Etapa 5. La sal de TFA del Ejemplo **61** se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,28 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₅₇F₄N₆O₉S: 909,38; encontrado: 909,59. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,28 (s, 1 H); 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 7,33 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 6,0 (s a, 1 H); 5,83 (s a, 1 H); 5,83 (td, J_{H-F} = 55 Hz, J = 6 Hz, 1 H); 4,94 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 4,61 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 4,34 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 4,32 (s a, 1 H); 4,18 (m, 1 H); 3,97 (s, 3H); 2,63-2,47 (m, 2H); 2,28-2,17 (m, 1 H); 2,12-1,96 (m, 4H); 1,83-1,26 (m, 14H); 1,53 (s, 3H); 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,08 (s, 9H); 0,94-0,88 (m, 2H); 0,62-0,48 (m, 2H).

Ejemplo 62. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-19,19-difluoro-15-metoxi-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-9-carboxamida

5



10

Etapa 1. Preparación del Ejemplo 62-1: se añadieron HATU (214 mg, 0,563 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,30 ml, 1,72 mmol) a una mezcla de 46-2 (186 mg, 0,428 mmol) y el compuesto intermedio D16 (157 mg, 0,508 mmol) en 10 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se

concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto intermedio **62-1**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₃F₂N₄O₇: 727,38; encontrado: 727,51.

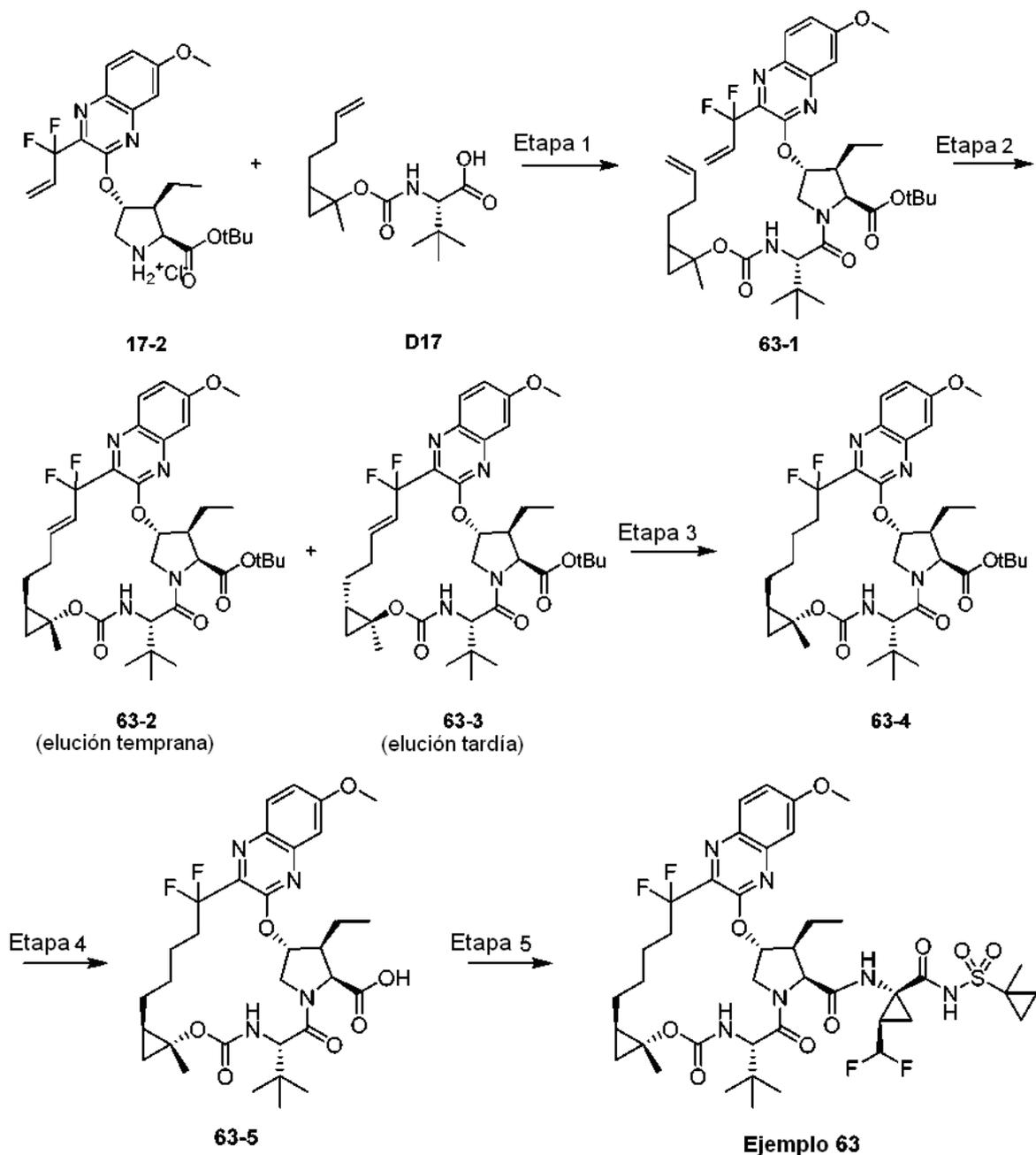
5 Etapa 2. Preparación de **62-2**: Una mezcla de **62-1** (275 mg, 0,378 mmol) y catalizador de Zhan 1 B (34 mg, 0,046 mmol, Strem) en 75 ml de DCE se desoxigenó con argón durante 17 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 80 minutos. Se añadió una cantidad adicional de 8 mg de catalizador de Zhan 1B y la mezcla se calentó a reflujo durante veinte minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto intermedio **62-2**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₄₉F₂N₄O₇: 699,35; encontrado: 669,50.

10 Etapa 3. Preparación de mezcla de **62-3**: se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10 % en peso, 60 mg, 0,057 mmol) a una solución de **62-2** (207 mg, 0,297 mmol) en 7 ml de etanol. La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se filtró sobre Celite, lavando con etanol. El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto intermedio **62-3**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,36; encontrado: 701,65.

15 Etapa 4. Preparación de **62-4**: se añadió TFA (1,6 ml, 20,9 mmol) lentamente a una solución de **62-3** (202 mg, 0,289 mmol) en 4,5 ml de diclorometano. Después de 3,5 horas, la mezcla se concentró a presión reducida casi hasta sequedad. El residuo resultante se recogió en 30 ml de acetato de etilo, se lavó con 20 ml de agua, 20 ml de NaHCO₃ sat. (ac.), y se separó. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 30 ml de solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto intermedio **62-4**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₃F₂N₄O₇: 645,30; encontrado: 645,53.

20 Etapa 5. Preparación del Ejemplo **62**: se añadieron HATU (113 mg, 0,297 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,17 ml, 0,978 mmol) a una mezcla de **62-4** (120 mg, 0,186 mmol) y el compuesto intermedio **A9** (110 mg, 0,379 mmol) en 6 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se recogió en 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con un 50 % de solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) y HPLC preparativa en fase inversa (50-100 % de acetonitrilo en agua, con tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para producir la sal del ácido trifluoroacético del Ejemplo **62**. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,03 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₃F₄N₆O₉S: 881,35; encontrado: 881,57. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,27 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,84 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,75 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,32 (s, 1 H), 4,22-4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 1 H), 2,81-2,72 (m, 1 H), 2,66-2,40 (m, 1 H), 2,36-2,28 (m, 1 H), 2,10-1,94 (m, 4H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,70-1,22 (m, 10H), 1,14-1,02 (m, 7H), 1,10 (s, 9H), 0,61-0,49 (m, 2H).

25 Ejemplo **63**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butyl-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-1a-metil-3,6-dioxo-
30 1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-
35 metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **63-1**: el clorhidrato de amina **17-2** (500 mg, 1,03 mmol) se combinó con la mezcla de compuesto intermedio **D17** (378,5 mg, 1,34 mmol), DIPEA (1,8 ml, 10,3 mmol) y DMF (3 ml). A continuación se añadió HATU (587,1 mg, 1,55 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y HCl 1 N (10,5 ml) y se recogió en cloruro de metileno (20 ml). Los extractos orgánicos se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno (10 ml). A continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar **63-1** en forma de una mezcla diastereomérica a 1:1. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 715,4; encontrado: 715,4.

Etapa 2. Preparación de **63-2** y **63-3**: la mezcla diastereomérica de **63-1** (496 mg, 0,695 mmol) y catalizador de Zhan 1B (53,8 mg, 0,0695 mmol, Strem) se disolvieron en 140 ml de DCE anhidro y se pulverizó con N_2 durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante 90 minutos, y se añadió una porción adicional de catalizador de Zhan 1 B (54 mg, 0,695 mmol, Strem). A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 40 % de acetato de etilo en hexanos) para producir los diastereómeros individuales **63-2** (fracción de elución temprana) y **63-3** (fracción de elución tardía). Fracción de elución temprana: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺

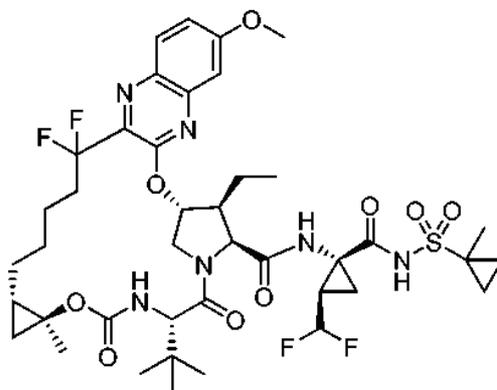
calc. para $C_{36}H_{49}F_2N_4O_7$: 687,4; encontrado: 687,2. Fracción de elución tardía: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para $C_{36}H_{49}F_2N_4O_7$: 687,4; encontrado: 687,3.

Etapa 3. Preparación de **63-4**: se añadió paladio sobre carbono (10 % en p/p, 155 mg) a una solución de **63-2** (155 mg, 0,226 mmol) en etanol (3 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h y a continuación se filtró a través de un lecho de Celite, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para producir **63-4**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para $C_{36}H_{51}F_2N_4O_7$: 689,4; encontrado: 689,3.

Etapa 6. Preparación de **63-5**: el compuesto intermedio **63-4** (153,5 mg, 0,222 mmol) se disolvió en una mezcla de TFA:DCM a 1:1 (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar **63-5**, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para $C_{32}H_{44}N_4O_7$: 633,3; encontrado: 633,3.

Etapa 7. Preparación del Ejemplo **63**: se añadieron HATU (99,2 mg, 0,261 mmol) y DIPEA (271 μ l, 2,1 mmol) a una mezcla de **63-5** (140,5 mg, 0,222 mmol) y **A10** (100 mg, 0,316 mmol) en 1 ml de DMF. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N, y se extrajo tres veces con cloruro de metileno (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (5-100 % de acetonitrilo en agua, con tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el Ejemplo **63**. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,951 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para $C_{41}H_{55}F_4N_6O_9S$: 883,4; encontrado: 883,2. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,33 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 5,80 (td, $J = 55,8, 6,7$ Hz, 1 H), 4,61 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 3H), 2,65 - 2,47 (m, 2H), 2,11 - 1,85 (m, 5H), 1,84 - 1,61 (m, 3H), 1,61 - 1,46 (m, 10H), 1,46 - 1,32 (m, 3H), 1,33 - 1,17 (m, 4H), 1,09 (d, $J = 15,9$ Hz, 10H), 1,04 - 0,95 (m, 1 H), 0,94 - 0,84 (m, 2H), 0,21 - 0,12 (m, 1 H).

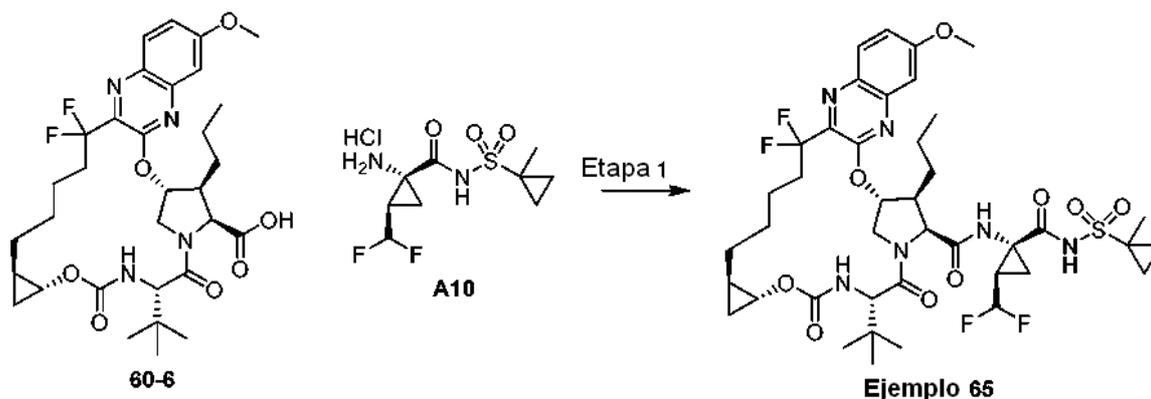
Ejemplo **64**. Preparación de (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-1a-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Ejemplo 64

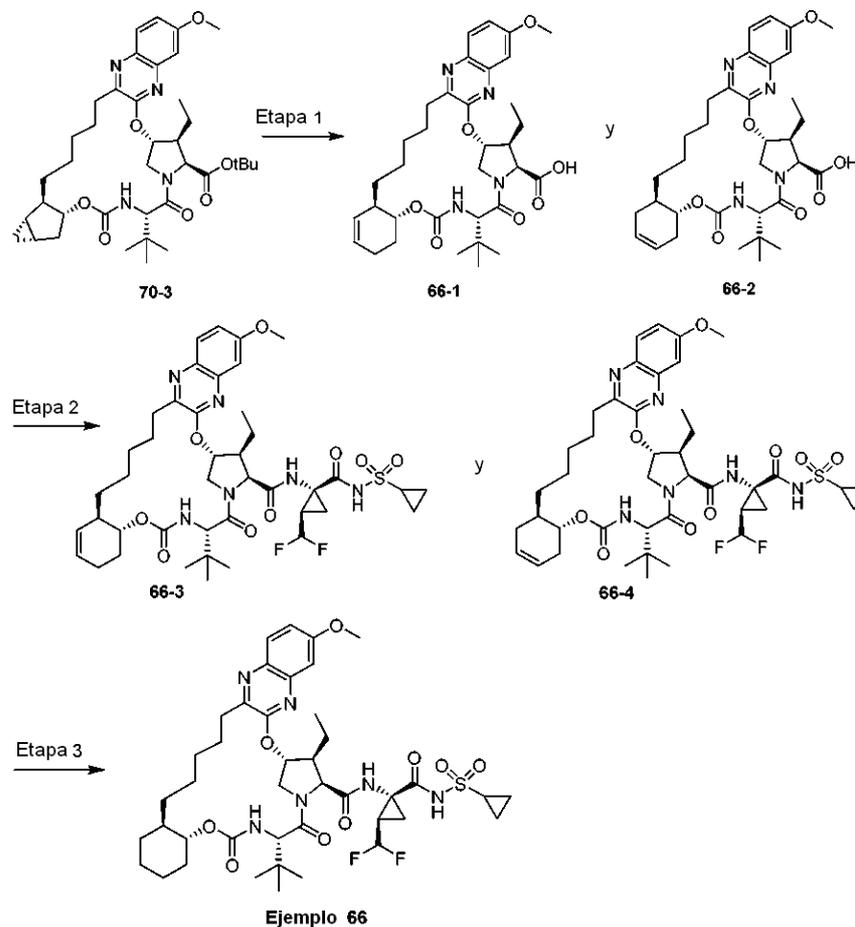
El Ejemplo **64** se preparó de una manera similar al Ejemplo **63**, sustituyendo el compuesto de elución tardía **63-3** por el compuesto de elución temprana **63-2** en la Etapa 3. El Ejemplo **64** se aisló a continuación. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,535 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para $C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 883,4; encontrado: 883,3. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,45 - 7,16 (m, 2H), 5,97 - 5,52 (m, 2H), 4,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,50 - 4,16 (m, 1 H), 4,06 - 3,86 (m, 5H), 2,77 - 2,57 (m, 1H), 2,51 - 2,18 (m, 2H), 2,16 - 1,86 (m, 5H), 1,75 - 1,32 (m, 16H), 1,33 - 1,03 (m, 14H), 1,02 - 0,76 (m, 2H), 0,42 - -0,09 (m, 1 H).

Ejemplo **65**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-9-propil-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación del Ejemplo 65: A una solución de 60-6 (52 mg, 82 μ mol) y el compuesto intermedio A10 (37,5 mg, 123 μ mol) en MeCN (411 μ l) se añadió HATU (47,5 mg, 123 μ mol) seguido de DIPEA (73 μ l, 411 μ mol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini 5u C18 110Å, 5-100 % de MeCN/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el Ejemplo 65 en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,99 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S: 883,36; encontrado: 883,60. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,89 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 5,81 (td, J_{H-F} = 55,5 Hz, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,17 (dd, J = 12,2, 3,8 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3H), 3,73 - 3,66 (m, 1 H), 2,73 - 2,64 (m, 1 H), 2,63 - 2,45 (m, 1 H), 2,01 (s a, 3H), 1,85 - 1,62 (m, 4H), 1,62 - 1,53 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,48 - 1,22 (m, 5H), 1,08 (s, 9H), 1,01 (t ap, J = 7,3 Hz, 4H), 0,94 - 0,87 (m, 2H), 0,80 - 0,69 (m, 1 H), 0,50 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 66. Preparación de (4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-12-etil-17-metoxi-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-10,13-metanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazaciclono-nadecino-11-carboxamida

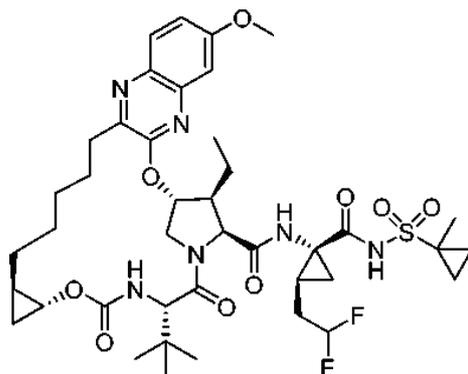


Etapa 1. Preparación de **66-1** y **66-2**. A una solución del compuesto intermedio **70-3** (283 mg, 0,42 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió TMSOTf (380 µl, 2,1 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en NaOH 1 N en agitación (12 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de separación, se acidificó a pH 3 con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % de MeOH/EtOAc) para producir una mezcla de **66-1** y **66-2**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,34; encontrado: 623,66.

Etapa 2. Preparación de **66-3** y **66-4**. A una solución de **66-1** y **66-2** (58 mg, 0,09 mmol), el compuesto intermedio **A9** (32 mg, 0,11 mmol), TBTU (42 mg, 0,13 mmol) y DMAP (16 mg, 0,14 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (47 µl, 0,27 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 23 h. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (Gemini, 30-85 % de ACN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para dar la sal de TFA de la mezcla de compuestos intermedios **66-3** y **66-4**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,39; encontrado: 859,65.

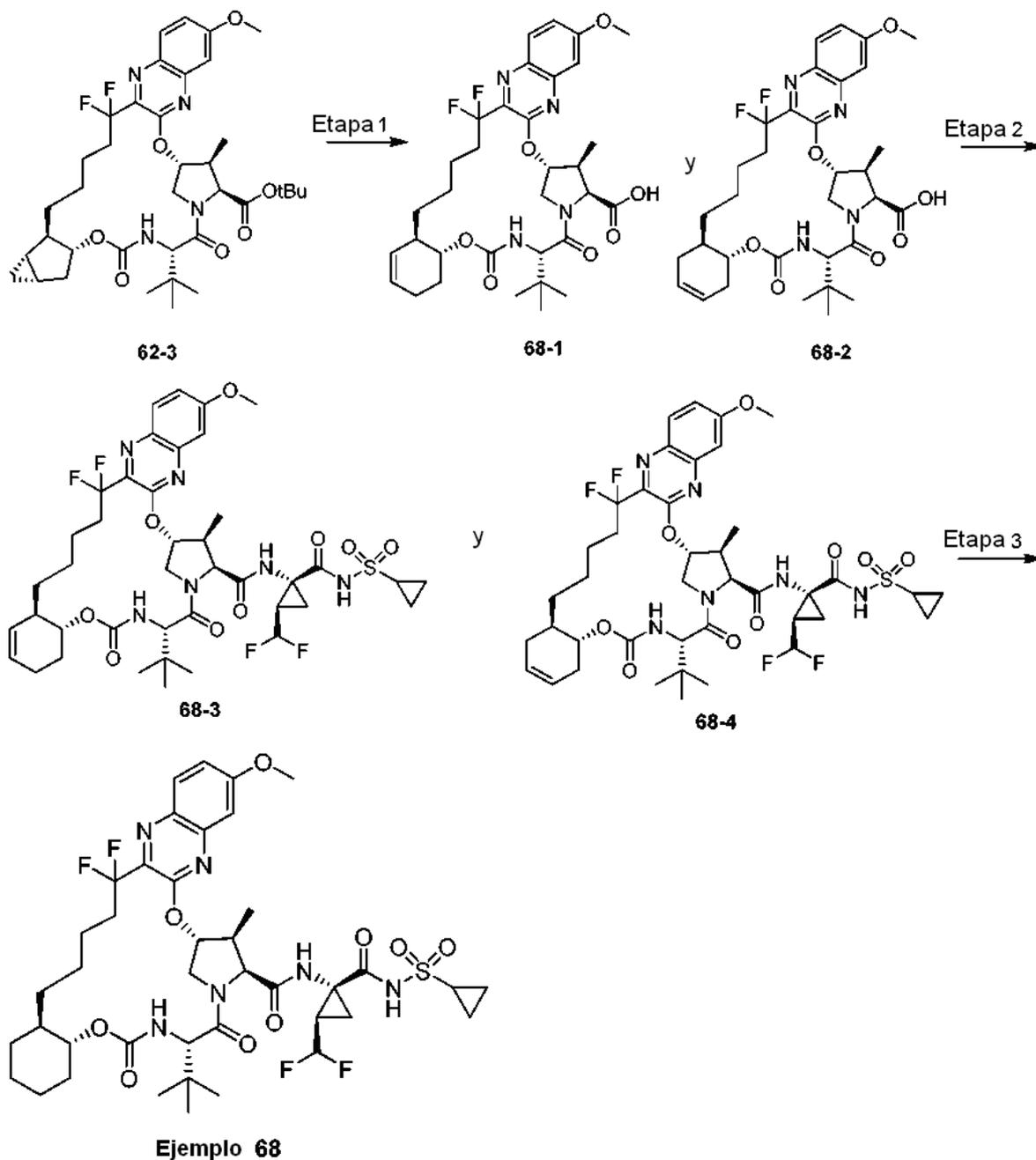
Etapa 3. Preparación del Ejemplo **66**: una mezcla de **66-3** y **66-4** (5 mg, 0,005 mmol) se recogió en EtOH (2 ml) y se trató con Pd/C (10 %, 5 mg). La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y se agitó a ta durante 2,5 h. La reacción se filtró sobre Celite, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % de MeOH/EtOAc) y se liofilizó para dar el compuesto precursor. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,15 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 862,01; encontrado: 862,37. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 - 7,73 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,87 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 6,05 (m, 2H), 4,83 - 4,74 (m, 1 H), 4,70 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,52 - 4,28 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,05 - 3,86 (m, 4H), 3,86 - 3,45 (m, 4H), 3,22 - 3,00 (m, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 2,77 - 2,55 (m, 1 H), 2,25 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 2,09 - 0,81 (m, 35H).

Ejemplo **67**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoroetil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22, 22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

Ejemplo **67**

El Ejemplo **67** se preparó de una manera similar al Ejemplo **1** sustituyendo el compuesto intermedio **A8** por el compuesto intermedio **A10** en la Etapa 8. La sal de TFA del Ejemplo **67** se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,85 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,99; encontrado: 847,64. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1 H); 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 7,23 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H); 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 5,89 (tt, J_{H-F} = 54 Hz, J = 4,4 Hz, 1 H); 5,89 (s a, 1 H); 4,61 (d, J = 7,2 Hz, 1 H); 4,39 (s a, 1 H); 4,37 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 4,16 (dd, J = 9,2 Hz, 7,2 Hz, 1 H); 3,92 (s, 3H); 3,78-3,72 (m, 1 H); 3,10-2,88 (m, 1 H); 2,86-2,74 (td, J = 12, 4,4 Hz, 1 H); 2,62-2,53 (m, 1 H); 2,18-2,04 (m, 1 H); 1,88-1,46 (m, 14H); 1,53 (s, 3H); 1,28-1,20 (m, 4H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,96-0,86 (m, 2H); 0,78-0,67 (m, 1H); 0,54-0,47 (m, 1H).

Ejemplo **68**. Preparación de (4aR,8S,11S,12S,13R,25aS)-8-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-21,21-difluoro-17-metoxi-12-metil-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-10,13-metanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazacilonadecino-11-carboxamida



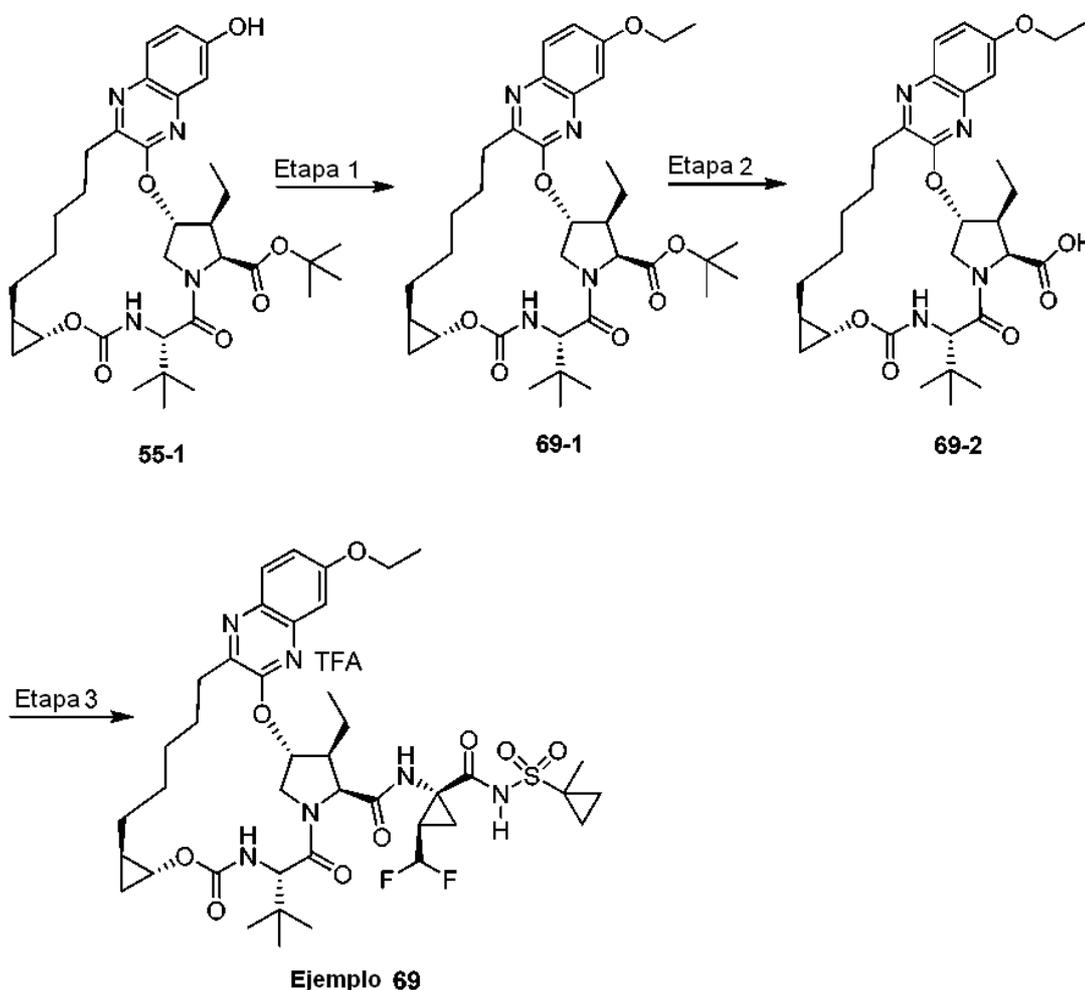
Etapa 1. Preparación de **68-1** y **68-2** (mezcla): se añadió TMSOTf (0,6 ml, 3,3 mmol) a una solución del compuesto intermedio **62-3** (424 mg, 0,606 mmol) en 7 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió una cantidad adicional de 0,2 ml de TMSOTf. Después de un total de tres horas, la mezcla de reacción se concentró para producir una mezcla de los isómeros **68-1** y **68-2**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₃F₂N₄O₇: 645,30; encontrado: 645,49.

Etapa 2. Preparación de **68-3** y **68-4** (mezcla): se añadieron HATU (209 mg, 0,550 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,25 ml, 1,43 mmol) a la mezcla de **68-1** y **68-2** de la etapa previa (176 mg, 0,273 mmol) y el compuesto intermedio **A9** (161 mg, 0,555 mmol) en 4 ml de acetonitrilo y 2 ml de DMF en atmósfera de argón. Después de una hora, se añadió una cantidad adicional de 100 mg del compuesto intermedio **A9**. Después de dos horas, la mezcla de reacción se recogió en 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con un 50 % de solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) y HPLC preparativa en fase inversa (50-100 % de acetonitrilo en agua, con tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para producir las sales del ácido trifluoroacético de una mezcla de **68-3** y **68-4**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc.

para $C_{41}H_{53}F_4N_6O_9S$: 881,35; encontrado: 881,50.

Etapa 3. Preparación del Ejemplo 68: se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10 % en peso, 2 mg, 0,0019 mmol) se añadió a una solución de la mezcla de **68-3** y **68-4** de la etapa previa (4,5 mg, 0,0045 mmol) en 1 ml de etanol. La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y la mezcla se agitó durante dos horas. La reacción se filtró sobre Celite, lavando con etanol. El filtrado se concentró al vacío para producir el Ejemplo 68. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,81 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para $C_{41}H_{55}F_4N_6O_9S$: 883,36; encontrado: 883,64. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,13 (td, J_{H-F} = 57 Hz, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,88-5,84 (m, 1 H), 4,62 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,38-4,30 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,34-2,16 (m, 2H), 1,92-1,54 (m, 6H), 1,46-1,36 (m, 3H), 1,34-1,12 (m, 8H), 1,20 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08-0,96 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 0,93-0,78 (m, 4H).

Ejemplo 69. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]ciclopropil]-14-etoxi-9-etil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **69-2**. El quinoxalinol **55-1** (54 mg, 0,086 mmol) se suspendió en ACN (2 ml) y se trató con Cs₂CO₃ (84 mg, 0,259 mmol) y bromoetano (0,032 ml, 0,432 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se filtró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar **69-2**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para $C_{36}H_{52}N_4O_7$: 652,38; encontrado: 653,41.

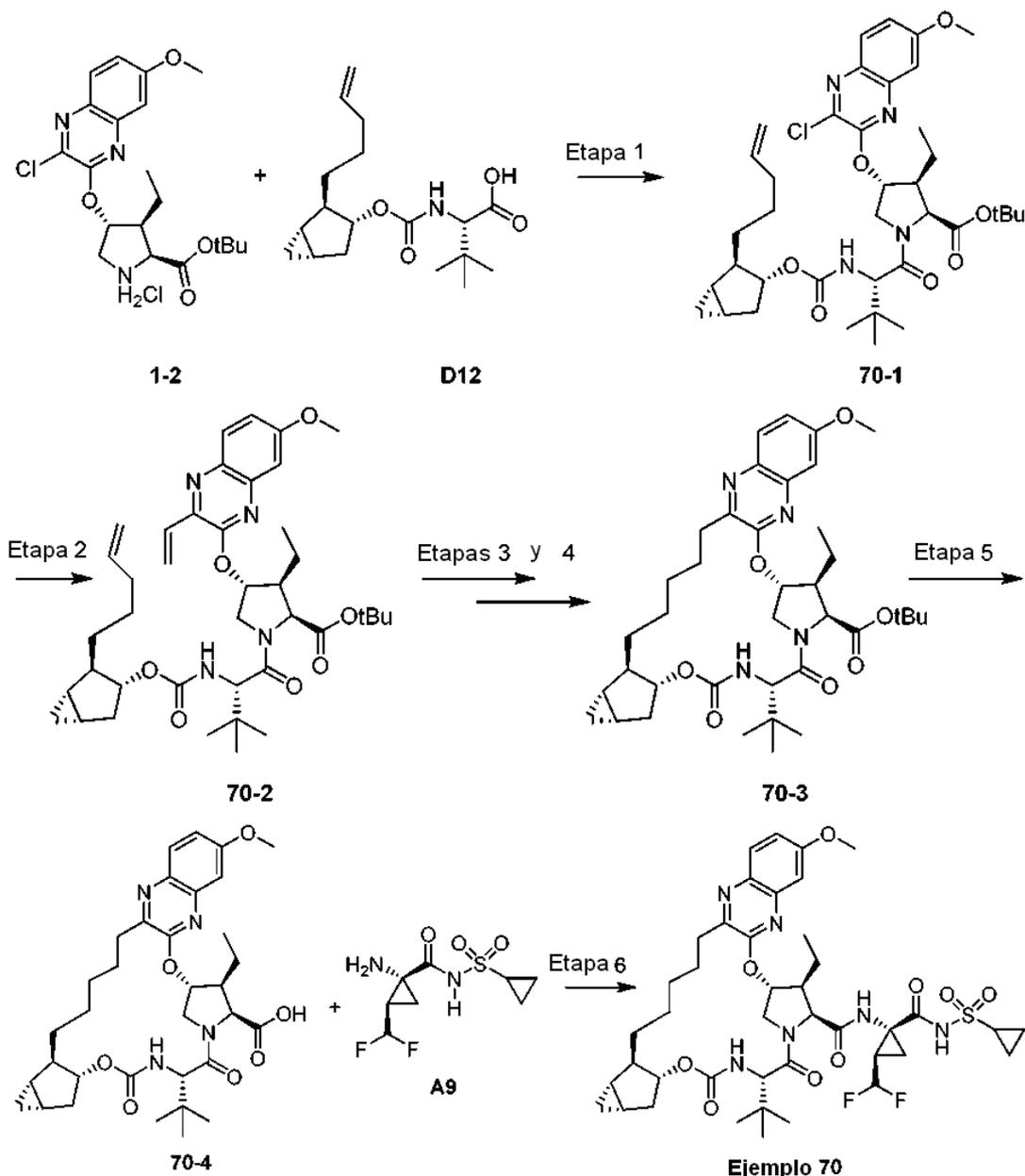
Etapa 2. Preparación de **69-3**. El compuesto intermedio **69-2** (0,086 mmol teórico) se trató con DCM (10 ml) y TMSOTf (1,0 ml) a TA. Después de 1 h, la reacción era completa determinado por LCMS. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar **69-3**, que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para $C_{32}H_{44}N_4O_7$: 596,32; encontrado: 597,38.

Etapa 3. Preparación del Ejemplo 69. El ácido carboxílico **69-3** (0,086 mmol teórico) se trató con el compuesto intermedio **A10** (40 mg, 0,130 mmol), TBTU (47 mg, 0,147 mmol), DMAP (18 mg, 0,147 mmol), DCM (3 ml) y

DIPEA (0,075 ml, 0,432 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h, a continuación se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el Ejemplo 69 en forma de una sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₆F₂N₆O₉S: 846,38; encontrado: 847,75.

5 Ejemplo 70. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-
 [(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-10-etil-15-metoxi-4,7-dioxo-
 1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-
 metanociclopropano[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]quinoxalina-9-
 carboxamida

10



15

Etapa 1. Preparación de **70-1**: A una solución de **1-2** (575 mg, 1,41 mmol), **D12** (410 mg, 1,26 mmol) y HATU (696 mg, 1,80 mmol) en DMF (12 ml) se añadió DIPEA (1,0 ml, 5,64 mmol) y la reacción se agitó a ta. Después de agitar durante 2 h, se añadió HATU (350 mg, 0,92 mmol) y DIPEA (0,5 ml, 2,8 mmol) adicionales a la reacción, y la mezcla se agitó durante 14 h. La reacción se interrumpió con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc, posteriormente se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-30 % de EtOAc/hexanos) para producir el compuesto intermedio **70-1**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₄ClN₄O₇: 713,37; encontrado: 713,95.

20

Etapa 2. Preparación de **70-2**: A una solución de **70-1** (542 mg, 0,76 mmol), TEA (0,16 ml, 1,14 mmol) y viniltrifluoroborato potásico (153 mg, 1,14 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió PdCl₂(dppf) (62 mg, 0,08 mmol). La reacción se desgasificó con N₂ durante 10 min y se calentó a 80 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc, posteriormente se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto intermedio **70-2**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₇N₄O₇: 705,42; encontrado: 705,05.

Etapa 3 y 4. Preparación de **70-3**: A una solución de **70-2** (470 mg, 0,66 mmol) en DCE (100 ml) se añadió catalizador de Zhan 1B (49 mg, 0,07 mmol) y la reacción se desgasificó durante 30 minutos con N₂. La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h, se permitió que se enfriara a ta y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto (358 mg; LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₃N₄O₇: 677,39; encontrado: 677,52) que se recogió en EtOH (6 ml) y EtOAc (2 ml) y se trató con Pd/C (10 %, 350 mg). La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se filtró sobre Celite, se lavó con EtOAc y se concentró (358 mg del compuesto intermedio **70-3**) que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,41; encontrado: 679,44.

Etapa 5. Preparación de **70-4**: A una solución de **70-3** (100 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, se basificó a pH 7 con solución sat. de NaHCO₃, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar un residuo del compuesto intermedio **70-4** que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,34; encontrado: 623,44.

Etapa 6. Preparación del Ejemplo **70**: A una solución de **70-4** (94 mg, 0,15 mmol), el compuesto intermedio **A9** (65 mg, 0,22 mmol), TBTU (87 mg, 0,27 mmol) y DMAP (27 mg, 0,22 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (Gemini, 30-85 % de ACN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para dar el Ejemplo **70** (23 mg) en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,32 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,39; encontrado: 859,54. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,09 - 5,68 (m, 2H), 5,51 (s, 1 H), 5,07 - 4,97 (m, 1 H), 4,70 - 4,55 (m, 1 H), 4,42 - 4,29 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 12,0, 4,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,93 - 2,67 (m, 1H), 2,56 (m, 1 H), 2,13 - 1,04 (m, 30H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 0,90 (m, 3H), 0,65 - 0,46 (m, 2H).

Ejemplo **71**, Preparación de (4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-17-metoxi-12-metil-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-1,3:10,13-dimetanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazacilonadecino-11-carboxamida y

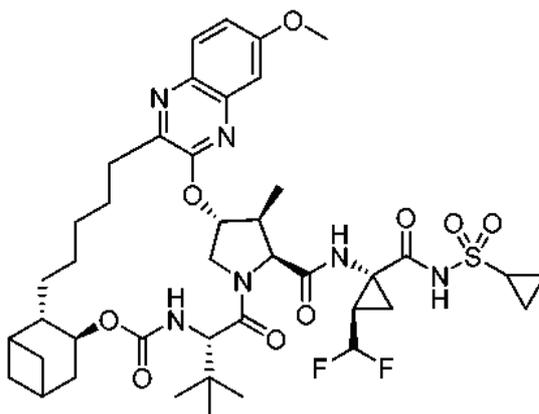
durante 10 min. A continuación se añadió catalizador de metátesis de Zhan 1B (61 mg, 0,083 mmol) como una solución en DCE (4 ml), y la solución resultante se calentó a 85 °C. Después de agitar 1,75 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró sobre gel de sílice (5 g), y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de un 10 a un 15 a un 25 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 116 mg de un producto de elución rápida y 84 mg de un producto de elución lenta.

Etapa 4-5 (diastereómero de elución rápida): el producto de elución rápida de la Etapa 3 se disolvió en EtOAc:EtOH a 1:1 (4 ml). Se añadió Pd/C (Pd al 10 % en peso, 45 mg), y el recipiente de reacción se purgó dos veces con 1 atm de H₂. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h bajo 1 atm de H₂ y a continuación se filtró a través de Celite con EtOAc para proporcionar un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y se trató con TFA (2 ml). Después de agitar 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc (15 ml) y un 15 % de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró para proporcionar **71-1**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; encontrado: 623,2.

Etapa 4-5 (diastereómero de elución lenta): el producto de elución lenta de la Etapa 3 se disolvió en EtOAc (1 ml) y EtOH (7 ml). Se añadió Pd/C (Pd al 10 % en peso, 85 mg), y el recipiente de reacción se purgó dos veces con 1 atm de H₂. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h bajo 1 atm de H₂ y a continuación se filtró a través de Celite con EtOAc para proporcionar un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y se trató con TFA (2 ml). Después de agitar 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc (15 ml) y un 15 % de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró para proporcionar **71-2**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; encontrado: 623,2.

Etapa 6: Preparación del Ejemplo 71: A una suspensión del ácido **71-1** (49 mg, 0,079 mmol) y el clorhidrato de amina **A9** (41 mg, 0,14 mmol) en MeCN (1 ml) se añadió DIPEA (100 µl, 0,57 mmol). HATU (45 mg, 0,12 mmol) se añadió a la solución resultante, y la reacción se agitó a ta durante 14,5 h. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), HCl acuoso 0,2 M (10 ml) y solución salina saturada (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se concentró sobre 2 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 4 % a un 45 % de acetona en hexanos) proporcionó un residuo amorfo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo 71. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; encontrado: 859,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 5,97 (td, J = 55,5, 6,9 Hz, 1H), 5,59 - 5,45 (m, 2H), 4,96 (dd, J = 14,4, 6,2 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 4,13 (dt, J = 12,0, 7,7 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,99 - 2,63 (m, 4H), 2,40 - 2,23 (m, 2H), 2,15 - 0,83 (m, 34H).

Ejemplo 72. Preparación de (4aS,8S,11S,12S,13R,25aS)-8-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-(difluorometil)ciclopropil]-17-metoxi-12-metil-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahidro-1H,11H-1,3:10,13-dimetanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiaziclononadecino-11-carboxamida

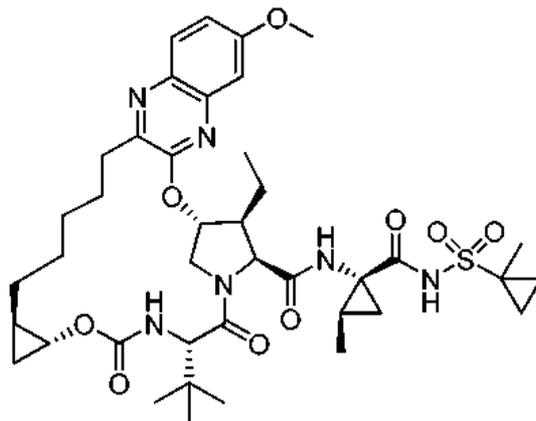


Ejemplo 72

Etapa 1: Preparación del Ejemplo 72: A una suspensión del ácido **71-2** (49 mg, 0,079 mmol) y el clorhidrato de amina **A9** (38 mg, 0,13 mmol) en MeCN (1 ml) se añadió DIPEA (100 µl, 0,57 mmol). Se añadió HATU (41 mg, 0,11 mmol) a la solución resultante, y la reacción se agitó a ta durante 14,5 h. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), HCl acuoso 0,2 M (10 ml) y solución salina saturada (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. Este residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se concentró sobre 2 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (de un 4 % a un 45 % de acetona en hexanos)

proporcionó un residuo amorfo que se liofilizó a partir de agua y MeCN para proporcionar el Ejemplo 72. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; encontrado: 859,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 5,98 - 5,88 (m, 1 H), 5,69 (td, J = 55,4, 6,9 Hz, 1 H), 4,81 - 4,69 (m, 1H), 4,68 - 4,56 (m, 2H), 4,33 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,35 (dd, J = 9,7, 7,0 Hz, 1 H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 1 H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,17 - 0,71 (m, 34H).

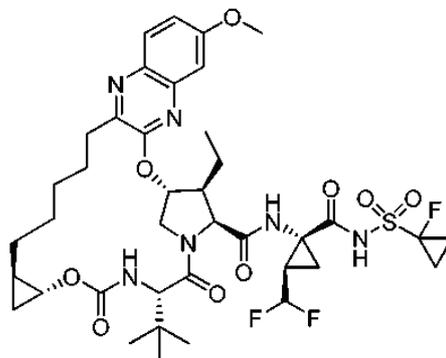
Ejemplo 73. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-9-etil-14-metoxi-N-[(1R,2R)-2-metil-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Ejemplo 73

El Ejemplo 73 se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 sustituyendo el compuesto intermedio A11 por el compuesto intermedio A10 en la Etapa 8. La sal de TFA del Ejemplo 73 se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,72 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₇N₆O₉S: 797,98; encontrado: 797,54. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1 H); 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 7,22 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H); 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 5,87 (d, J = 3,2 Hz, 1 H); 4,57 (d, J = 7,2 Hz, 1 H); 4,39 (s, 1 H); 4,37 (d, J = 10 Hz, 1H); 4,15 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 3,10-2,88 (m, 1 H); 2,80 (td, J = 12,4, 4 Hz, 1 H); 2,58 (m, 1 H); 1,89-1,66 (m, 3H); 1,66-1,38 (m, 11H); 1,52 (s, 3H); 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,16 (d, J = 6 Hz, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,84 (m, 4H); 0,78-0,66 (m, 1 H); 0,55-0,20 (m, 1 H).

Ejemplo 74. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-fluorociclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



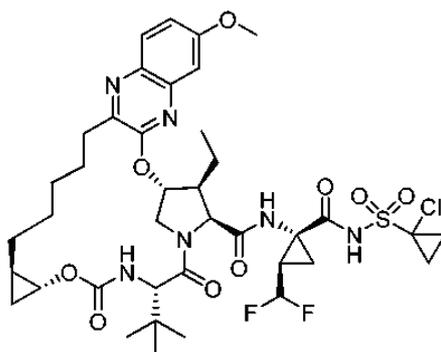
Ejemplo 74

El Ejemplo 74 se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 sustituyendo el compuesto intermedio A12 por el compuesto intermedio A10 en la Etapa 8. La sal de TFA del Ejemplo 74 se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,81 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₂F₃N₆O₉S: 837,35; encontrado: 837,54. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1 H); 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 7,22 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H); 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1 H);

5,89 (d, J = 3,6 Hz, 1 H); 5,82 (td, $J_{H-F} = 56$ Hz, J = 6,4 Hz, 1 H); 4,56, (d, J = 7,2 Hz, 1 H); 4,39 (s, 1 H); 4,38 (d, J = 12 Hz, 1 H); 4,16 (dd, J = 12, 7,2 Hz, 1 H); 3,92 (s, 3H); 3,78-3,72 (m, 1 H); 3,10-2,89 (m, 1 H); 2,80 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H); 2,63-2,54 (m, 1 H); 2,02 (m, 2H); 1,95-1,66 (m, 3H); 1,66-1,36 (m, 9H); 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,14-1,04 (m, 2H); 1,09 (s, 9H); 1,04-0,92 (m, 2H); 0,78-0,68 (m, 1H); 0,57-0,46 (m, 1H).

5 Ejemplo 75. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-1-[(1-clorociclopropil)sulfonil]carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

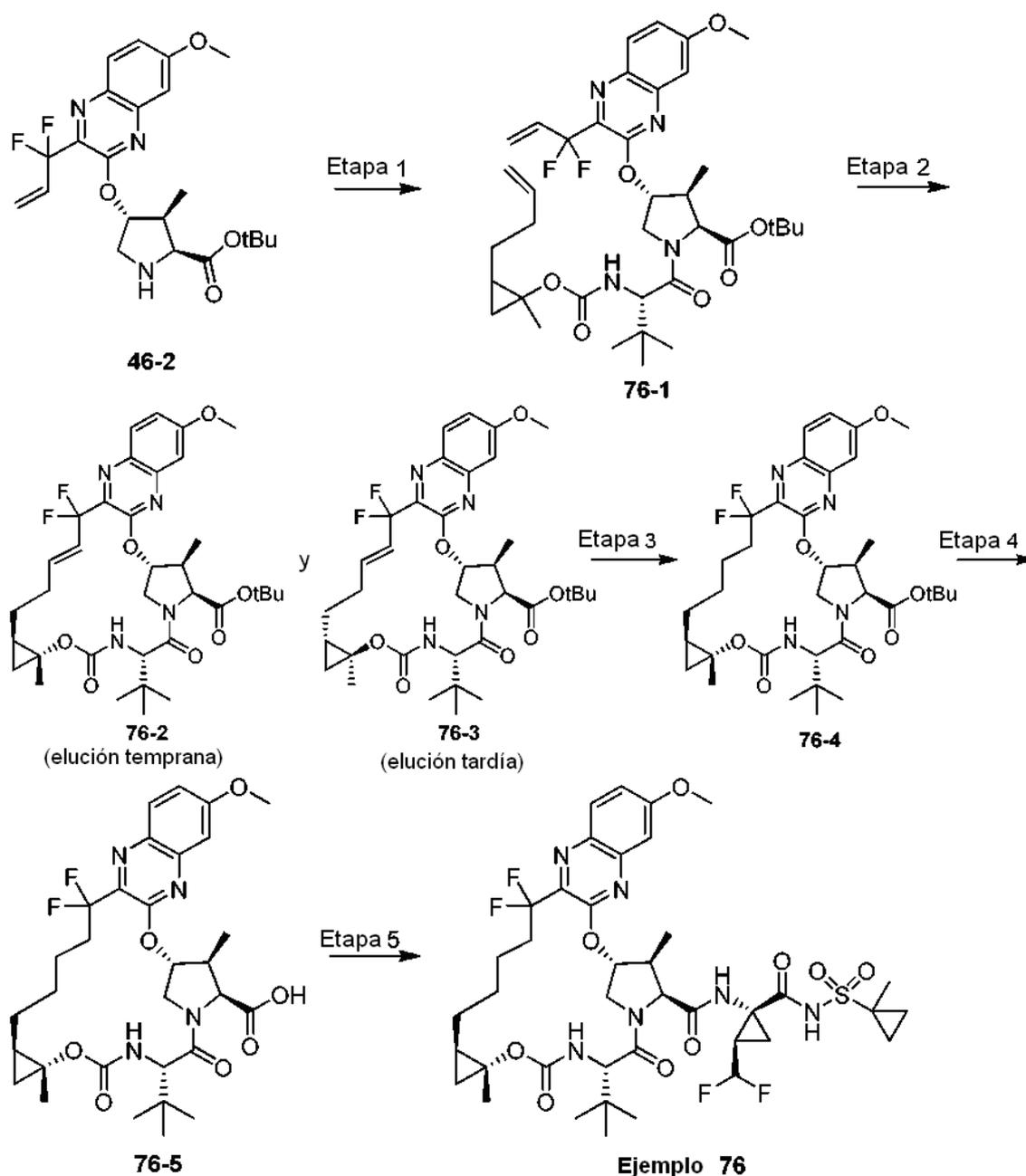
10



Ejemplo 75

15 El Ejemplo 75 se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 sustituyendo el compuesto intermedio A13 por el compuesto intermedio A10 en la Etapa 8. La sal de TFA del Ejemplo 75 se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,89 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₂ClF₂N₆O₉S: 853,32; encontrado: 853,94. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1 H); 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 7,22 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H); 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 5,88 (d, J = 3,2 Hz, 1 H); 5,84 (td, $J_{H-F} = 55,6$ Hz, J = 6,8 Hz, 1 H); 4,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,39 (s, 1H); 4,38 (d, J = 12 Hz, 1H); 4,16 (dd, J = 12,7,2 Hz, 1 H); 3,92 (s, 3H); 3,77-3,73 (m, 1 H); 3,00-2,88 (m, 1 H); 2,86-2,75 (m, 1 H); 2,64-2,54 (m, 1 H); 2,10-1,90 (m, 4H); 1,90-1,37 (m, 12H); 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 20 0,78-0,64 (m, 1 H); 0,56-0,45 (m, 1 H).

25 Ejemplo 76. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-1a,9-dimetil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b] quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **76-1**: se añadieron HATU (502 mg, 1,32 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,70 ml, 4,02 mmol) a una mezcla de **46-2** (434 mg, 0,998 mmol) y el compuesto intermedio **D17** (350 mg, 1,24 mmol) en 16 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **76-1**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,36; encontrado: 701,57.

Etapa 2. Preparación de **76-2** y **76-3**: una mezcla diastereomérica de **76-1** (550 mg, 0,786 mmol) y catalizador de Zhan 1B (69 mg, 0,094 mmol, Strem) en 157 ml de DCE se desoxigenó bajo una atmósfera de argón durante 25 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos. Se añadió una cantidad adicional de 35 mg de catalizador de Zhan 1B y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-35 % de acetato de etilo en hexanos) para producir los diastereómeros individuales **76-2** (componente de elución temprana) en forma de una película sólida de color blanco y **76-3** (componente de elución tardía) en forma de una película sólida de color marrón. Componente de elución temprana **76-2**: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₇F₂N₄O₇: 673,33; encontrado: 673,45. Componente de elución tardía **76-3**: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₇F₂N₄O₇: 673,33; encontrado: 673,47.

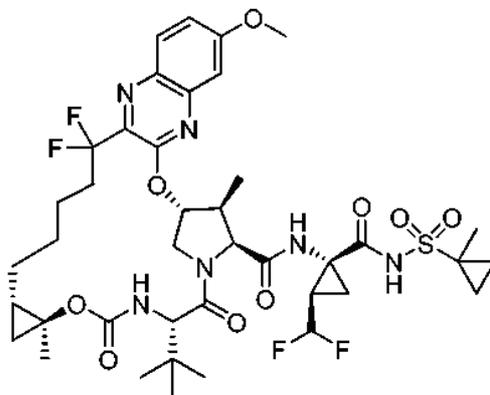
Etapa 3. Preparación de **76-4**: se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10 % en peso, 51 mg, 0,048 mmol) a una

solución de **76-2** (175 mg, 0,260 mmol) en 9 ml de etanol. La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío para producir **76-4**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₉F₂N₄O₇: 675,35; encontrado: 675,53.

5 Etapa 4. Preparación de **76-5**: se añadió TFA (1,2 ml, 15,6 mmol) lentamente a una solución de **76-4** (155 mg, 0,230 mmol) en 3,4 ml de diclorometano. Después de 4 horas, la mezcla se concentró a presión reducida casi hasta sequedad. El residuo resultante se recogió en 25 ml de acetato de etilo, se lavó con 15 ml de agua, 15 ml de NaHCO₃ sat. (ac.), y se separó. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 30 ml de solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir **76-5**, que se usó en la siguiente etapa simplificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+ H]⁺ calc. para C₃₁H₄₁F₂N₄O₇: 619,29; encontrado: 619,44.

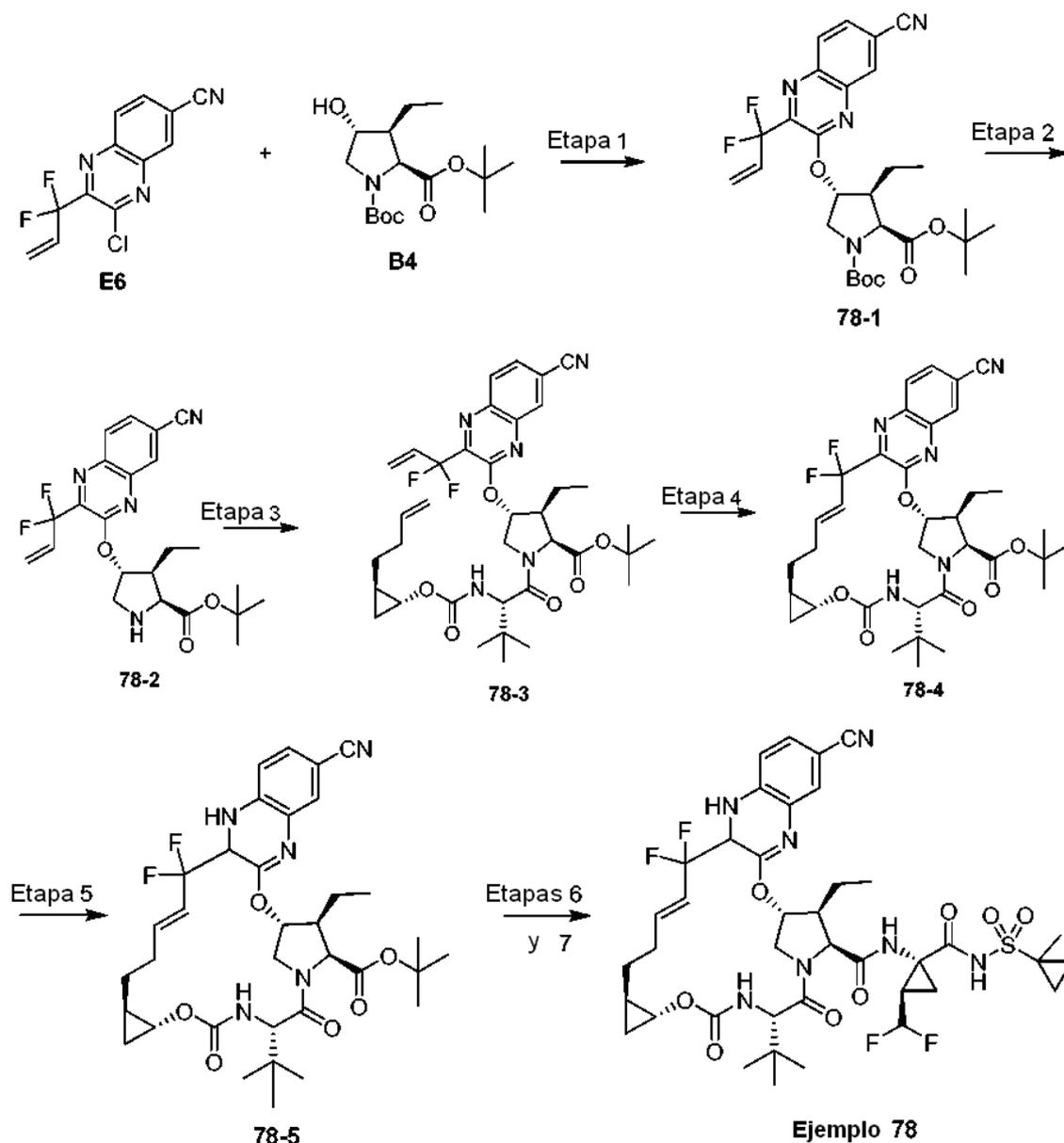
10 Etapa 5. Preparación del Ejemplo **76**: se añadieron HATU (160 mg, 0,421 mmol) y DIPEA (0,20 ml, 1,15 mmol) a una mezcla de **76-5** (140 mg, 0,226 mmol) y el compuesto intermedio **A10** (139 mg, 0,457 mmol) en 7,5 ml de MeCN en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se recogió en 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de HCl acuoso 1 N. Las fases se separaron la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-45 % de acetato de etilo en hexanos) y HPLC preparativa en fase inversa (50-100 % de acetonitrilo en agua, con tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para producir la sal del ácido trifluoroacético del Ejemplo **76** (Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,80 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,35; encontrado: 869,59. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 9,19 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,78 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,76-5,74 (m, 1 H), 4,56 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,27-4,19 (m, 1 H), 4,22 (s, 1 H), 3,97 (s, 3H), 2,76-2,70 (m, 1 H), 2,62-2,43 (m, 1 H), 2,14-1,94 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 1 H), 1,80-1,62 (m, 3H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,41-1,36 (m, 1 H), 1,27-1,18 (m, 1 H), 1,11 (s, 9H), 1,09-1,04 (m, 5H), 1,03-0,94 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 3H), 0,17-0,12 (m, 1 H).

30 Ejemplo **77**. Preparación de (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-1a,9-dimetil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

Ejemplo **77**

35 El Ejemplo **77** se preparó de una manera similar al Ejemplo **76**, sustituyendo el compuesto de elución tardía **76-3** por el compuesto de elución temprana **76-2** en la etapa 3. A continuación se aisló el Ejemplo **76**. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,46 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,35; encontrado: 869,53. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,58-6,54 (m, 1 H), 5,75 (td, J_{H-F} = 55 Hz, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,54-5,50 (m, 1 H), 4,65 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,46 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 4,26-4,18 (m, 1 H), 3,97 (s, 3H), 2,92-2,71 (m, 1 H), 2,50-1,94 (m, 6H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,47 (m, 1 H), 1,46-1,38 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,17-1,01 (m, 3H), 1,09 (s, 9H), 0,94-0,82 (m, 4H), 0,17-0,12 (m, 1 H).

45 Ejemplo **78**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-terc-butil-14-ciano-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,17,17a,18,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



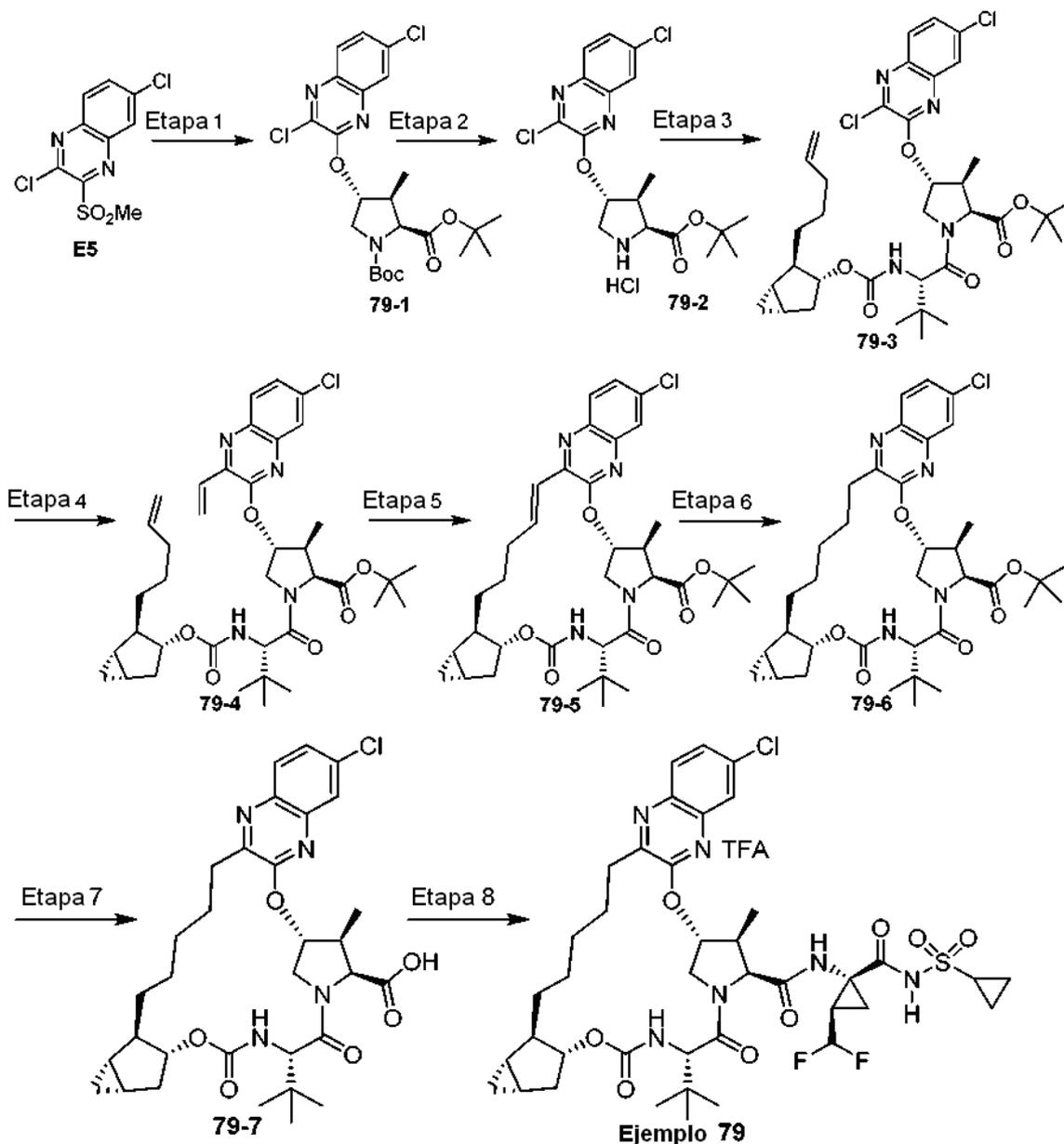
Etapas 1-4. El compuesto intermedio **78-4** se preparó de manera similar al compuesto intermedio **17-4**, usando **E6** en lugar de **E3**.

5 Etapa 5: A una solución de **78-4** (90 mg, 0,135 mmol) en EtOH (0,7 ml) se añadió NaBH₄ (21 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se concentró para dar el compuesto intermedio **78-5**, que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₅F₂N₅O₆: 669,76; encontrado: 669,73.

10 Etapas 6 y 7: Preparación del Ejemplo **78**: A una solución de **78-5** (35 mg, 0,31 mmol) en DCM (0,4 ml), se añadió TFA (0,2 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar un residuo se usó posteriormente sin purificación adicional. A una suspensión de este residuo (33 mg, 0,05 mmol) y el compuesto intermedio **A10** (27 mg, 0,1 mmol) en DCM (0,3 ml) se añadió TBTU (26 mg, 0,08 mmol) y DIPEA (35 µl, 0,2 mmol) a ta. Después de 1 h, la solución se purificó directamente por HPLC en fase inversa (columna Gemini 5u C18 110A, 50-100 % de ACN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar la sal de TFA del Ejemplo **78**. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 7,994 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₄₉F₄N₇O₈S: 863,92; encontrado: 864,20. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,35 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,01-5,82 (m, 2H), 5,41 (m, 2H), 4,57 - 4,07 (m, 5H), 3,52 (m, 1H), 2,55-2,28 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,69 - 1,37 (m, 9H), 1,33 (m, 2H), 1,06-0,87 (m, 16H), 0,70 (m, 2H), 0,49 (m, 1H).

20 Ejemplo **79**. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terc-butil-15-cloro-N-[(1R,2R)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoi]-2-(difluorometil)ciclopropil]-10-metil-4,7-dioxo-

1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-9-carboxamida



5

Etapa 1. Preparación de **79-1**. La sulfonil quinoxalina **E5** (920 mg, 3,32 mmol) se suspendió en MeCN (17 ml), y a continuación se trató con el compuesto intermedio **B1** (1,00 g, 3,32 mmol) y Cs_2CO_3 . Después de 17 h, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de un 10 % a un 30 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el éter **79-1**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-Boc+2H]⁺ calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 398,10; encontrado: 398,12.

10

Etapa 2. Preparación de **79-2**. El carbamato de *tert*-butilo **79-1** (513 mg, 1,03 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con HCl (4,0 ml en dioxano, 5 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h, a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el clorhidrato de amina **79-2**, que se usó sin purificación. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 398,10; encontrado: 398,16.

15

Etapa 3. Preparación de **79-3**. El clorhidrato de amina **79-2** (1,03 mmol teórico) y el compuesto intermedio **D12** (336 mg, 1,04 mmol) se combinaron y se trataron con BEP (285 mg, 1,04 mmol), EtOAc (9 ml), NMP (1 ml) y DIPEA (0,90 ml, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas, a continuación se enfrió a TA. Después de un periodo adicional de 15 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y solución salina saturada, a continuación se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

20

(de un 10 % a un 25 % de EtOAc/Hex) para proporcionar la amida **79-3**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₄₉Cl₂N₄O₆: 703,30; encontrado: 703,91.

Etapa 4. Preparación de **79-4**. La cloro quinoxalina **79-3** (541 mg, 0,769 mmol) se trató con viniltrifluoroborato potásico (154 mg, 1,15 mmol), aducto de Pd(dppf)Cl₂ y diclorometano (63 mg, 0,077 mmol), EtOH (8 ml) y trietilamina (0,16 ml, 1,15 mmol). La mezcla agitada se calentó a reflujo durante 1 h, a continuación se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina saturada, a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de un 10 % a un 30 % de EtOAc/Hex) para proporcionar la vinil quinoxalina **79-4**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₂CIN₄O₆: 695,36; encontrado: 695,10.

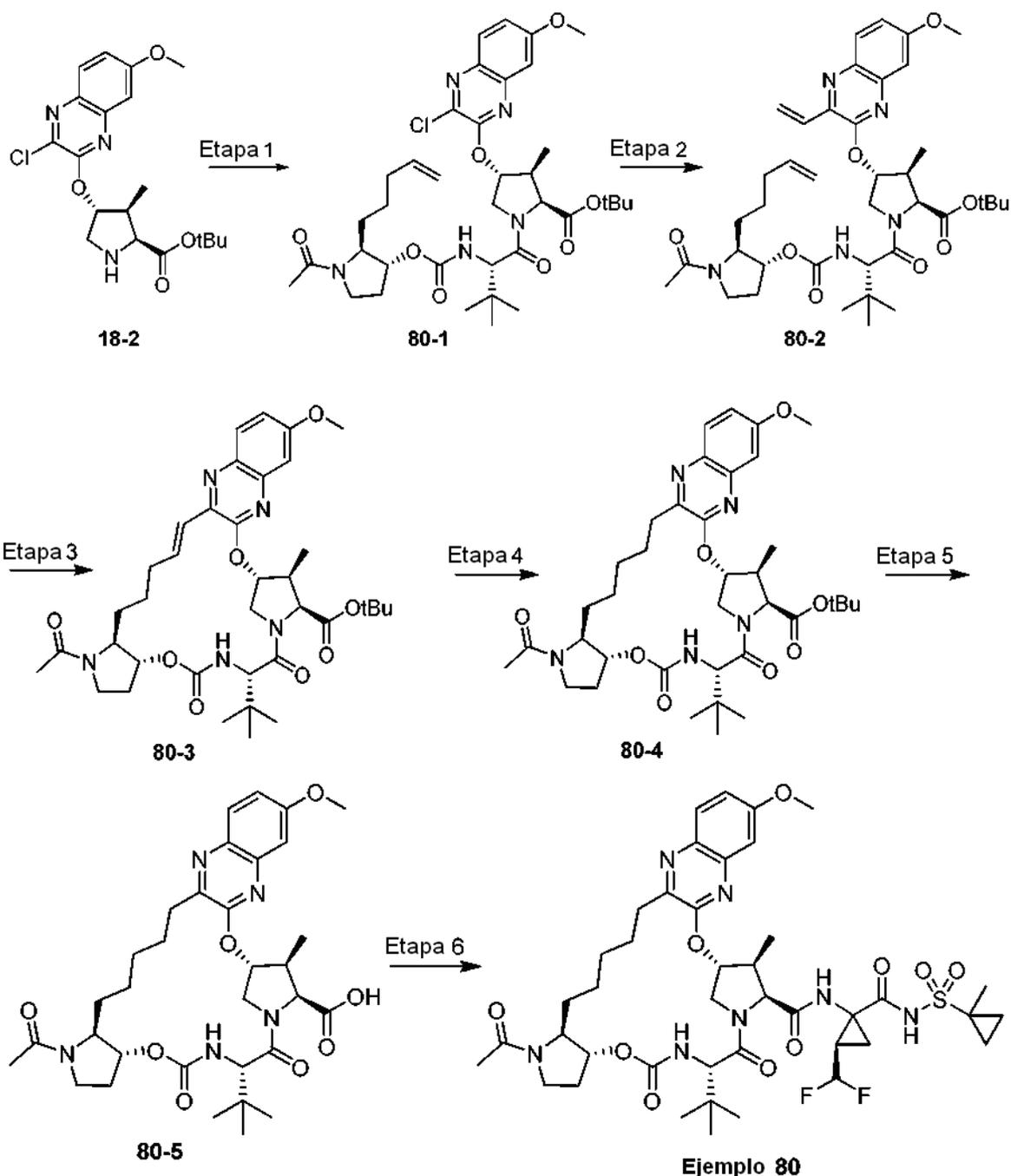
Etapa 5. Preparación de **79-5**. La vinil quinoxalina **79-4** (390 mg, 0,561 mmol) se trató con DCE (112 ml) y catalizador de Zhan-B (38 mg, 0,0561 mmol). La mezcla agitada se desgasificó con burbujeo de N₂ durante 25 min, a continuación se calentó a reflujo en una atmósfera de Ar. Después de 1,5 h, la mezcla se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de un 10 % a un 30 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el macrociclo **79-5**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₄₈CIN₄O₆: 667,33; encontrado: 667,86.

Etapa 6. Preparación de **79-6**. El macrociclo **79-5** (198 mg, 0,297 mmol) se trató con EtOAc (100 ml) y un 5 % de Rh/alúmina (100 mg). El gas H₂ se burbujeó a través de la solución durante 1 min y la mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de H₂. Después de 45 min, se añadió más Rh/alúmina al 5 % (200 mg). De nuevo, el gas H₂ se burbujeó a través de la solución durante 1 min y la mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de H₂. Después de otra 1 h, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida. El material (**79-6**) se usó sin purificación. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₀CIN₄O₆: 669,34; encontrado: 669,63.

Etapa 7. Preparación de **79-7**. El macrociclo **79-6** (0,297 mmol teórico) se trató con DCM (10 ml) y TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en EtOAc y la solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y ácido cítrico 1 M. se añadió solución salina saturada después de lava del ácido cítrico para separar la emulsión que se había formado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de EtOAc) para proporcionar el **79-7** impuro que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₄₂CIN₄O₆: 613,28; encontrado: 613,22.

Etapa 8. Preparación del Ejemplo **79**. El ácido carboxílico **79-7** (0,264 mmol teórico) se trató con el compuesto intermedio **A9** (156 mg, 0,537 mmol), TBTU (170 mg, 0,528 mmol), DMAP (65 mg, 0,528 mmol), DCM (2 ml) y DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 19 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el Ejemplo **79** en forma de una sal de TFA. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₂ClF₂N₆O₈S: 849,32; encontrado: 849,16. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,17 (s, 1 H), 7,86 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 5,84 (td, J = 55,7, 6,7 Hz, 1 H), 5,62 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 4,98 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 4,53 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 4,42 - 4,26 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 12,0, 3,9 Hz, 1 H), 3,34 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 2,99 (tt, J = 8,2, 4,8 Hz, 2H), 2,78 (ddt, J = 21,6, 14,2, 5,7 Hz, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 1 H), 2,08 - 1,16 (m, 19H), 1,16 - 0,96 (m, 17H), 0,58 (dd, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 0,55 - 0,44 (m, 1 H).

Ejemplo **80**. Preparación de (3aR,7S,10S,11S,12R)-1-acetil-7-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-16-metoxi-11-metil-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahidro-10h-9,12-metanopirrolol[2',3':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **80-1**: la amina **18-2** (195 mg, 0,495 mmol) y el compuesto intermedio **D18** (192,8 mg, 0,544 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml). Se añadió DIPEA (430 μ l, 2,48 mmol) seguido de HATU (207 mg, 0,544 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **80-1** (proporción diastereomérica de 2:1 que favorece el producto deseado). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₃ClN₅O₈: 730,3; encontrado: 730,48.

Etapa 2. Preparación de **80-2**: Una mezcla heterogénea agitada de **80-1** (314 mg, 0,431 mmol), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (35,2 mg, 0,043 mmol) y viniltrifluorborato potásico (86,6 mg, 0,646 mmol) en EtOH (2,2 ml) se roció con argón durante 15 min. Se añadió trietilamina (320 μ l, 2,3 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de 40 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno (5 ml). La mezcla resultante se concentró y el residuo en bruto se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **80-2** (proporción diastereomérica de 2:1 que favorece el producto deseado). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₆N₅O₈: 722,4; encontrado: 722,54.

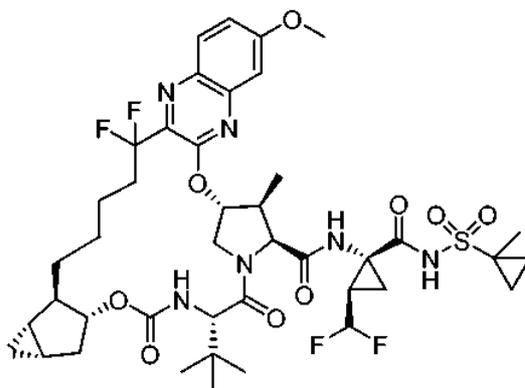
Etapa 3. Preparación de **80-3**: **80-2** (228 mg, 0,320 mmol) se disolvió en DCE (64 ml) y la solución se roció con Ar durante 15 min. Se añadió catalizador de Zhan 1B (23 mg, 0,032 mmol) y la solución resultante se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de Ar. Después de 45 min, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se concentró al vacío y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **80-3** (proporción diastereomérica de 5:2 que favorece el producto deseado). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₂N₅O₈: 694,37; encontrado: 694,53.

Etapa 4: Preparación de **80-4**: la olefina **80-3** (164 mg, 0,237 mmol) se disolvió en etanol (1,19 ml) y el recipiente de reacción se purgó con Ar. Se añadió Pd/C (Pd al 10 % en peso, 25 mg) en una sola porción y el recipiente de reacción se purgó tres veces con H₂. La reacción se agitó a ta bajó 1 atm de H₂ durante 2 h y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite y se concentró para proporcionar un residuo en bruto de **80-4** (proporción diastereomérica de 5:2 que favorece el producto deseado) que se usó sin purificación adicional (LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₄N₅O₈: 696,39; encontrado: 696,56).

Etapa 5. Preparación de **80-5**: A una solución de **80-4** (164 mg, 240 μmol) en DCM (1,2 ml) se añadió TFA (0,45 ml) a ta. Después de 7 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (40 ml). A continuación, la fase acuosa se acidificó lentamente a pH = 3 con ácido clorhídrico concentrado, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se secó de forma azeotrópica con tolueno (3 x 5 ml) para proporcionar **80-5** (proporción diastereomérica de 5:2 que favorece el producto deseado) que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₆N₅O₈: 640,33; encontrado: 640,48.

Etapa 6. Preparación del Ejemplo **80**: A una solución de **80-5** (140 mg, 219 μmol) y el compuesto intermedio **A10** (133 mg, 438 μmol) en MeCN (1,1 ml) se añadió HATU (169 mg, 438 μmol) seguido de DIPEA (190 μl, 1,09 mmol) a ta bajo una atmósfera de argón. Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini 5u C18 110Å, 5-100 % de MeCN/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el Ejemplo **80** (proporción diastereomérica de 5:2 que favorece el producto deseado) en forma de una sal sólida de TFA de color amarillo claro. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 7,91 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₈F₂N₇O₁₀S: 890,39; encontrado: 890,64. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, diastereómero secundario indicado por *) δ 9,18 (s, 1 H), 9,14 (s, 1H*), 7,78 (d a, J = 9,0 Hz, 1H, 1H*), 7,21 (d a, J = 9,0 Hz, 1H, 1H*), 7,18 (s a, 1H, 1H*), 5,80 (td a, J_{H-F} = 55,8 Hz, J = 6,8 Hz, 1H, 1H*), 5,64 (s a, 1H, 1H*), 5,23 (d, J = 4,7 Hz, 1H*), 5,15 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H, 1H*), 4,46 (d, J = 12,1 Hz, 1H*), 4,41 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,30 - 4,22 (m, 1H, 1H*), 4,22 - 4,07 (m, 1H, 1H*), 4,02 - 3,79 (m, 1H, 1H*) 3,92 (s a, 3H, 3H*), 3,73 - 3,52 (m, 2H, 2H*), 3,05 - 2,68 (m, 3H, 3H*), 2,40 - 2,21 (m, 1H, 1H*), 2,13 - 1,94 (m, 4H, 4H*), 1,83 (s, 2H, 2H*), 1,75 - 1,20 (m, 12H, 12H*), 1,12 (s, 9H*), 1,1 0 (s, 9H), 1,06 (d a, J = 7,3 Hz, 3H, 3H*), 0,92 - 0,85 (m, 4H, 4H*).

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

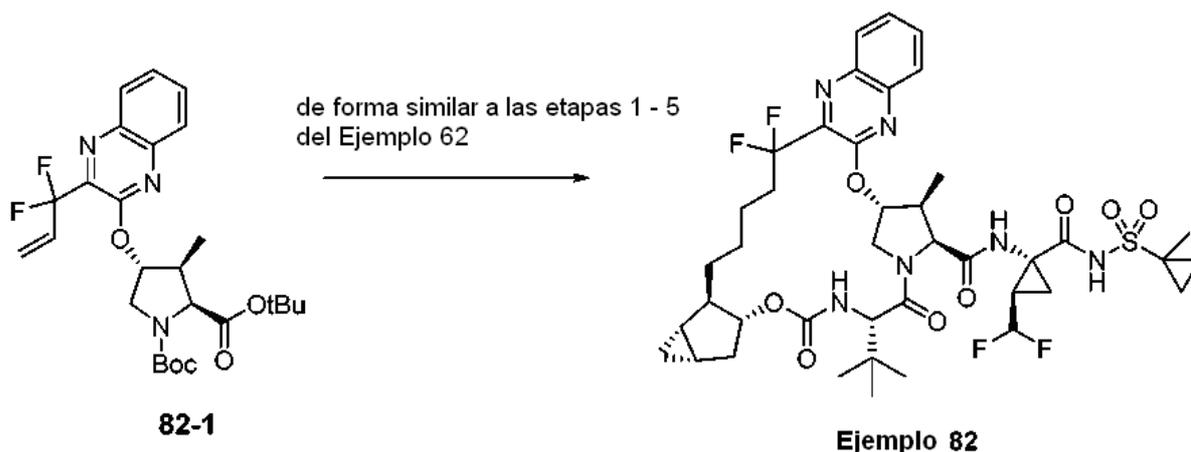
Ejemplo **81**

El Ejemplo **81** se preparó de una manera similar al Ejemplo **62**, sustituyendo el compuesto intermedio **A10** por el compuesto intermedio **A9** en la Etapa 5. El Ejemplo **81** se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,36 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₅F₄N₆O₉S: 895,36; encontrado: 895,59. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,80 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,73 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 6,8 Hz, 1

H), 4,32 (s, 1 H), 4,22-4,16 (dd, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 3,97 (s, 3H), 2,79-2,71 (m, 1 H), 2,61-2,52 (m, 1 H), 2,26-2,16 (m, 1 H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,82-1,64 (m, 3H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,53-1,46 (m, 1 H), 1,52 (s, 3H), 1,44-1,26 (m, 5H), 1,08 (s, 9H), 1,07-0,98 (m, 4H), 0,94-0,84 (m, 3H), 0,60-0,48 (m, 2H).

- 5 Ejemplo 82. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-19,19-difluoro-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropano[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-9-carboxamida

10



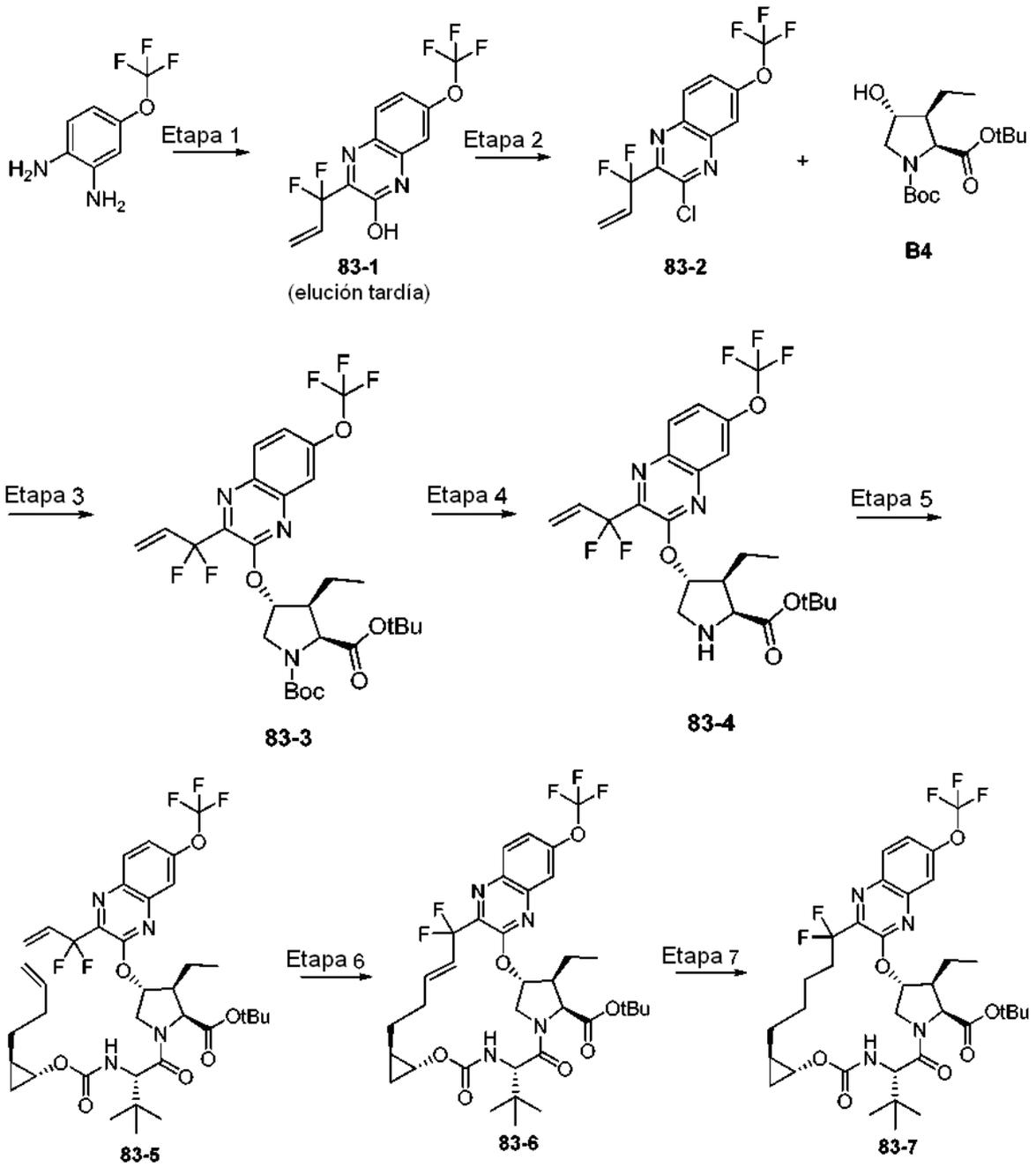
El compuesto intermedio **82-1** se preparó de una manera similar al compuesto intermedio **46-2**, sustituyendo el compuesto intermedio **E3** por el **E4** en la Etapa 1. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₄F₂N₃O₅: 506,25; encontrado: 506,59.

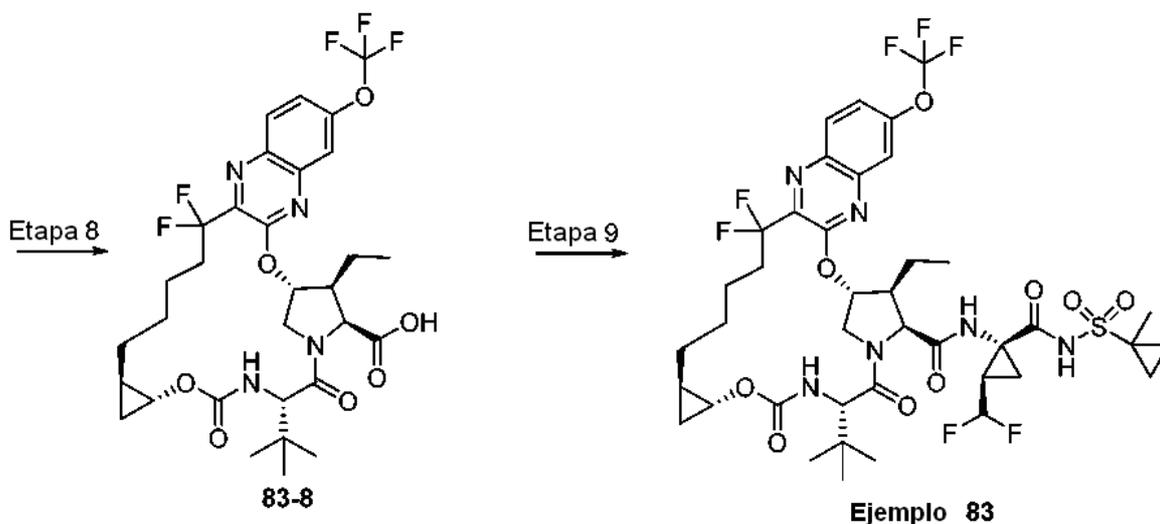
15

El Ejemplo **82** se preparó de una manera similar al Ejemplo **62**, sustituyendo el compuesto intermedio **82-1** por el compuesto intermedio **46-2** en la Etapa 1. El Ejemplo **82** se aisló. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₂F₄N₆O₈S: 864,35; encontrado: 865,43. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,82 (s, 1 H), 7,89 - 7,72 (m, 2H), 7,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,12 - 5,65 (m, 2H), 5,34 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,45 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 4,13 (dd, $J = 11,9, 3,9$ Hz, 1 H), 2,77 - 2,64 (m, 2H), 2,27 - 2,12 (m, 1 H), 2,13 - 1,86 (m, 4H), 1,82 - 1,19 (m, 15H), 1,18 - 0,98 (m, 13H), 0,89 - 0,77 (m, 2H), 0,53 (dd, $J = 13,3, 8,1$ Hz, 1 H), 0,43 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H).

20

- 25 Ejemplo 83. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-14-(trifluorometoxi)-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropano[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida





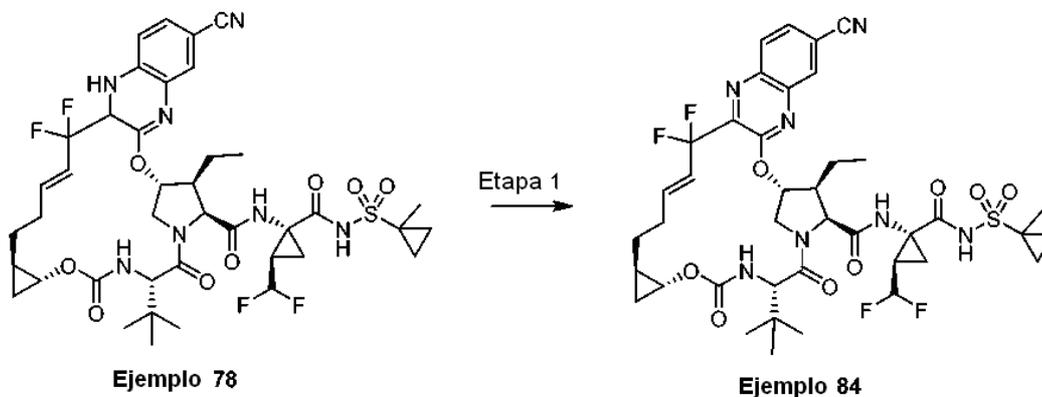
- Etapa 1. Preparación de **83-1**: se añadió HATU (3,06 g, 8,05 mmol) lentamente a una solución de ácido 3,3-difluoro-2-oxopent-4-enoico (1,03 g, 6,86 mmol) en 10 ml de DMF. A continuación se añadió una mezcla de 4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina (1,29 g, 6,71 mmol) y DIPEA (1,4 ml, 8,05 mmol) en 12 ml de DMF. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en 175 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con un 50 % de solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto intermedio **83-1**, el producto de elución tardía. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₂H₈F₅N₂O₂: 307,04; encontrado: 307,29.
- Etapa 2. Preparación de **83-2**: Una solución de **83-1** (924 mg, 3,01 mmol) en 2 ml de DMF se trató con POCl₃ (0,56 ml, 6,04 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de EtOAc y se añadió lentamente a 20 ml de agua con agitación vigorosa. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron posteriormente con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto intermedio **83-2**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₂H₇ClF₅N₂O: 324,01; encontrado: 324,13.
- Etapa 3. Preparación de **83-3**: Cs₂CO₃ (606 mg, 1,86 mmol) se añadió a una mezcla del compuesto intermedio **83-2** (460 mg, 1,54 mmol) y el compuesto intermedio **B4** (564 mg, 1,79 mmol) en 12 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 90 ml de solución salina saturada al 50 %, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para dar **83-3**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₅F₅N₃O₆: 604,24; encontrado: 604,20.
- Etapa 4. Preparación de **83-4**: el éter de quinoxalina **83-3** (290 mg, 0,647 mmol) se disolvió en 4,1 ml de acetato de terc-butilo y 1,1 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadió MeSO₃H (0,25 ml, 3,88 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a una mezcla agitada de EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar la amina **83-4**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₇F₅N₃O₄: 504,18; encontrado: 504,31.
- Etapa 5. Preparación de **83-5**: se añadieron HATU (260 mg, 0,684 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,40 ml, 2,30 mmol) a una mezcla de **83-4** (258 mg, 0,512 mmol) y el compuesto intermedio **D11** (177 mg, 0,657 mmol) en 7 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **83-5**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₄₈F₅N₄O₇: 755,34; encontrado: 755,49.
- Etapa 6. Preparación de **83-6**: Una mezcla de **83-5** (215 mg, 0,285 mmol) y catalizador de Zhan 1 B (29 mg, 0,040 mmol, Strem) en 60 ml de DCE se desoxigenó con argón durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-40 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **83-6**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₄F₅N₄O₇: 727,31; encontrado: 727,43.
- Etapa 7. Preparación de **83-7**: se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10 % en peso, 40 mg, 0,038 mmol) a una solución de **83-6** (129 mg, 0,178 mmol) en 9 ml de etanol. La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y la

reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío para producir un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **83-7**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₆F₅N₄O₇: 729,32; encontrado: 729,45.

5 Etapa 8. Preparación de **83-8**: se añadió TFA (0,62 ml, 8,09 mmol) lentamente a una solución de **83-7** (79 mg, 0,109 mmol) en 1,8 ml de diclorometano. Después de 4 horas, la mezcla se concentró a presión reducida casi hasta sequedad. Expresivo resultante se recogió en 10 ml de acetato de etilo, se lavó con 8 ml de agua, 8 ml de NaHCO₃ sat. (ac.), y se separó. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir **83-8**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₃₈F₅N₄O₇: 673,26; encontrado: 673,10.

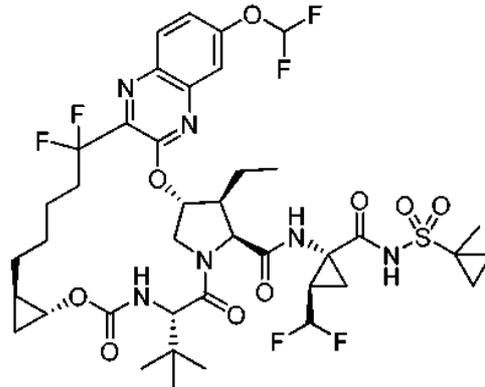
10 Etapa 9. Preparación del Ejemplo **83**: añadieron HATU (84 mg, 0,221 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,095 ml, 0,547 mmol) se a una mezcla de **83-8** (72 mg, 0,107 mmol) y el compuesto intermedio **A10** (66 mg, 0,217 mmol) en 4 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se recogió en 20 ml de acetato de etilo y se lavó con 10 ml de HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con un 50 % de solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) y HPLC preparativa en fase inversa (50-100 % de acetonitrilo en agua, con tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para producir la sal del ácido trifluoroacético del Ejemplo **83**. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,12 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₀F₇N₆O₉S: 923,32; encontrado: 923,10. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,26 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,78-7,63 (m, 1 H), 5,95 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 5,83 (td, J_{H-F} = 61 Hz, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 4,22-4,11 (m, 1 H), 3,72-3,66 (m, 1 H), 2,71-2,49 (m, 2H), 2,18-1,94 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,24 (m, 4H), 1,22-1,18 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 1,07-0,84 (m, 5H), 0,81-0,64 (m, 1 H), 0,54-0,44 (m, 1 H).

20 Ejemplo **84**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-terc-butil-14-ciano-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,21,22,22a-dodecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



35 Etapa 1: Preparación del Ejemplo **84**. El Ejemplo **78** en bruto (8,7 mg, 0,01 mmol) se disolvió de nuevo en ACN (0,3 ml) y se trató con DDQ (3,4 mg, 0,015 mmol). Después de 10 min, la solución se purificó directamente por HPLC en fase inversa (columna Gemini 5u C18 110Å, 50-100 % de ACN/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar la sal de TFA del Ejemplo **84**. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,385 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₄₇F₄N₇O₆S: 861,90; encontrado: 862,89. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,21 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), .7,91 (dd, 1 H), 6,32 (m, 2H), 5,97-5,61 (m, 2H), 4,82 (m, 1 H), 4,58 - 4,13 (m, 4H), 3,71-3,49 (m, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,23 (m, 1 H), 2,00 - 1,80 (m, 3H), 1,56 - 1,20 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 1,07 (m, 8H), 0,98-0,82 (m, 3H), 0,55 (m, 1 H).

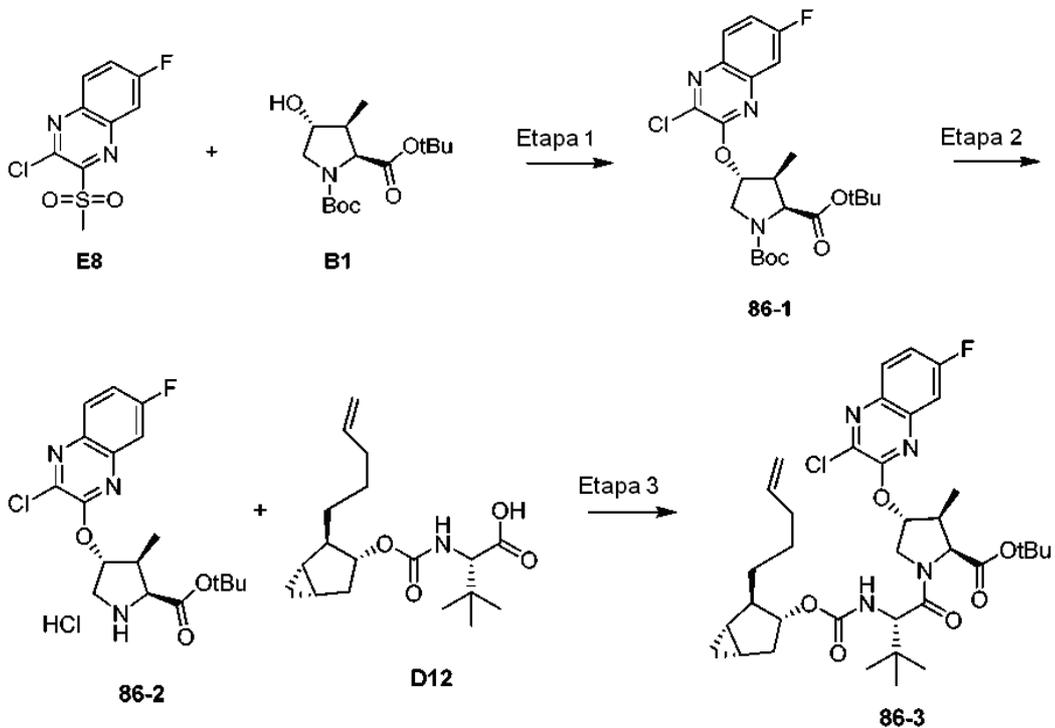
45 Ejemplo **85**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-14-(difluorometoxi)-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b] quinoxalina-8-carboxamida

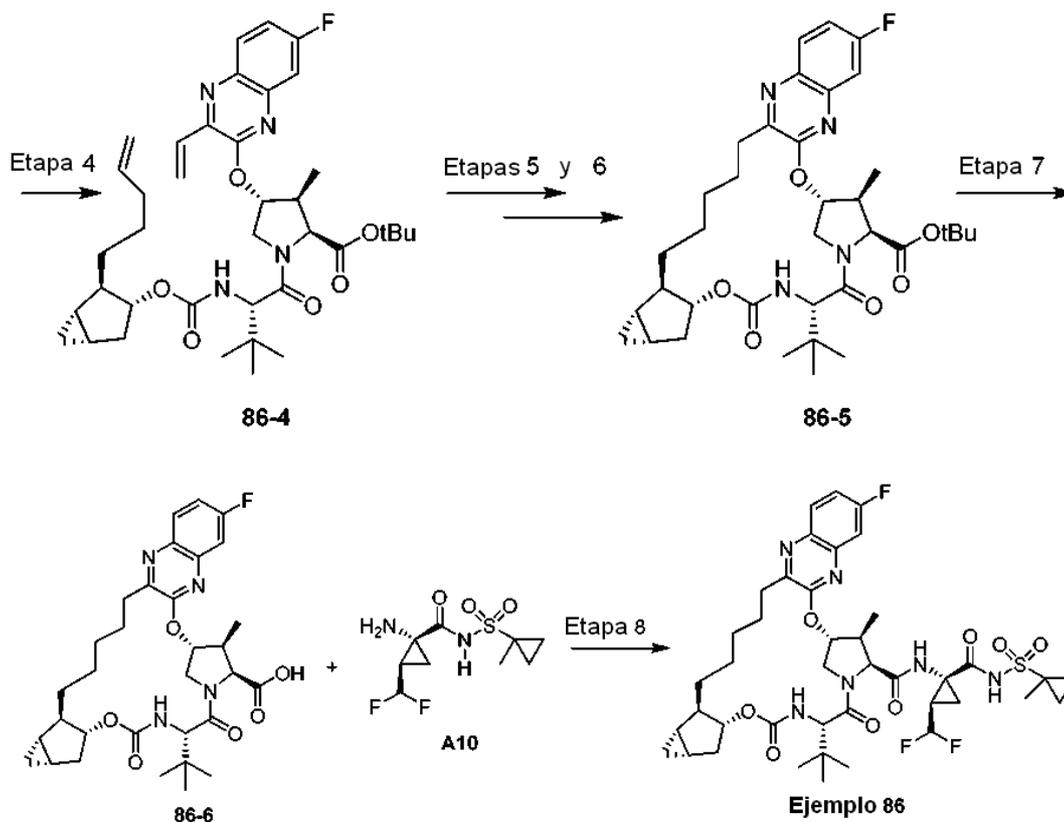


Ejemplo 85

El Ejemplo **85** se preparó de una manera similar al Ejemplo **83**, usando el compuesto intermedio **E7** en lugar de **83-2** en la etapa 3. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,725 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₀F₆N₆O₅S: 904,92; encontrado: 905,16. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 5,94-5,65 (m, 3H), 4,57 - 4,14 (m, 4H), 3,66 (m, 1 H), 2,57 (m, 2H), 2,01 - 1,97 (m, 3H), 1,82 - 1,77 (m, 3H), 1,64 (m, 1 H), 1,57 - 1,33 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 1,06-0,87 (m, 12H), 0,87 (m, 2H), 0,48 (m, 1 H).

10 Ejemplo **86**. Preparación de (1a*S*,2a*R*,6*S*,9*S*,10*S*,11*R*,23a*R*,23b*S*)-6-terc-butil-N-[(1*R*,2*R*)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-15-fluoro-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1*H*,9*H*-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-*b*]quinoxalina-9-carboxamida



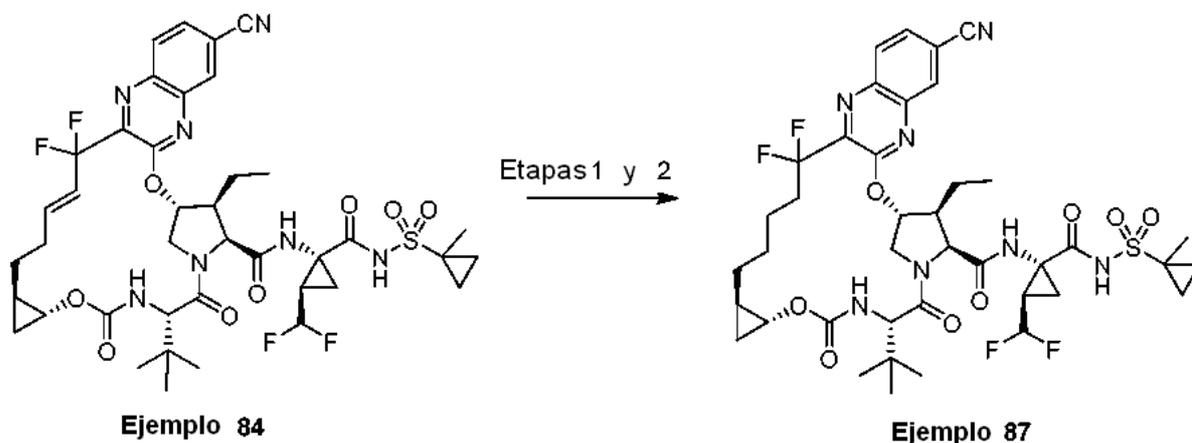


- Etapa 1. Preparación de **86-1**: A una solución de **E8** (1,5 g, 5,75 mmol) y **B1** (1,9 g, 6,34 mmol) en MeCN (50 ml) se añade Cs₂CO₃ (3,09 g, 9,49 mmol). Después de agitar a ta durante 60 h, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-35 % de EtOAc/hexanos) para producir el producto **86-1**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₃₀ClFN₃O₅ - Boc: 482,13; encontrado: 382,04.
- Etapa 2. Preparación de **86-2**: A una solución de **86-1** (747 mg, 1,55 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añade HCl (5 ml, 4 M en dioxano) y se permite su agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₃C₁₂FN₃O₃ - HCl: 382,13; encontrado: 382,08.
- Etapa 3. Preparación de **86-3**: A una solución de **86-2** (397 mg, 0,95 mmol), **D12** (308 mg, 0,95 mmol) y BEP (312 mg, 1,14 mmol) en EtOAc (9 ml) y NMP (1 ml) se añadió DIPEA (0,7 ml, 3,8 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc, se lavó posteriormente con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto se purificó por gel de sílice para producir **86-3**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₄₉ClFN₄O₆: 687,33; encontrado: 687,44.
- Etapa 4. Preparación de **86-4**: A una solución de **86-3** (266 mg, 0,39 mmol), TEA (0,08 ml, 0,58 mmol) y viniltrifluoroborato potásico (78 mg, 0,58 mmol) en EtOH (8 ml) se añadió PdCl₂(dppf) (32 mg, 0,04 mmol). La reacción se desgasificó con N₂ durante 10 min y se calentó a 75 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc, se lavó posteriormente con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de EtOAc/hexanos) para dar **86-4**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₅₂FN₄O₆: 679,39; encontrado: 679,52.
- Etapa 5 y 6. Preparación de **86-5**: A una solución de **86-4** (262 mg, 0,38 mmol) en DCE (50 ml) se añadió catalizador de Zhan 1 B (28 mg, 0,04 mmol) y la reacción se desgasificó durante 25 minutos con N₂. La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h, se permitió que se enfriara a ta y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc/hexanos) para dar el producto de olefina (182 mg; LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₄₈FN₄O₆: 651,36; encontrado: 651,38) que se recogió en EtOH (5 ml) y EtOAc (1 ml) y se trató con Pd/C (10 %, 55 mg). La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y se agitó a ta durante 1,25 h. La reacción se filtró sobre Celite, se lavó con EtOAc y se concentró para dar **86-5** que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₀FN₄O₆: 653,37; encontrado: 653,46.
- Etapa 7. Preparación de **86-6**: A una solución de **86-5** (182 mg, 0,28 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (3 ml) y CIA citó a ta durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, se basificó a pH 7 con solución

sat. de NaHCO_3 , se lavó con solución de ácido cítrico 1 M, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar un residuo de **86-6** que se usó posteriormente sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_6$: 597,31; encontrado: 597,15.

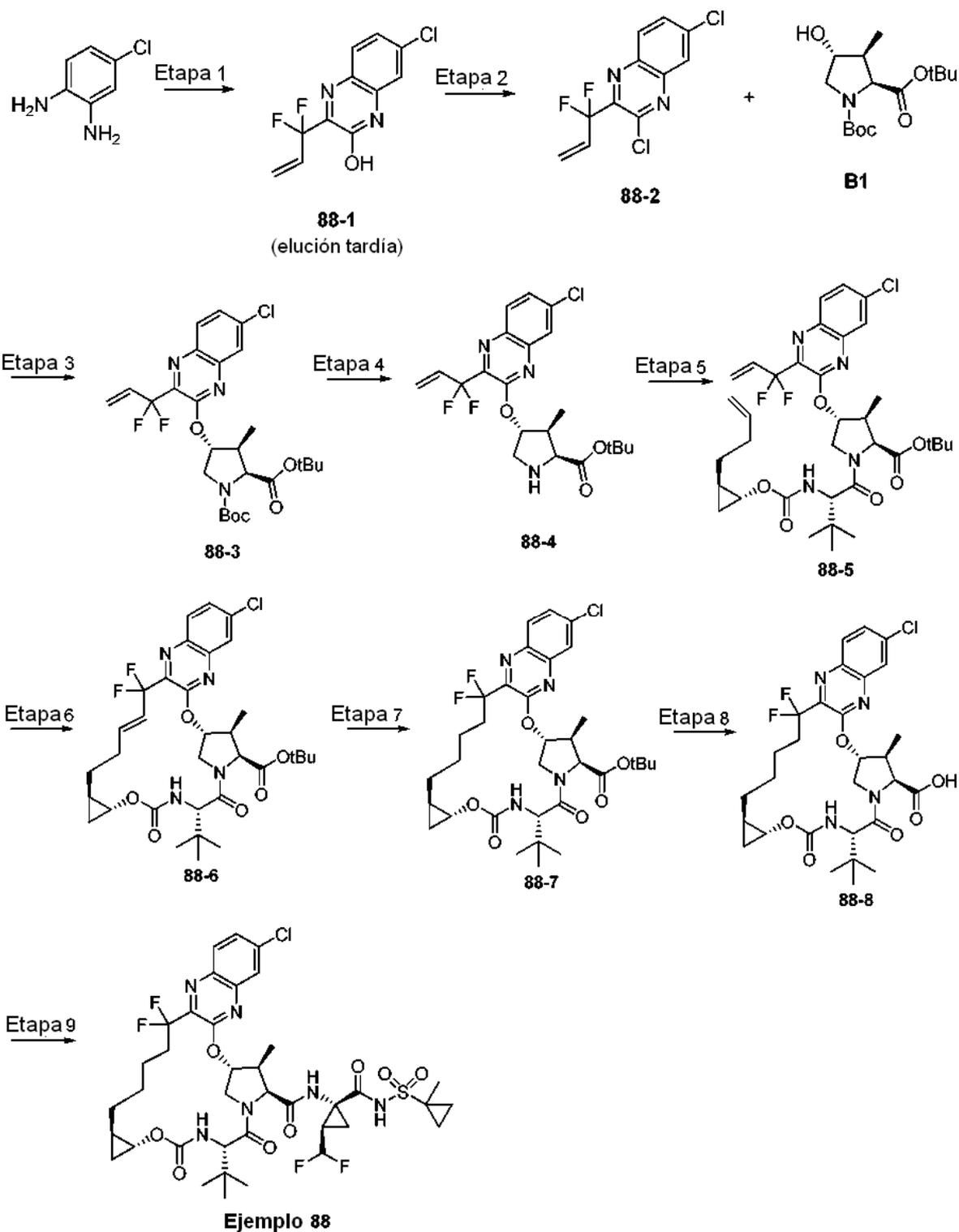
Etapa 8. Preparación del Ejemplo **86**: A una solución de **86-6** (24 mg, 0,04 mmol), el compuesto intermedio **A10** (18 mg, 0,06 mmol), TBTU (23 mg, 0,07 mmol) y DMAP (7 mg, 0,06 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (35 μl , 0,20 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 3 horas. Se añadieron el compuesto intermedio adicional **A10** (18 mg, 0,06 mmol), TBTU (23 mg, 0,07 mmol), DMAP (7 mg, 0,06 mmol) y DIPEA (35 μl , 0,20 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. El material en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (Gemini, 30-85 % de ACN/ H_2O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para dar el Ejemplo **86** en forma de una sal de TFA. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,25 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$: 847,37; encontrado: 847,18. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,13 - 7,84 (m, 2H), 7,59 - 7,21 (m, 2H), 6,07 - 5,58 (m, 2H), 5,00 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,57 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 4,45 - 4,27 (m, 2H), 4,20 (dd, $J = 12,0, 4,0$ Hz, 1 H), 3,11 - 2,94 (m, 3H), 2,92 - 2,70 (m, 4H), 2,32 - 2,14 (m, 1 H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 1 H), 1,77 (d, $J = 14,5$ Hz, 1 H), 1,74 - 1,21 (m, 15H), 1,21 - 1,01 (m, 10H), 1,00 - 0,84 (m, 2H), 0,60 (m, 1H), 0,53 (m, 1 H).

Ejemplo **87**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-14-ciano-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20, 21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapas 1 y 2. Preparación del Ejemplo **87**. A una solución de Ejemplo **84** (100 mg, 0,11 mmol) en EtOAc (3 ml) se añadió Pd/C (Pd al 10 % en peso, 30 mg). El recipiente de reacción se purgó dos veces con H_2 y se agitó a ta bajo 1 atm de H_2 durante 6 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. La reacción redujo el anillo de quinoxalina. El material en bruto se disolvió de nuevo en ACN (5 ml) y se trató con DDQ (34 mg, 0,15 mmol). Después de 1 h, la solución se purificó directamente por HPLC en fase inversa (columna Gemini 5u C18 110A, 50-100 % de ACN/ H_2O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar la sal de TFA del Ejemplo **87**. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,463 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_8\text{S}$: 863,92; encontrado: 864,18. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,91 (dd, 1 H), 5,93-5,82 (m, 3H), 4,88 (m, 1 H), 4,58 - 4,13 (m, 5H), 3,71-3,49 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 3H), 1,82 - 1,77 (m, 3H), 1,65 - 1,35 (m, 11 H), 1,20 (m, 3H), 1,06-0,87 (m, 8H), 0,71 (m, 2H), 0,48 (m, 1 H).

Ejemplo **88**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-14-cloro-N-[(1 R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-18,18-difluoro-9-metil-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19, 20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Etapa 1. Preparación de **88-1**: se añadió HATU (4,56 g, 12 mmol) lentamente a una solución de ácido 3,3-difluoro-2-oxopent-4-enoico (1,52 g, 10,1 mmol) en 14 ml de DMF. A continuación se añadió una mezcla de 4-clorobenceno-1,2-diamina (1,43 g, 10 mmol) y DIPEA (2,1 ml, 12 mmol) en 20 ml de DMF. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en 30 ml de HCl acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (5 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-45 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto intermedio **88-1** como el producto de elución tardía.

5

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 12,1 (s, 1 H), 7,99 (m, 1 H), 7,61-7,58 (m, 1 H), 7,33-7,31 (m, 1 H), 6,61-6,48 (m, 1

H), 5,96 -5,90 (m, 1 H), 5,67-5,63 (m, 1 H).

Etapa 2. Preparación de **88-2**: Una solución del compuesto intermedio **88-1** (648 mg, 2,53 mmol) en 2 ml de DMF se trató con POCl₃ (0,49 ml, 5,26 mmol) y se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de EtOAc y se añadió lentamente a 15 ml de agua con agitación vigorosa. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron posteriormente con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto intermedio **88-2**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,184 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 9,4, 2 Hz, 1 H), 6,56-6,43 (m, 1 H), 5,88 (m, 1 H), 5,70 (d, J = 10,8 Hz, 1 H).

Etapa 3. Preparación de **88-3**: se añadió Cs₂CO₃ (660 mg, 2,03 mmol) a una mezcla del compuesto intermedio **88-2** (425 mg, 1,54 mmol) y el compuesto intermedio **B1** (570 mg, 1,89 mmol) en 9 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 40 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 75 ml de solución salina saturada al 50 %, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar **88-3**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₃ClF₂N₃O₅: 540,20; encontrado: 540,12.

Etapa 4. Preparación de **88-4**: el éter de quinoxalina **88-3** (458 mg, 0,848 mmol) se disolvió en 4,2 ml de acetato de terc-butilo y 1,2 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadió MeSO₃H (0,30 ml, 4,67 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a una mezcla agitada de EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar la amina **88-4** en forma de una película sólida de color amarillo LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₅ClF₂N₃O₃: 440,15; encontrado: 440,29.

Etapa 5. Preparación de **88-5**: se añadieron HATU (360 mg, 0,947 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,51 ml, 2,91 mmol) a una mezcla de **88-4** (320 mg, 0,727 mmol) y el compuesto intermedio **D11** (237 mg, 0,880 mmol) en 10 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **88-5**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₅H₄₆ClF₂N₄O₆: 691,30; encontrado: 691,50.

Etapa 6. Preparación de **88-6**: Una mezcla de **88-5** (390 mg, 0,564 mmol) y catalizador de Zhan 1B (55 mg, 0,075 mmol, Strem) en 100 ml de DCE se desoxigenó con argón durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 110 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **88-6**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₂ClF₂N₄O₆: 663,27; encontrado: 663,33.

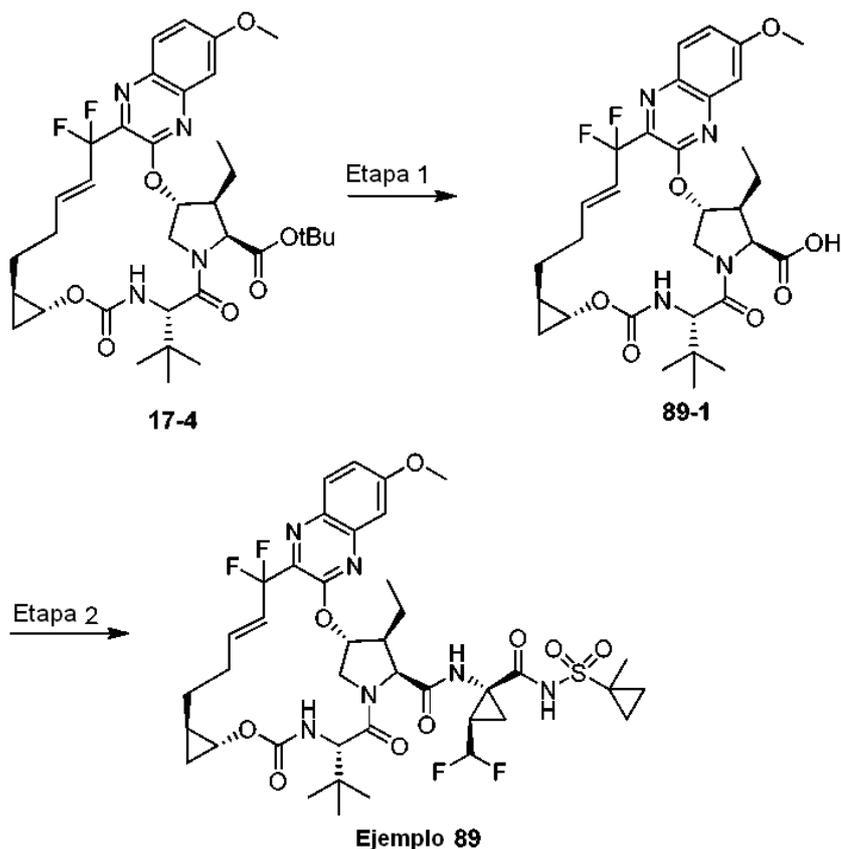
Etapa 7. Preparación de mezcla de **88-7**: se añadió rodio sobre alúmina (Rh al 5 % en peso, 31 mg, 0,015 mmol) a una solución de **88-6** (90 mg, 0,136 mmol) en 9 ml de etanol. La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se filtró sobre Celite, lavando con etanol. El análisis de LC/MS indicaba que permanecía aproximadamente un 60 % del material de partida. Una solución del residuo en 8 ml de etanol se volvió a someter a condiciones de hidrogenación utilizando 25 mg de Rodio sobre alúmina (Rh al 5 % en peso) durante una noche. La reacción se filtró sobre Celite, lavando con etanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para producir **88-7**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₄ClF₂N₄O₆: 665,28; encontrado: 665,48.

Etapa 8. Preparación de **88-8**: se añadió TFA (0,45 ml, 5,86 mmol) lentamente a una solución de **88-7** (52 mg, 0,078 mmol) en 2 ml de diclorometano. Después de 3 horas, la mezcla se concentró a presión reducida casi hasta sequedad. El residuo resultante se recogió en 10 ml de acetato de etilo, se lavó con 8 ml de agua, 8 ml de NaHCO₃ sat. (ac.), y se separó. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir **88-8**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₃₆ClF₂N₄O₆: 609,22; encontrado: 609,42.

Etapa 9. Preparación del Ejemplo **88**: se añadieron HATU (58 mg, 0,153 mmol, Oakwood) y DIPEA (0,065 ml, 0,374 mmol) a una mezcla de **88-8** (45 mg, 0,074 mmol) y el compuesto intermedio **A10** (49 mg, 0,161 mmol) en 2,5 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se recogió en 15 ml de acetato de etilo y se lavó con 10 ml de HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con un 50 % de solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) y HPLC preparativa en fase inversa (50-100 % de acetonitrilo en agua, con tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para producir la sal del ácido trifluoroacético del Ejemplo **88**. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,92 min. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₈H₄₈ClF₄N₆O₈S: 859,28; encontrado: 859,42. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,81 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,69-5,66 (m, 1 H), 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 4,22-4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1 H), 3,71-3,66 (m, 1 H), 2,83-2,76 (m, 1 H), 2,61-2,48 (m, 1 H), 2,11-1,94 (m, 4H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,71-1,62 (m, 1 H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,08-1,01 (m, 3H), 1,01-0,94 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,80-

0,68 (m, 1 H), 0,52-0,46 (m, 1 H).

5 Ejemplo 89. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,21,22,22a-dodecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



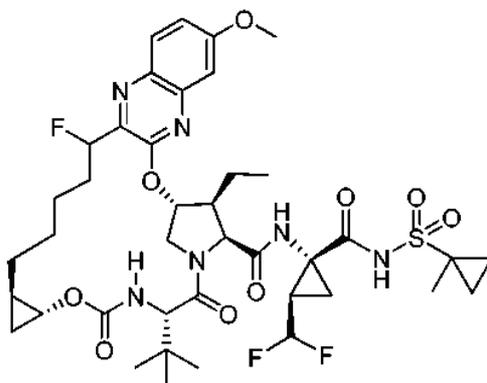
10 Etapa 1. Preparación de **89-1**: **17-4** (95 mg, 0,14 mmol) en 0,4 ml de DCM se trató con 0,4 ml de TFA y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de DCM y a continuación se trató con agua y bicarbonato sódico saturado a pH 6,5. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó una vez más con agua, a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar **89-1**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₃₉F₂N₄O₇: 617,3; encontrado: 616,7.

15 Etapa 2. Preparación del Ejemplo **89**: Una mezcla de **89-1** de la etapa 1 (41 mg, 0,066 mmol), compuesto intermedio **A10** (24 mg, 0,079 mmol), HATU (30 mg, 0,079 mmol) y DIPEA (0,057 ml, 0,33 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con HCl 2 N (1 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La mezcla del producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (10-99 % de acetonitrilo en agua, con tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el Ejemplo **89**. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,65 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₁F₄N₆O₉S: 867,3; encontrado: 866,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,890 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,75 (s a, 1 H), 6,30 - 5,93 (m, 2H), 5,92 (td, J_{H-F} = 52 Hz, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,47 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J = 11,6, 3,2 Hz, 1 H), 3,98 - 3,94 (m, 1 H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (m, 1 H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 2,20 (m, 1 H), 2,06 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 1,63 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,56 - 1,36 (m, 2H), 1,26 (m, 1 H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,03-0,93 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,76 (m, 1 H), 0,53 (m, 1 H).

20

25

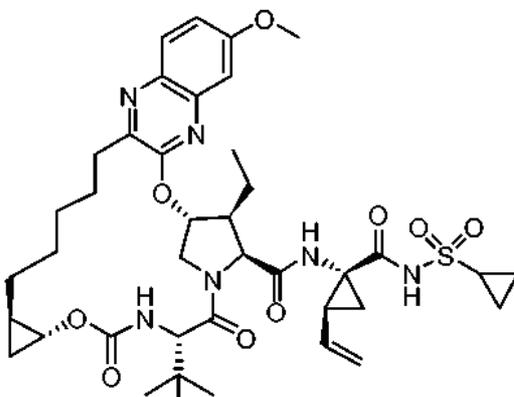
30 Ejemplo 90. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-9-etil-18-fluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Ejemplo 90

La purificación adicional de una síntesis del compuesto **17** mediante HPLC preparativa en fase inversa (60-88 % de acetonitrilo en agua, con tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 %) permitió el aislamiento del ejemplo **93** como un producto secundario menor. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,64 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₄F₃N₆O₉S: 851,4; encontrado: 851,4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (s a, 1 H), 7,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,91 (td, *J*_{H-F} = 136 Hz, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,81 (td, *J*_{H-F} = 52 Hz, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,30 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 4,44 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,38 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 4,32 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 2,06 (m, 4H), 1,88 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,71 - 1,52 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,48 - 1,41 (m, 2H), 1,23 (m, 2H) 1,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,08 (s, 9H), 1,05 - 0,90 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,66 (m, 1 H), 0,48 (m, 1 H).

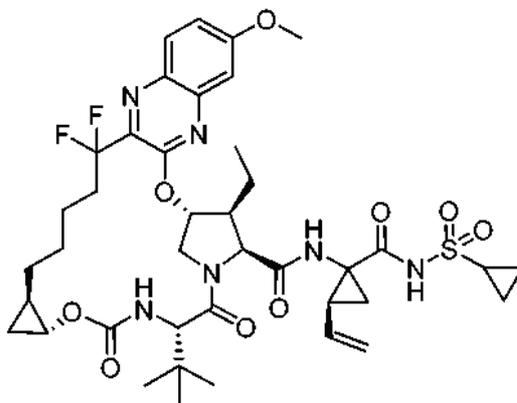
Ejemplo 91. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-((1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-etenilciclopropil-9-etil-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Ejemplo 91

El Ejemplo **91** se preparó de una manera similar al Ejemplo **1** sustituyendo el compuesto intermedio **A1** por el compuesto intermedio **A10** en la Etapa 8. La sal de TFA del Ejemplo **91** se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,72 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₅N₆O₉S: 795,96; encontrado: 795,94. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,03 (s, 1 H); 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H); 7,24 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1 H); 7,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H); 5,90 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H); 5,68 (m, 1 H); 5,25 (d, *J* = 17,2 Hz, 1,6 Hz, 1 H); 5,10 (d, *J* = 11,2, 1,6 Hz, 1 H); 4,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H); 4,39 (s a, 1 H); 4,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H); 4,16 (dd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1 H); 3,93 (s, 3H); 3,77-3,72 (m, 1 H); 3,02-2,88 (m, 1 H); 2,86-2,75 (m, 1 H); 2,64-2,54 (m, 1 H); 2,18 (c, *J* = 8,8 Hz, 1 H); 1,90-1,66 (m, 4H); 1,66-1,40 (m, 6H); 1,38-1,32 (m, 1 H); 1,30-1,20 (m, 5H); 1,10 (s, 9H); 1,14-1,02 (m, 2H); 0,77-0,68 (m, 1 H); 0,54-0,45 (m, 1H).

Ejemplo **92**. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-((1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-etenilciclopropil)-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

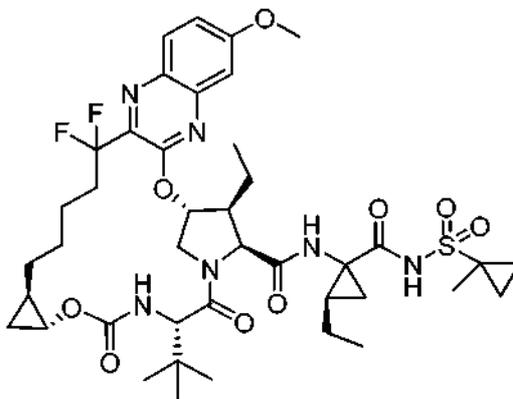


Ejemplo 92

El Ejemplo 92 se preparó de una manera similar al Ejemplo 17, sustituyendo el compuesto intermedio A1 por el compuesto intermedio A10 en la etapa 7. EL ejemplo 92 se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,75 min.

5 LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₀H₅₃F₂N₆O₉S: 831,36; encontrado: 831,25. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,98 (s, 1 H), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,40 - 7,19 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,91 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 5,86 - 5,64 (m, 1 H), 5,34 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 5,21 (d, *J* = 17,2 Hz, 1 H), 5,10 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,53-4,26(m,2H), 4,15-4,02(m, 1 H), 3,95 (s, 3H), 3,73 - 3,57 (m, 1 H), 2,97 - 2,81 (m, 1 H), 2,64 - 2,37 (m, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 1 H), 2,06 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,55 (m, 4H), 1,55 - 1,12 (m, 10H), 1,07 (s, 9H), 1,02 - 0,78 (m, 5H), 0,78 - 0,61 (m, 1 H), 0,47 (c, *J* = 7,3, 6,2 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 93. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-9-etil-N-[(2R)-2-etil-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida

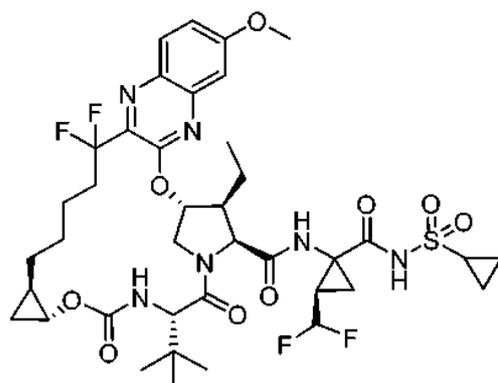


Ejemplo 93

El Ejemplo 93 se preparó de una manera similar al Ejemplo 17, sustituyendo el compuesto intermedio A4 por el compuesto intermedio A10 en la etapa 7. El ejemplo 93 se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,03 min.

20 LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,39; encontrado: 846,99. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,82 (m, 2H), 4,47 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,35 (dd, *J* = 35,7, 10,7 Hz, 2H), 4,07 (m, 1 H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (m, 1 H), 2,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,64 (m, 4H), 1,48 (m, 6H), 1,19 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 1,05 - 0,88 (m, 4H), 0,88 - 0,75 (m, 1 H), 0,67 (m, 1 H), 0,47 (m, 1 H).

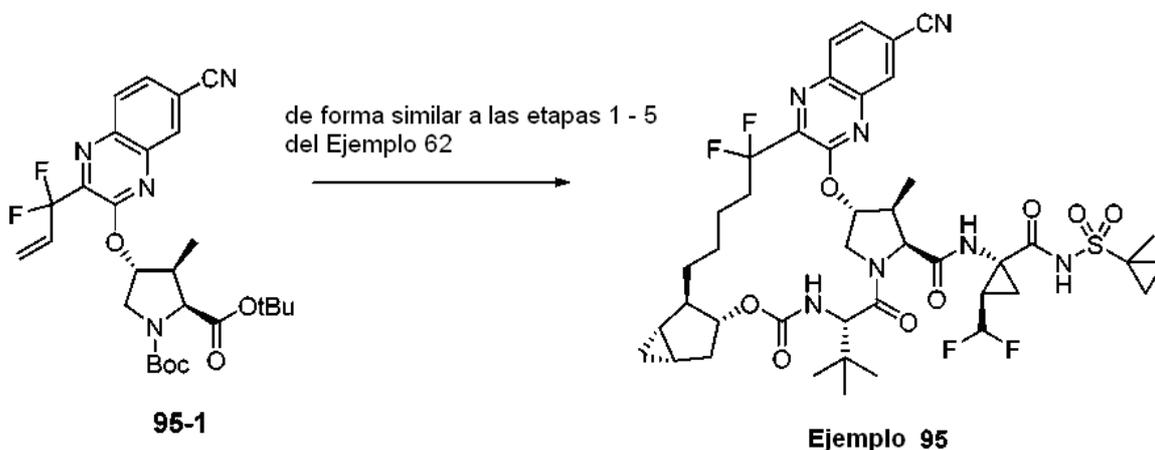
30 Ejemplo 94. Preparación de (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-terc-butil-N-[(2R)-1-[(ciclopropil)sulfonil]carbamoil]-2-(difluorometil)ciclopropil]-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida



Ejemplo 94

El Ejemplo 94 se preparó de una manera similar al Ejemplo 17, sustituyendo el compuesto intermedio A9 por el compuesto intermedio A10 en la etapa 7. El ejemplo 94 se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,71 min.
 5 LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₉H₅₁F₄N₆O₉S: 855,34; encontrado: 855,26. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1 H), 8,02 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 5,95 (td, *J*_{HF} = 52 Hz, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,50 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,46 (dd, *J* = 26,4, 10,7 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3H), 3,68 (m, 1 H), 2,91 (m, 1 H), 2,57 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,50 (m, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (s, 9H), 1,00 - 0,95 (m, 4H), 0,95 - 0,85 (m, 1 H), 0,69 (m, 1 H), 0,51 (m, 1 H).

10 Ejemplo 95. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terc-butil-15-ciano-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[1-(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-19,19-difluoro-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropano[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiaziclononadecino[11,12-b]quinoxalina-9-carboxamida
 15



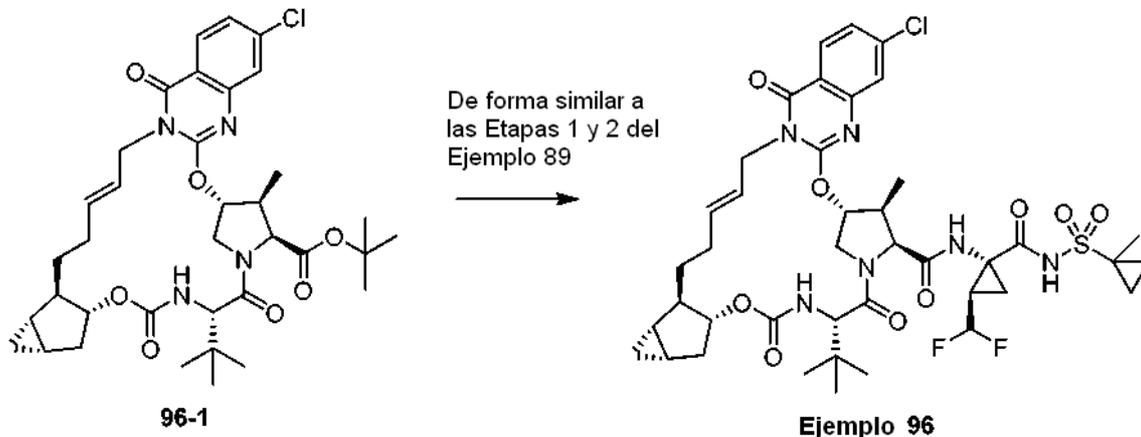
20 El compuesto intermedio 95-1 se preparó de una manera similar al compuesto intermedio 46-2, sustituyendo E6 por el compuesto intermedio E3 en la Etapa 1. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₃F₂N₄O₅: 531,24; encontrado: 531,2.

25 El Ejemplo 95 se preparó de una manera similar al Ejemplo 62, sustituyendo el compuesto intermedio 95-1 por el compuesto intermedio 46-2 en la Etapa 1 y sustituyendo el compuesto intermedio A10 por el compuesto intermedio A9 en la Etapa 5. El Ejemplo 95 se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 8,86 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₂F₄N₇O₈S: 890,35; encontrado: 889,94. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (s, 1 H), 7,80 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 5,38 (m, 1 H), 5,29 (m, 3H), 5,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,46 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 3,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 2,42 - 2,29 (m, 1 H), 2,10 (s, 1 H), 1,87 - 1,72 (m, 1 H), 1,69 - 1,48 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 1,30 - 1,08 (m, 4H), 0,99 (s, 5H), 0,89 (m, 3H), 0,69 (s, 10H), 0,64 (m, 1 H), 0,43 (s, 1 H), 0,11 (m, 1 H), 0,01 (m, 1 H).

Ejemplo 96. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,21E,24aR,24bS)-6-terc-butil-15-cloro-N-[(1R,2R)-2-

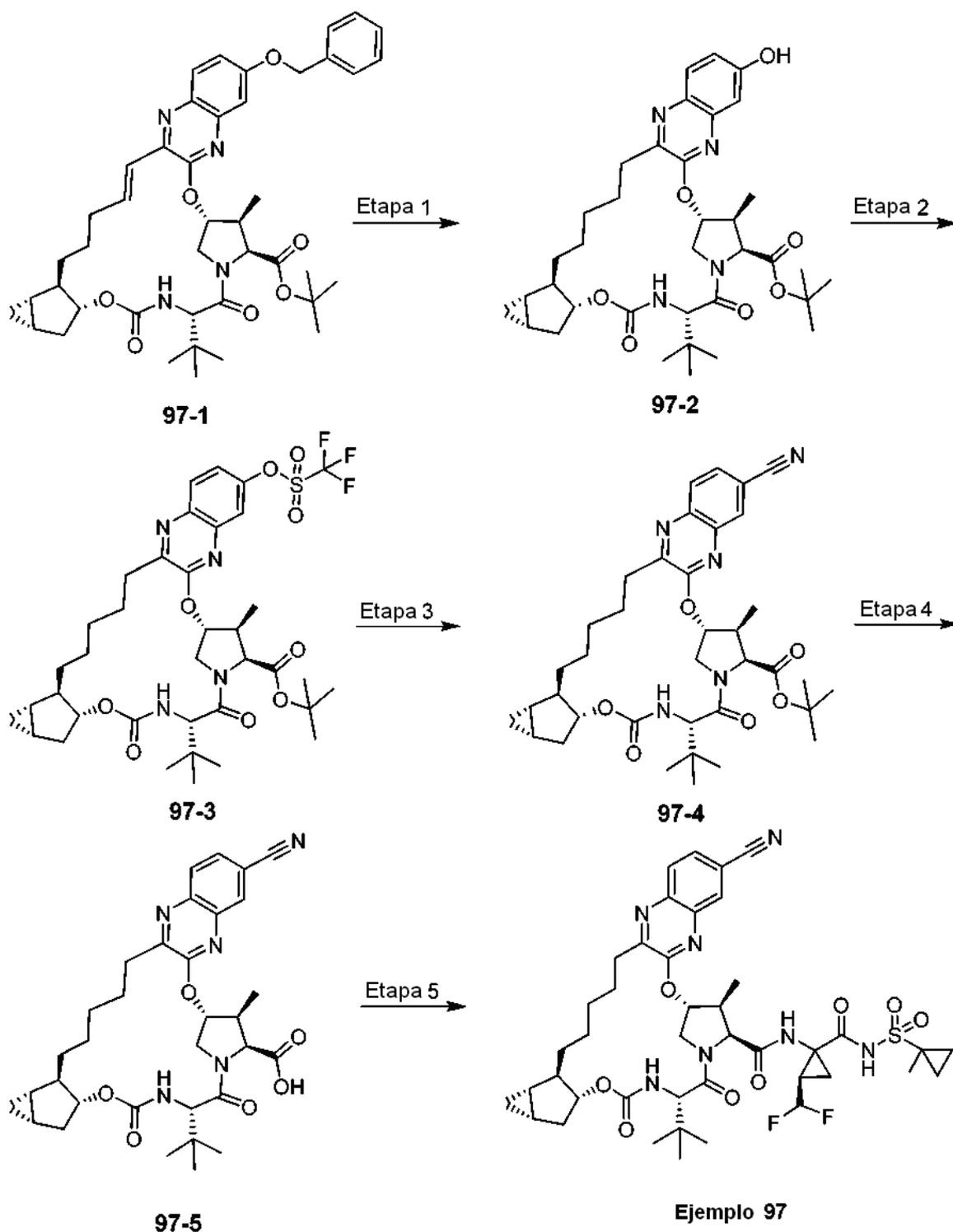
(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-10-metil-4,7,18-trioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,20,23,24,24a,24b-tetradecahidro-1H,9H,18H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6,12]dioxatriazaciclono-nadecino[11,12-b]quinazolina-9-carboxamida

5



El Ejemplo 96 se preparó de una manera similar al Ejemplo 89, sustituyendo el compuesto intermedio 96-1 por el compuesto intermedio 17-4 en la Etapa 1. El compuesto intermedio 96-1 se preparó de una manera similar al intermedio 17-4 del Ejemplo 17, sustituyendo E9 por E3 y B1 por B4 en la Etapa 1, y sustituyendo el compuesto intermedio D16 por el compuesto intermedio D11 en la Etapa 3. El Ejemplo 96 se aisló. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,18 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₂ClF₂N₆O₉S: 877,32; encontrado: 877,61. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,76 (s, 1 H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 5,92 (m, 1 H), 5,87 - 5,73 (m, 1 H), 5,68 (m, 1 H), 5,64 - 5,51 (m, 1 H), 5,21 (m, 1 H), 4,93 (m, 2H), 4,52 - 4,32 (m, 3H), 4,15 - 3,94 (m, 2H), 2,86 - 2,71 (m, 1H), 2,26 (m, 1 H), 2,15 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 1 H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,42 - 1,17 (m, 6H), 1,17 - 0,92 (m, 10H), 0,92 - 0,78 (m, 2H), 0,51 - 0,37 (m, 1H).

Ejemplo 97. Preparación de (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-terc-butil-15-ciano-N-[(2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-10-metil-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahidro-1H,9H-8,11-metanociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]quinoxalina-9-carboxamida



El compuesto intermedio **97-1** se preparó de una manera similar al intermedio **79-5**, sustituyendo **E2** por **E5** en la Etapa 1, LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₃H₅₅N₄O₇: 739,41; encontrado: 739,31.

5

Etapa 1. Preparación de **97-2**. La olefina macrocíclica **97-1** (0,84 g, 1,14 mmol) se disolvió en 114 ml de etanol y 114 ml de acetato de etilo. Después de degasificar con Argón, se añadieron 0,84 g de Pd al 5 %/C de tipo Degussa y la mezcla se hidrogenó durante 4 horas a 101 kPa. La filtración a través de Celite, concentración y cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de un 40 % -60 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto intermedio **97-2**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; encontrado: 651,32.

10

Etapa 2. Preparación de **97-3**. Una solución enfriada con hielo del macrociclo fenol **97-2** (0,47 g, 0,73 mmol) y

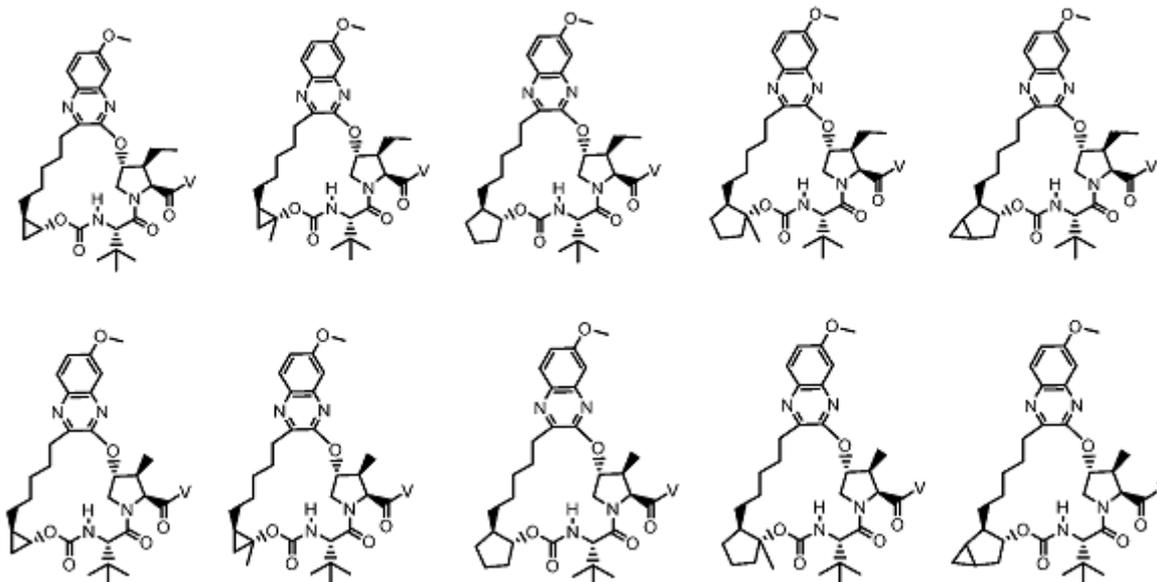
triethylamina (0,81 ml, 5,81 mmol) en 3 ml de DCM se trató con solución de anhídrido trifluorometanosulfónico, 1 M en cloruro de metileno (0,18 ml, 1,09 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 5 % - 50 % de acetato de etilo en hexanos dio **97-3** como el pico de primera elución (55 mg). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₀F₃N₄O₉S: 783,33; encontrado: 782,96.

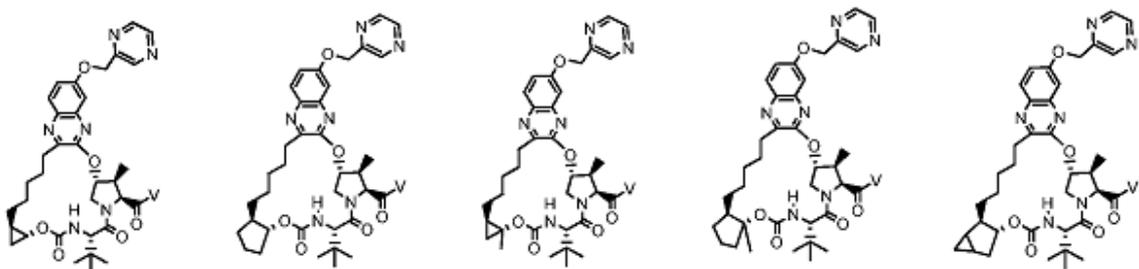
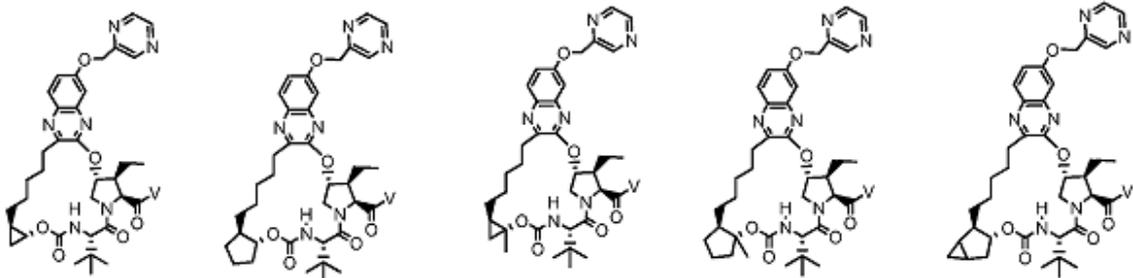
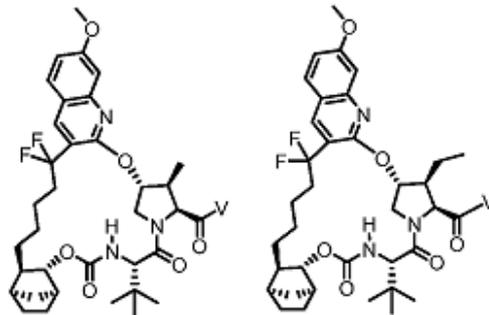
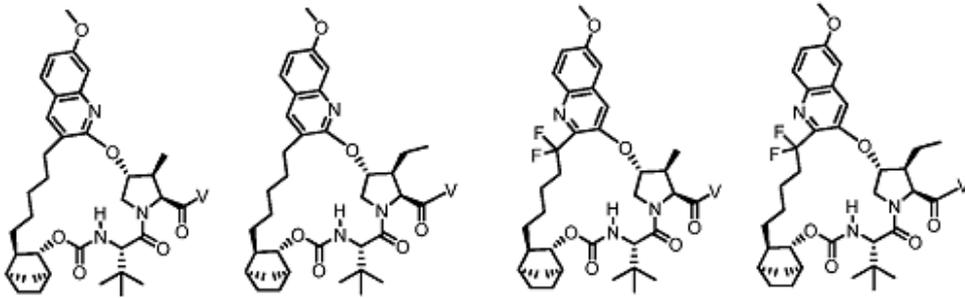
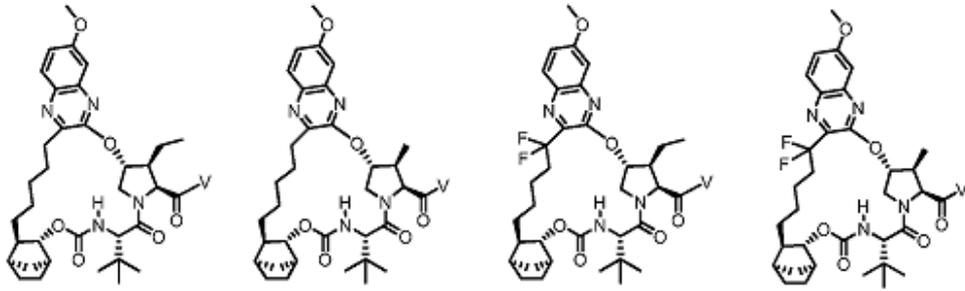
Etapa 3. Preparación de **97-4**. Una mezcla desgasificada del macrociclo triflato **97-3** (408 mg, 0,52 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (30,11 mg, 0,03 mmol), cianuro de cinc, 98 % (61,21 mg, 0,52 mmol) en 2,6 ml de DMF durante 10 minutos. La reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. Se añadieron 60 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 120 mg de cianuro de zinc adicionales y el calentamiento se continuó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 5 % -70 % de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto intermedio **97-4**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₇H₅₀N₅O₆: 660,38; encontrado: 660,10.

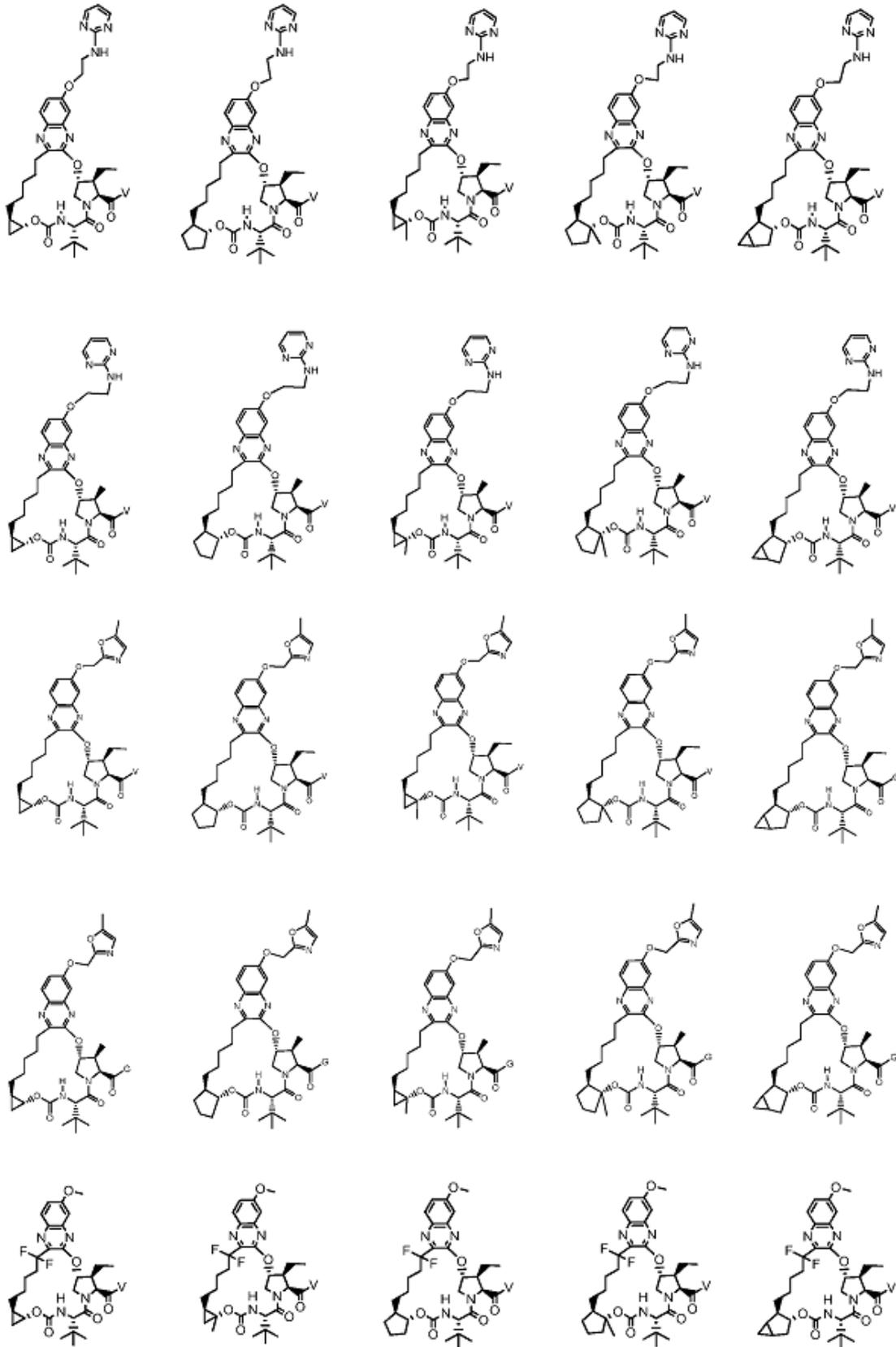
Etapa 4. Preparación de **97-5**. Una solución de **97-4** (290 mg, 0,44 mmol) en 1 ml de DCM se trató con 0,5 ml de TFA y se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 10 % -70 % de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto intermedio **97-5** (216 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₂N₅O₆: 604,31; encontrado: 604,00.

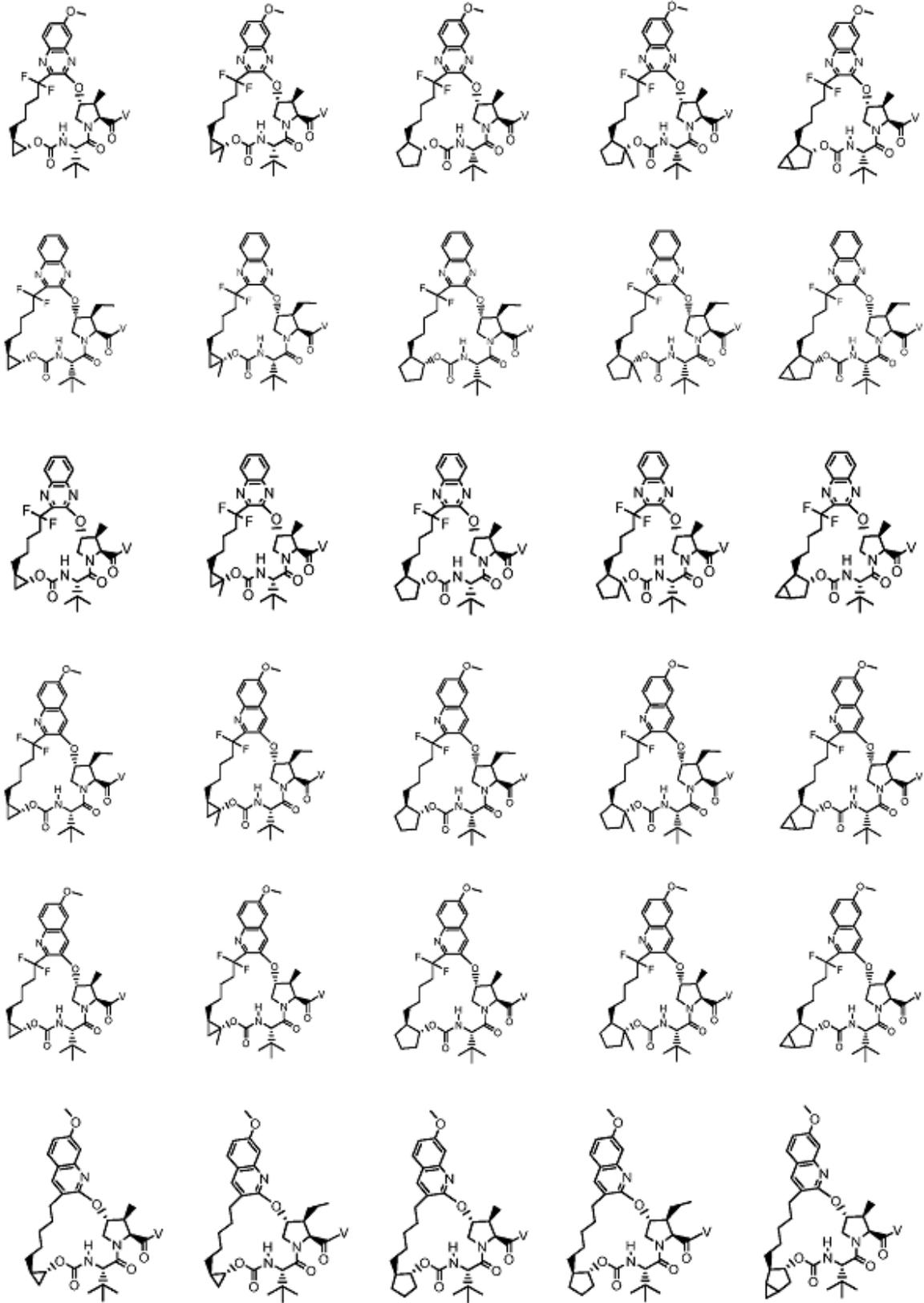
Etapa 5. Preparación del Ejemplo **97**. Una mezcla de **97-5** (50 mg, 0,08 mmol), HATU (37,79 mg, 0,1 mmol), en 0,3 ml de DMF se agitó 5 min, a continuación se añadieron **A10** (50 mg, 0,08 mmol) y DIPEA (0,06 ml, 0,33 mmol). Después de 45 min a ta, la reacción era incompleta (LCMS). Se añadieron otros 20 mg de **A10** y se agitó durante 2 horas. se añadieron 2 ml de HCl 1 N, y la mezcla se extrajo con DCM. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 30 % - 65 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones del producto combinadas contenían una cierta parte de DMF residual. Se añadió agua, que generó un precipitado (14 mg). El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se combinaron con el precipitado. La solución resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró y se secó a presión reducida para dar el Ejemplo **97**. Tiempo de Ret para HPLC analítica: 9,06 min. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄₂H₅₄F₂N₇O₈S: 854,98; encontrado: 853,88. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (s, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 6 - 5,65 (m, 1 H), 5,56 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 4,90 (m, 1 H), 4,38 (m, 2H), 4,22 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 2,70 (m, 5H), 2,28 - 2,08 (m, 1 H), 2,04 - 1,30 (m, 12H), 1,29 - 1,09 (m, 9H), 1,08 - 0,96 (m, 4H), 0,85 - 0,67 (m, 3H), 0,43 (m, 1 H), 0,34 (m, 1 H), 0,19 - 0,03 (m, 1 H).

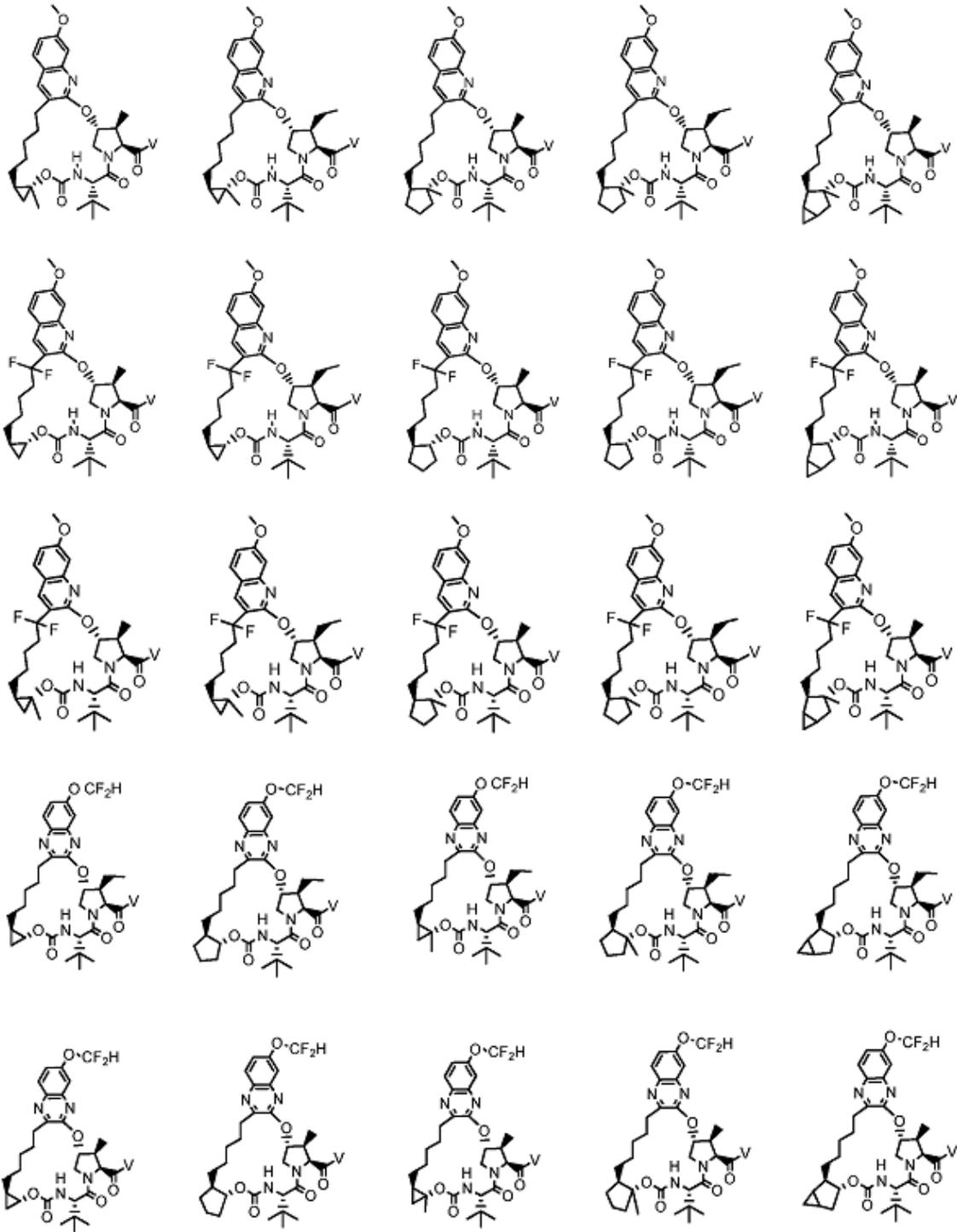
Los siguientes compuestos se pueden preparar con los métodos de síntesis de la presente divulgación, o mediante medios por lo general bien conocidos en la técnica:

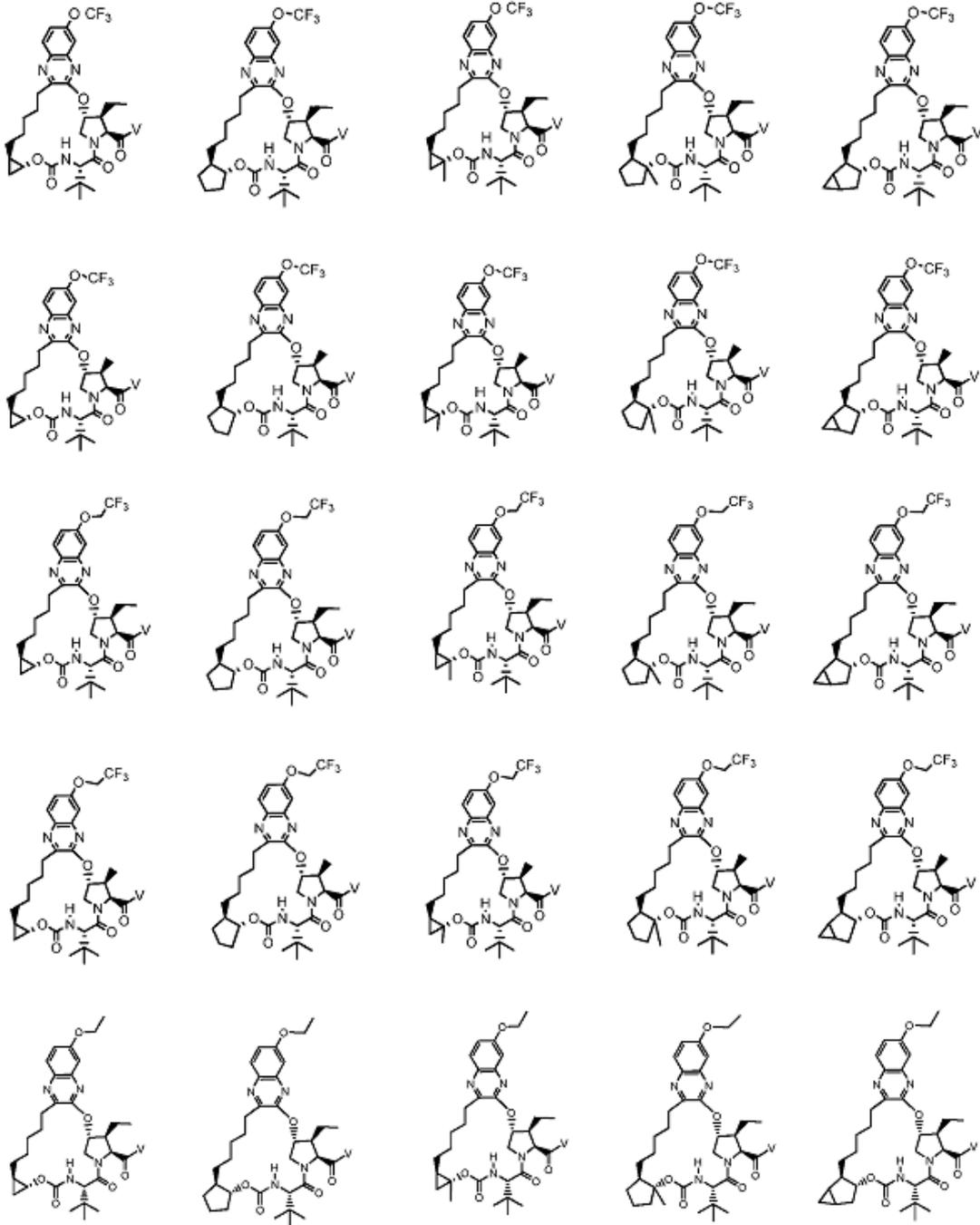


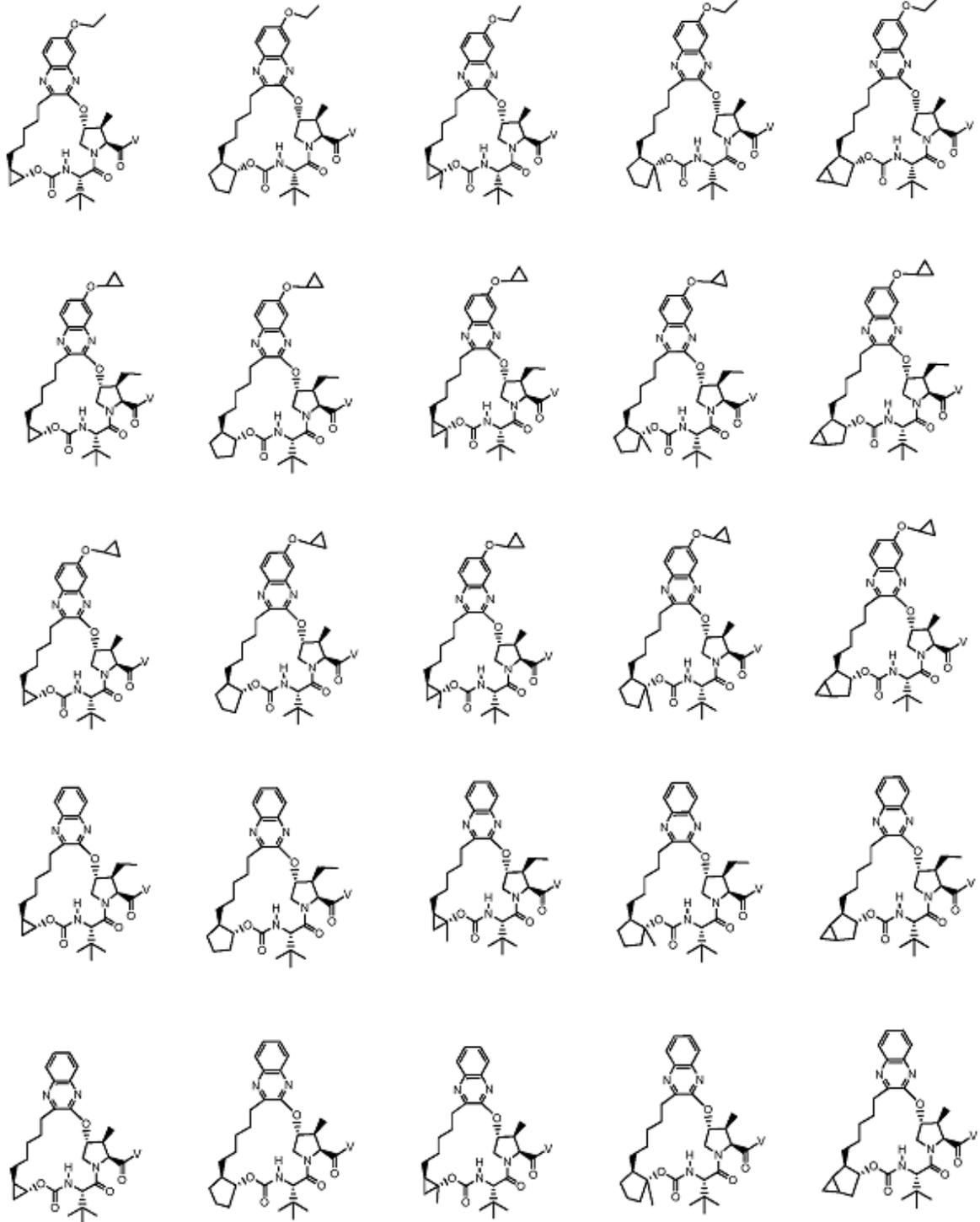


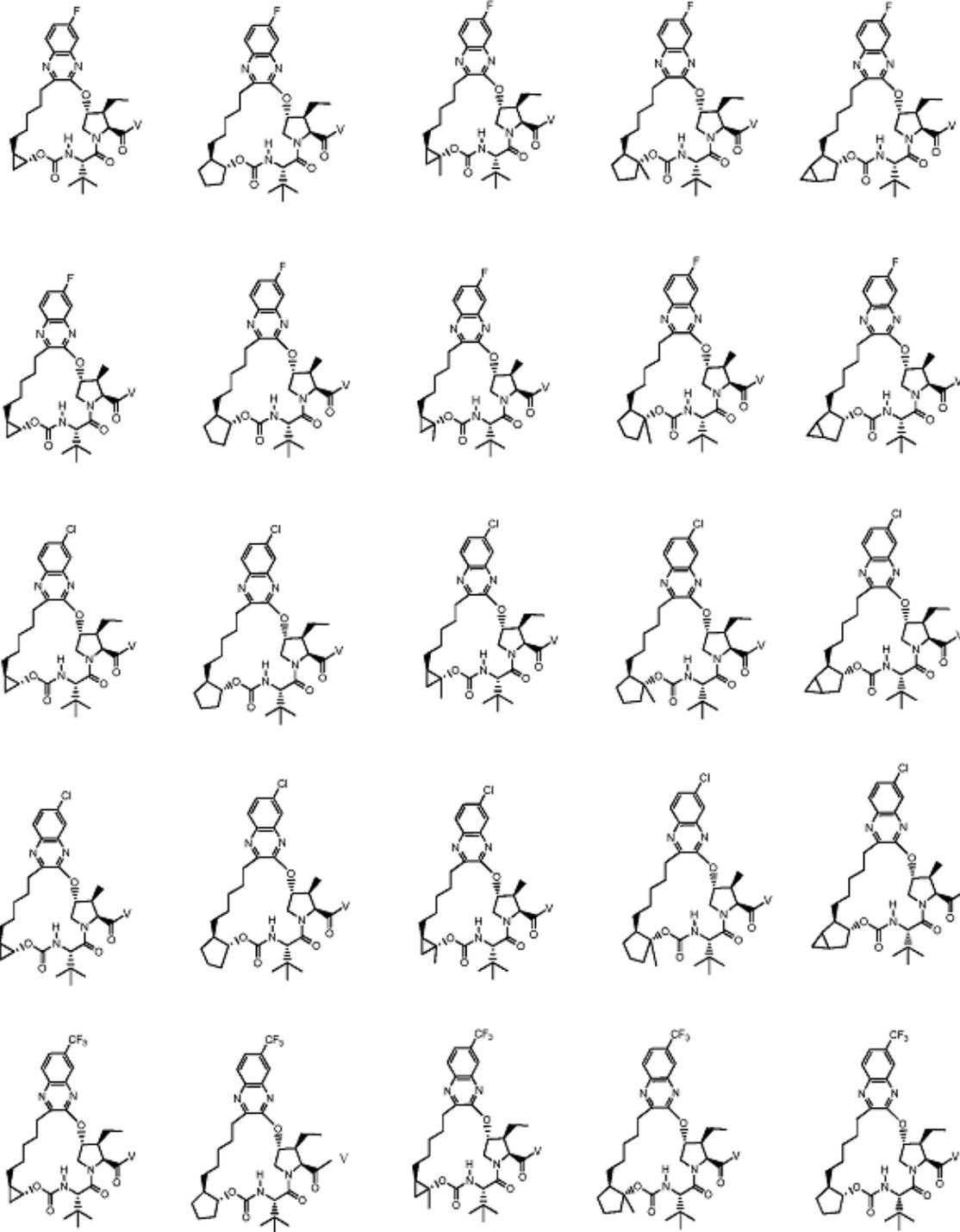


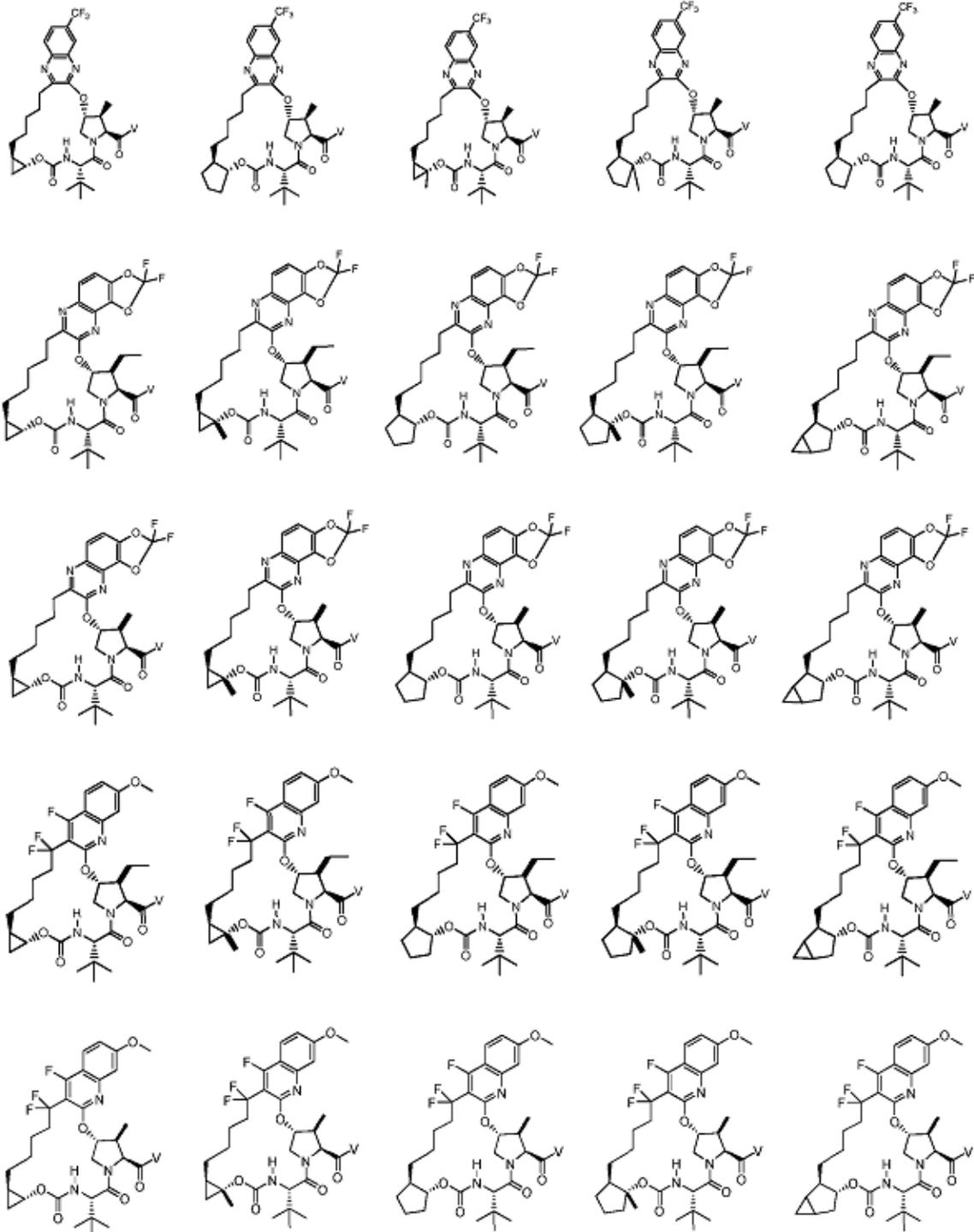


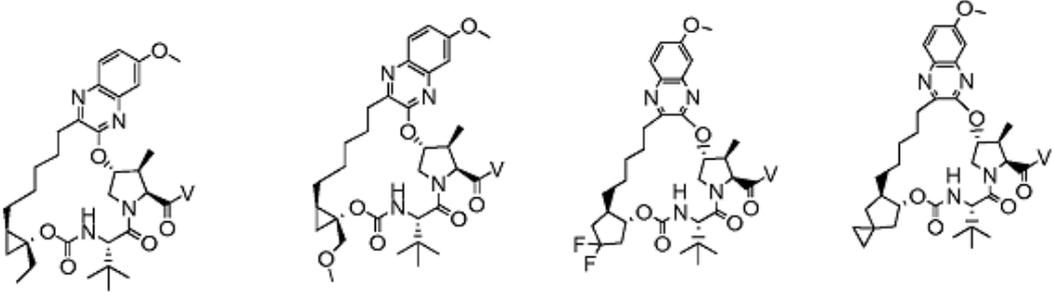
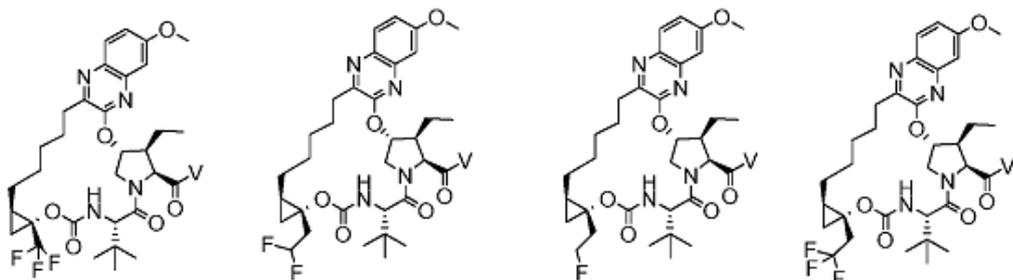
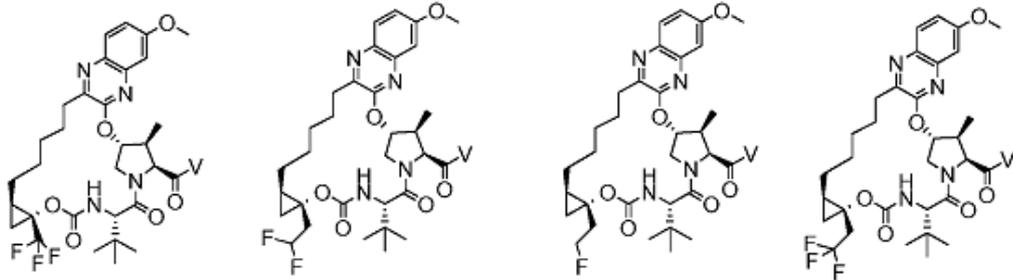
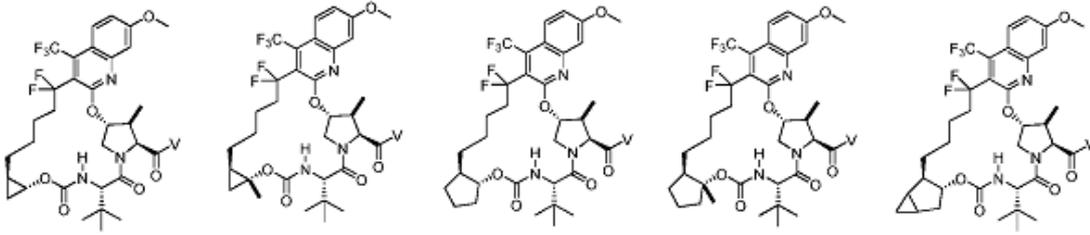
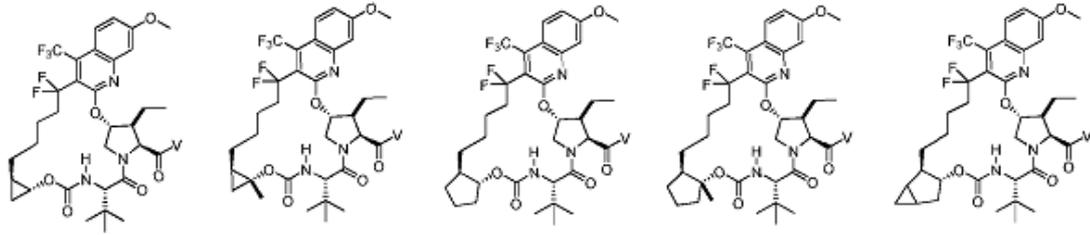


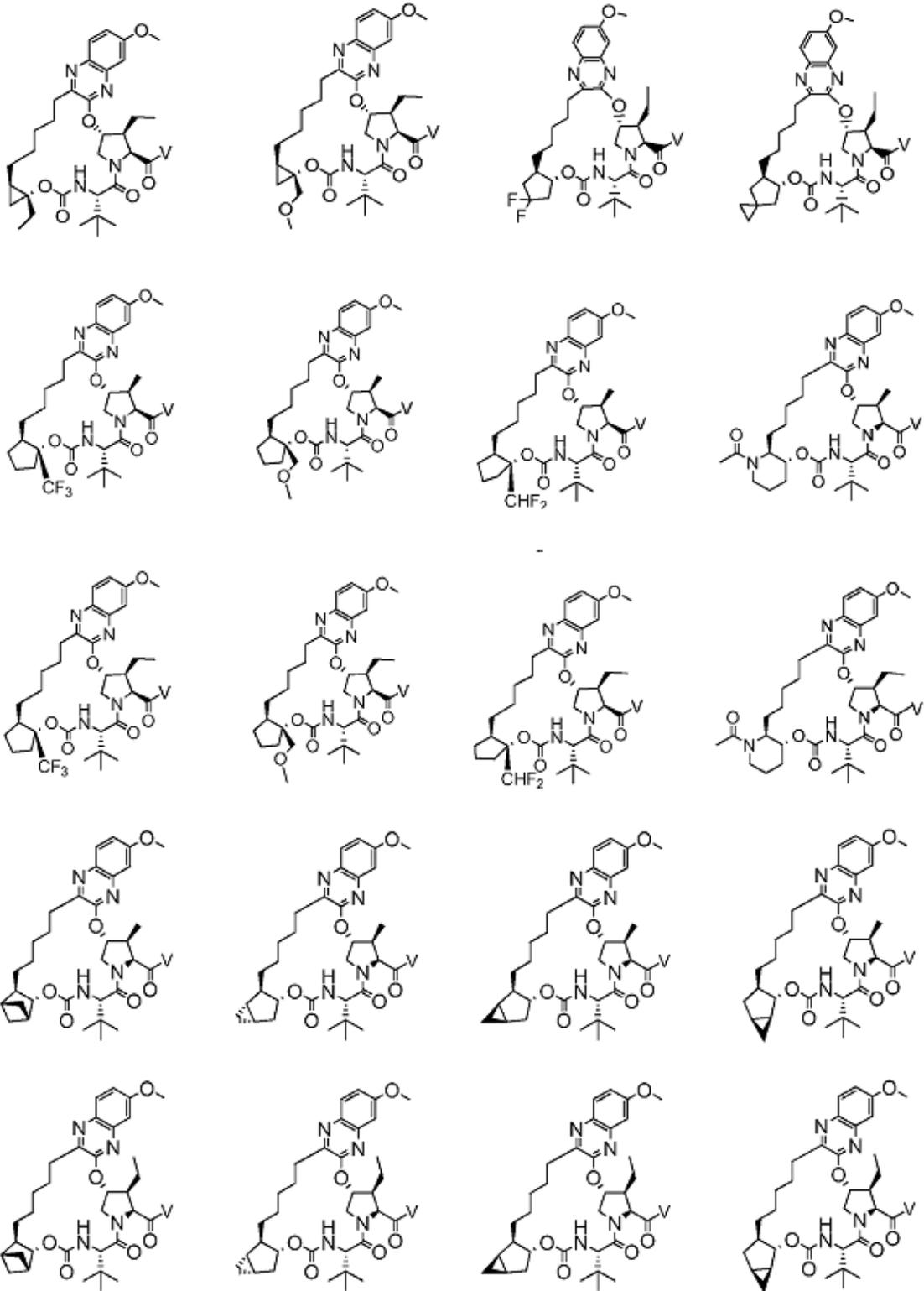


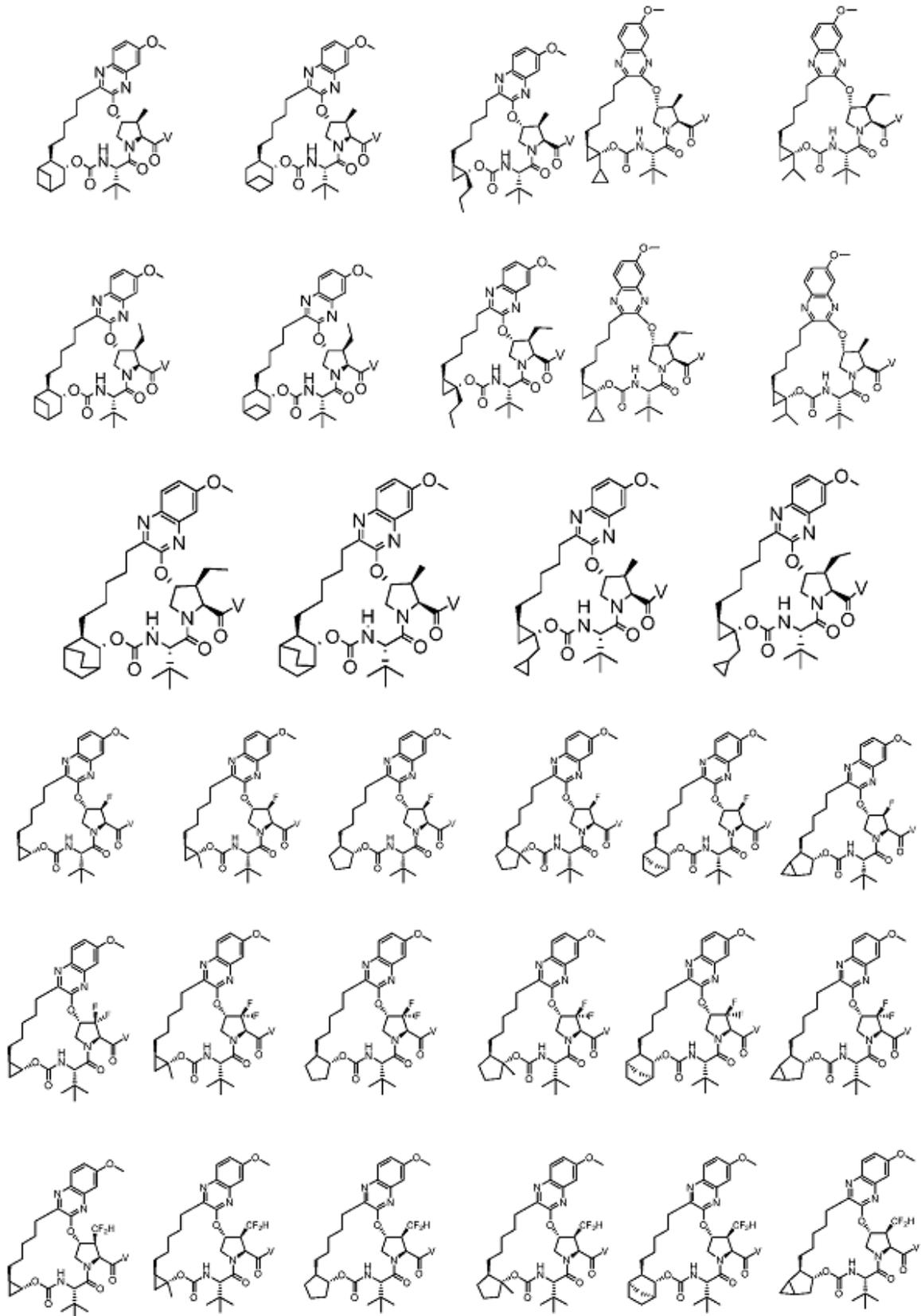


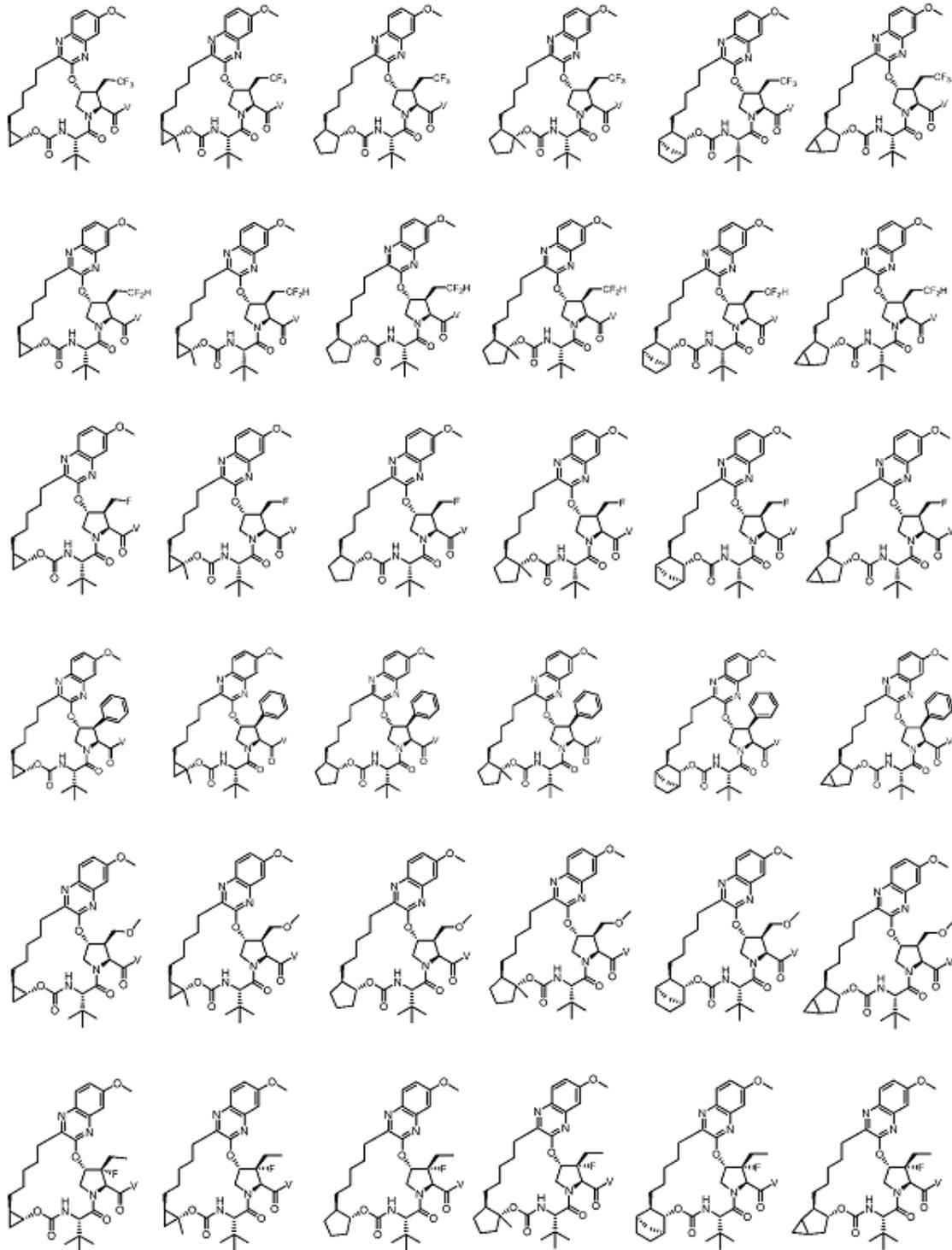


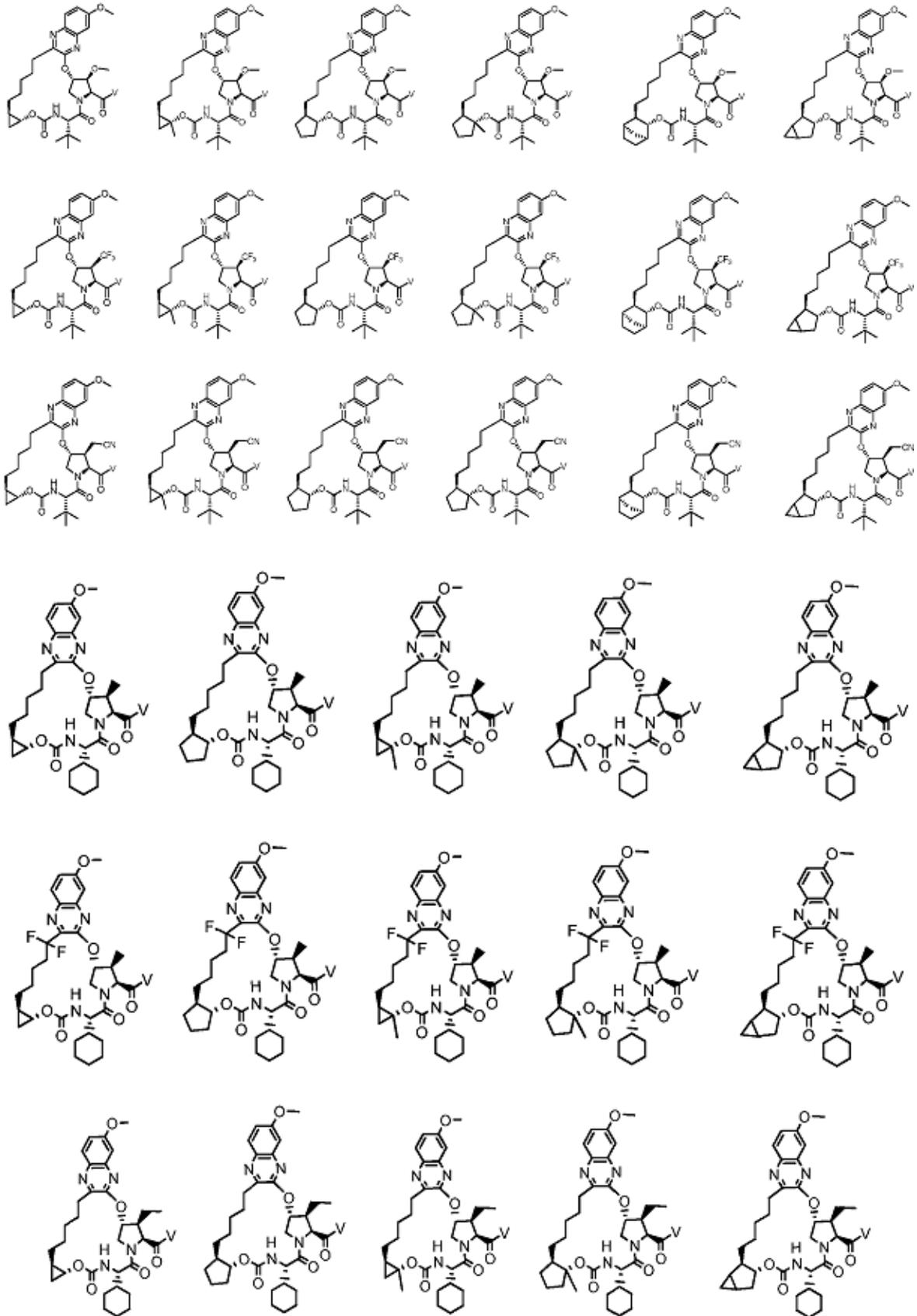


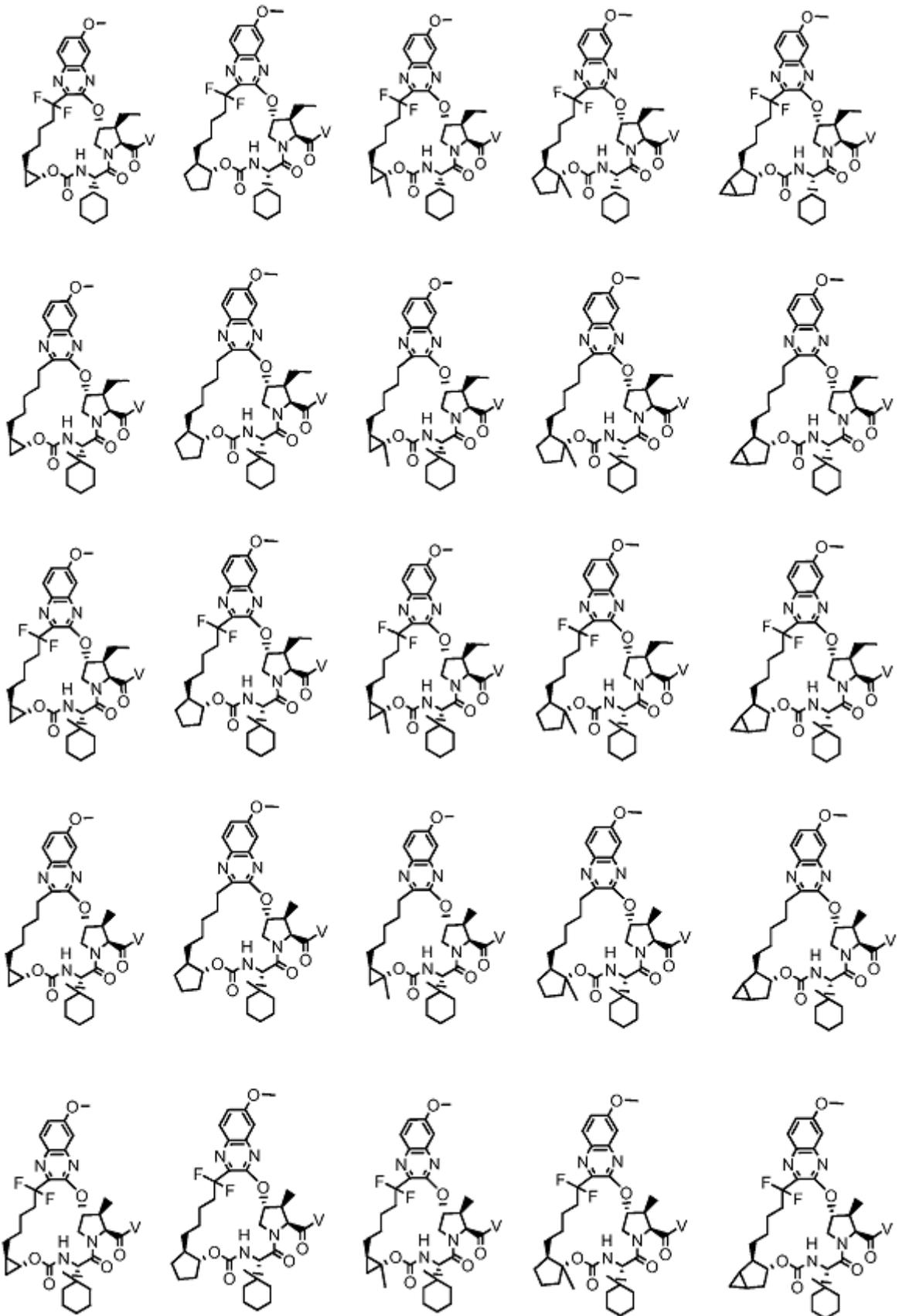


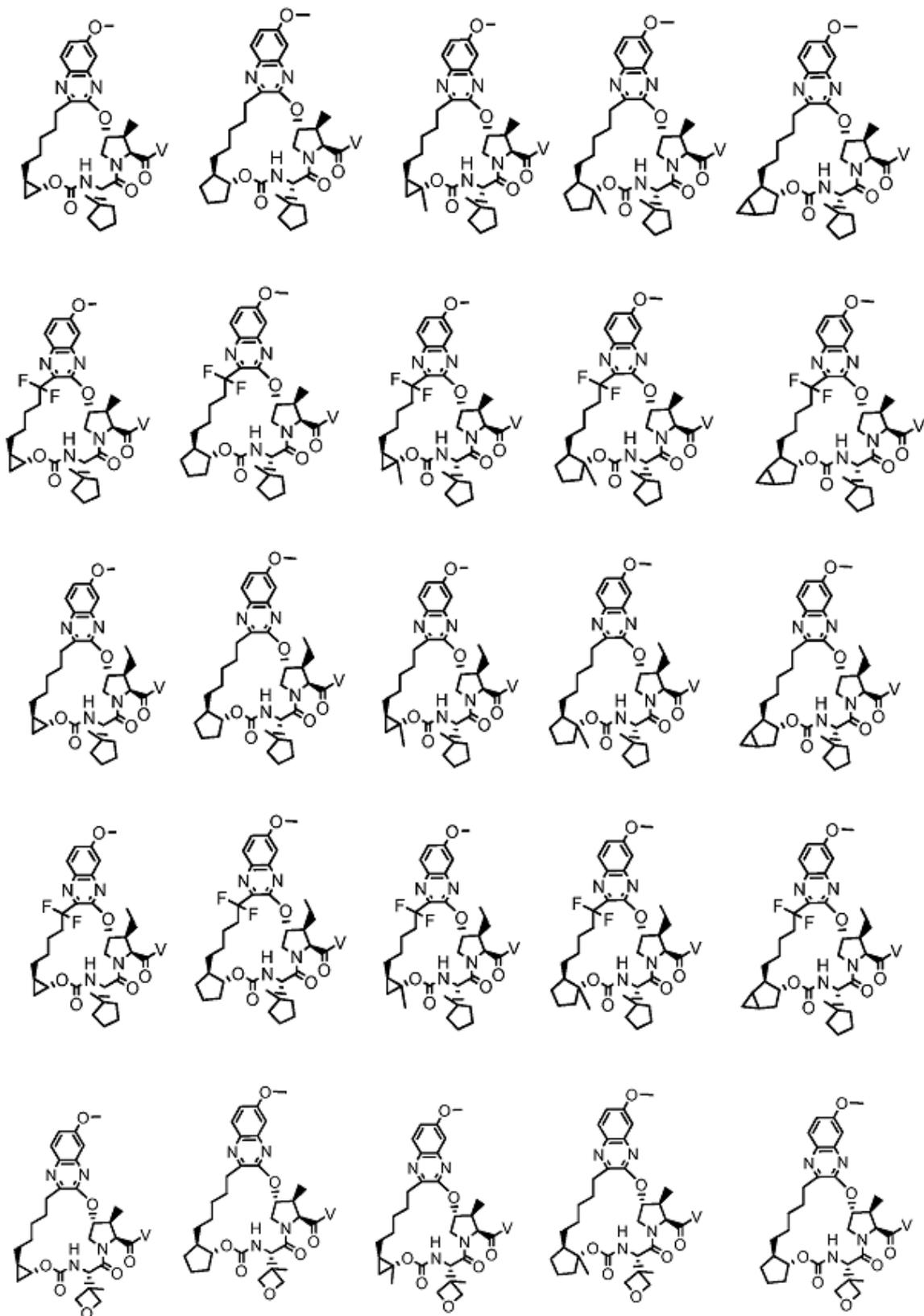


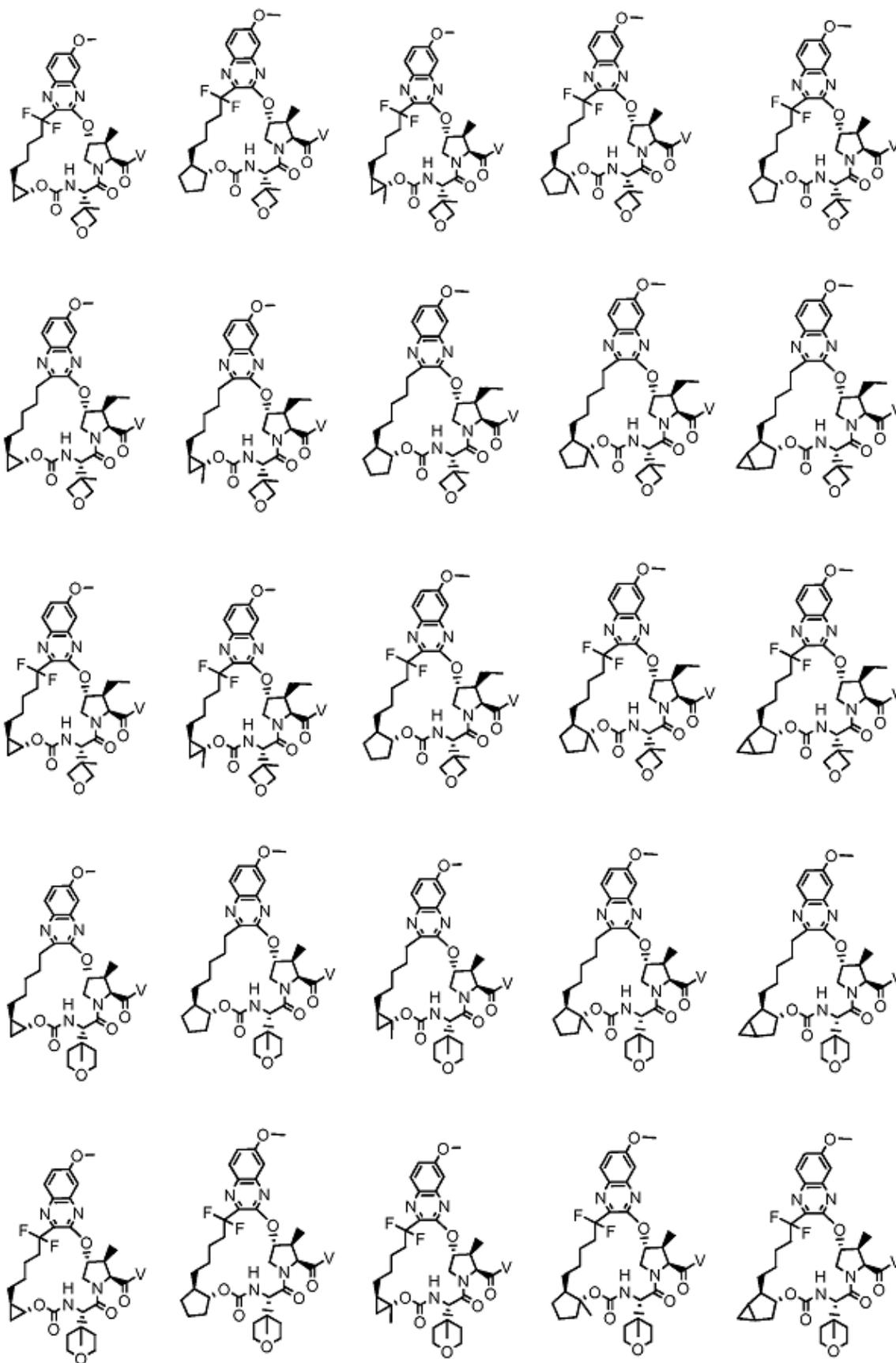


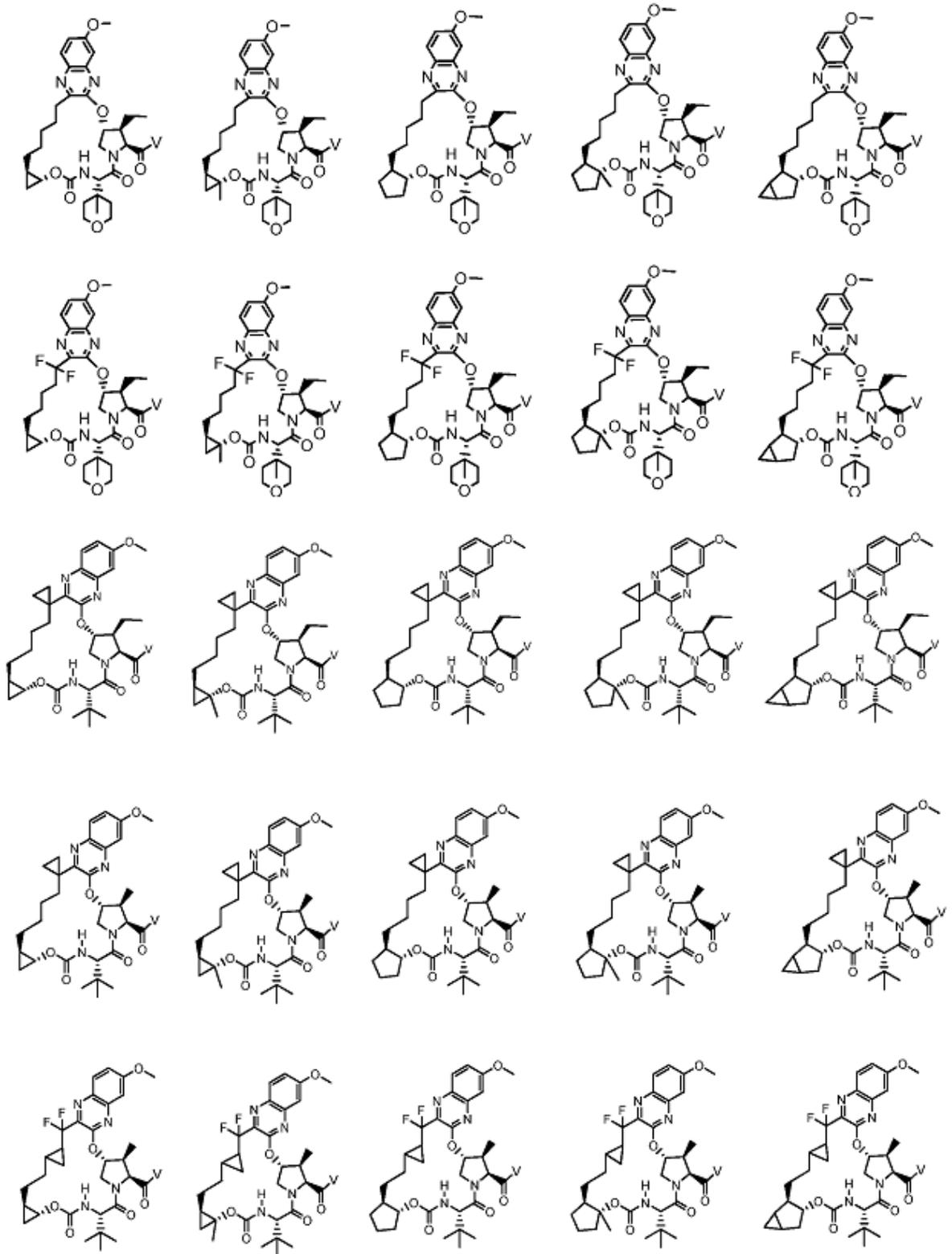


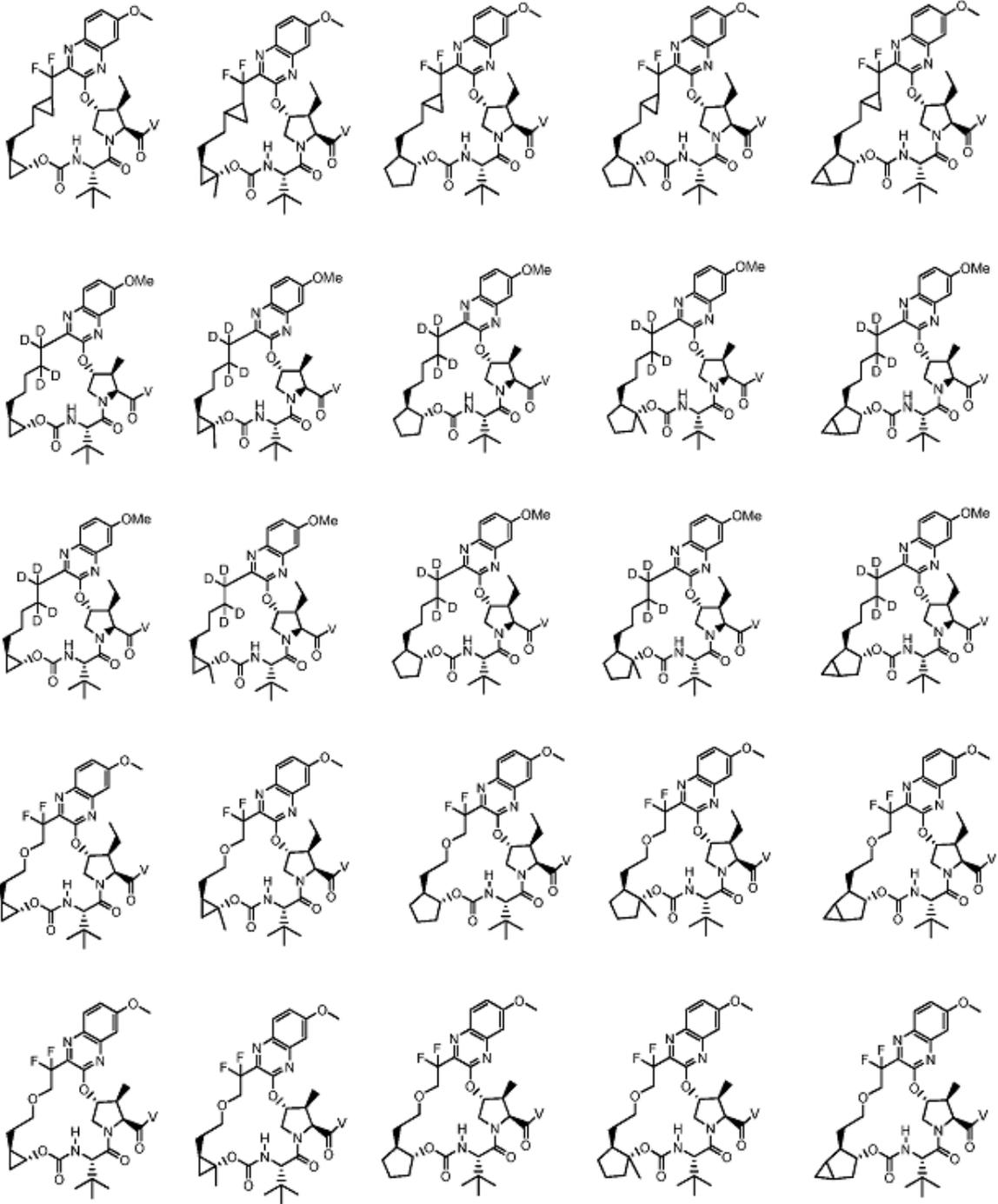


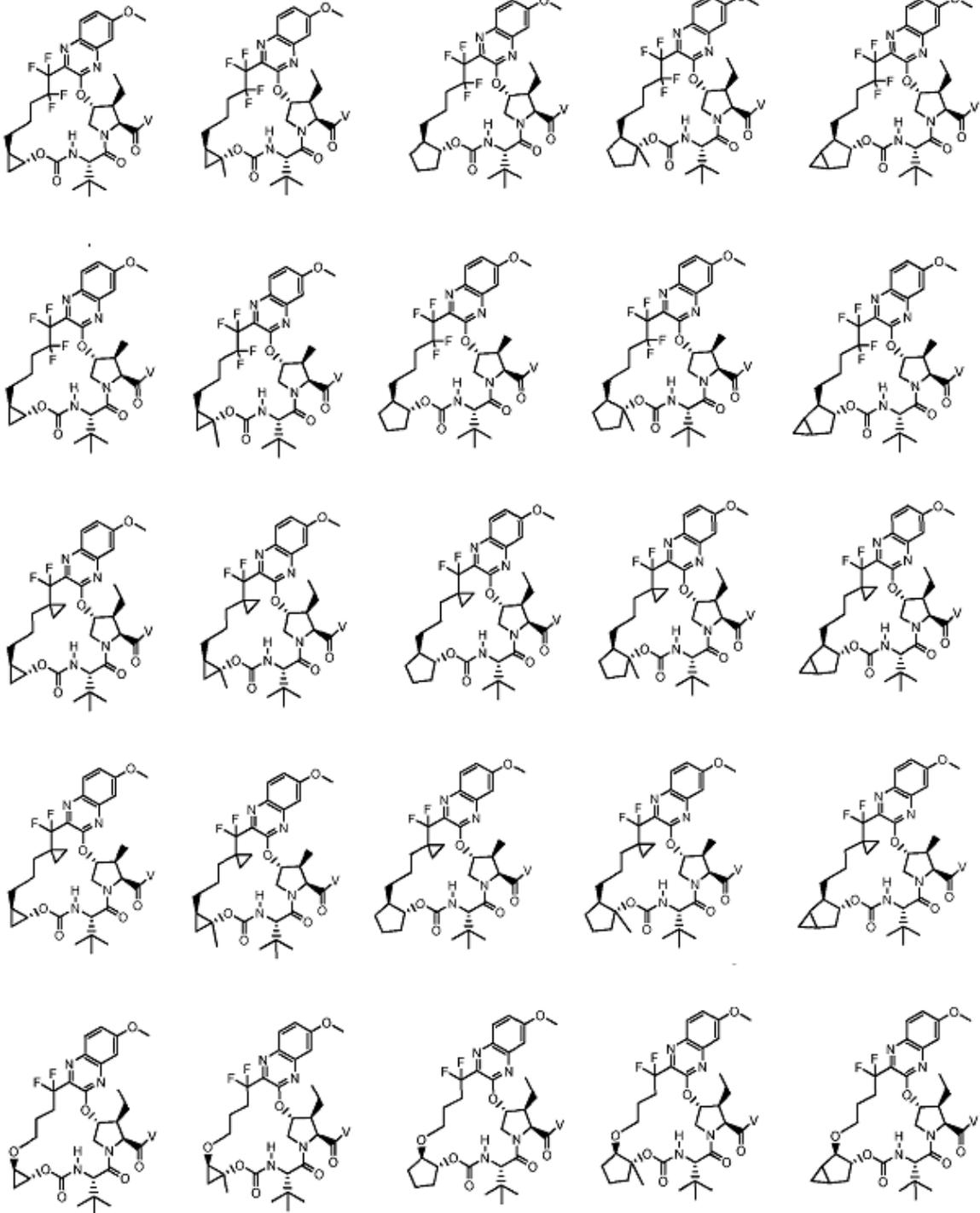


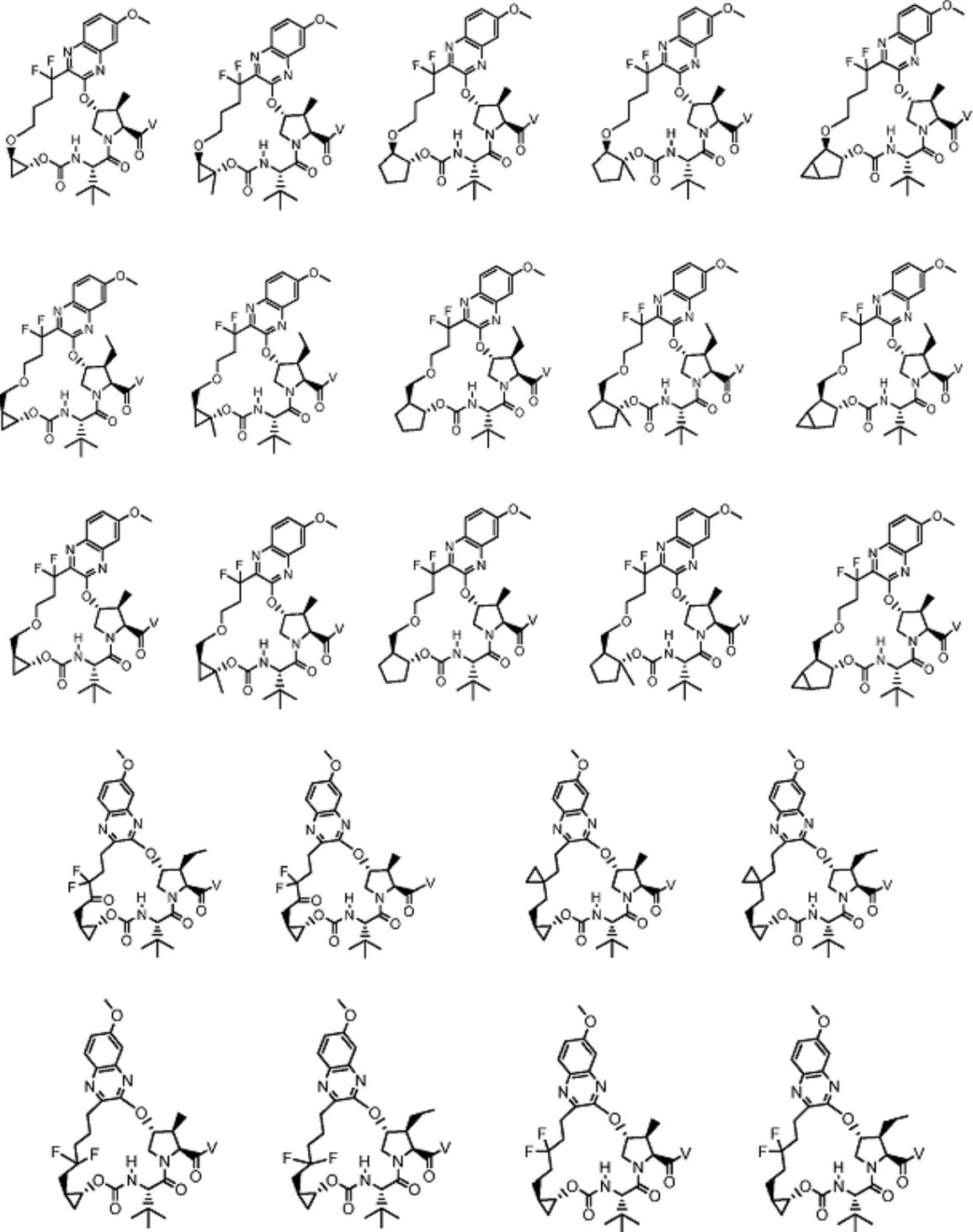


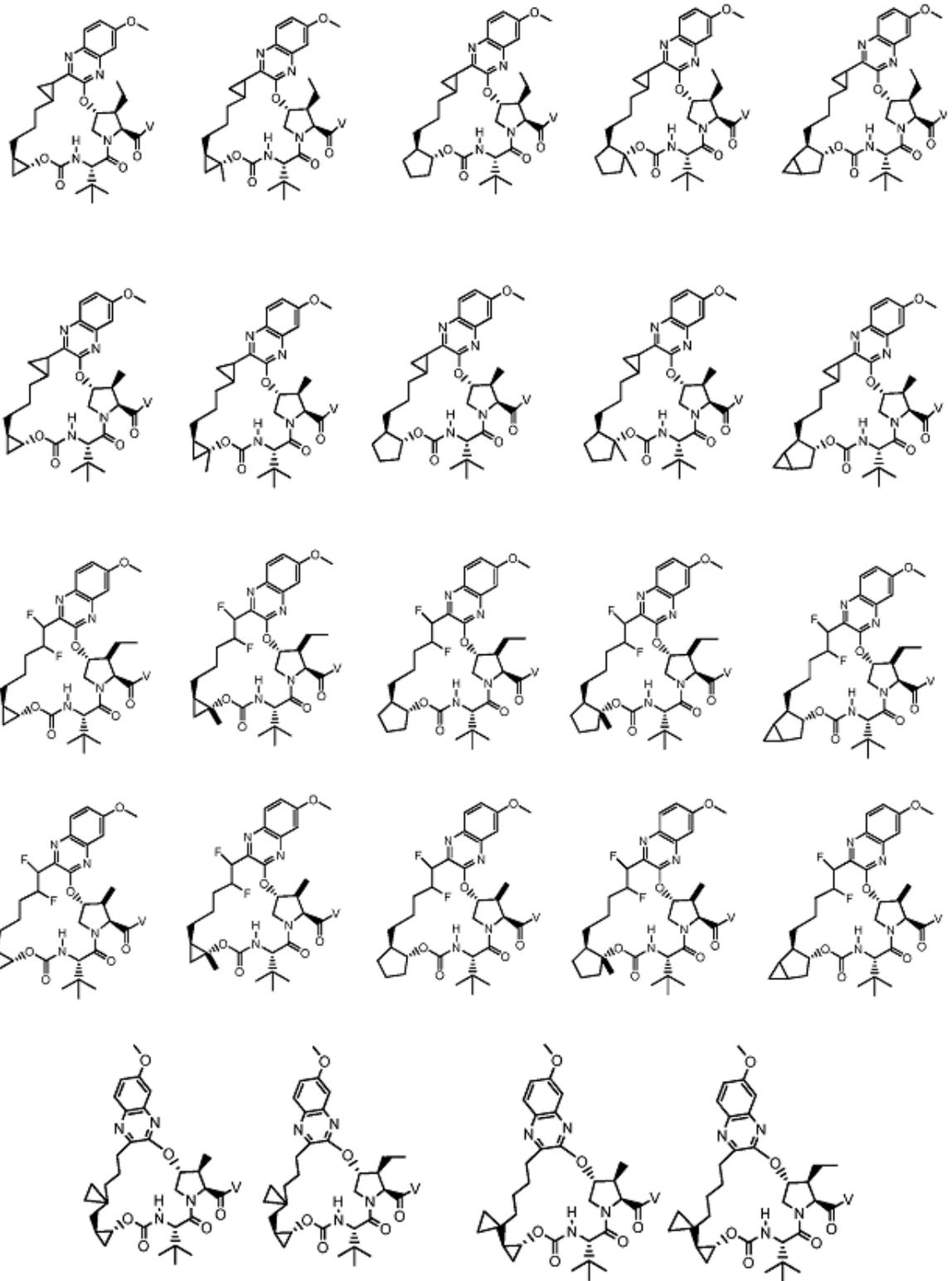


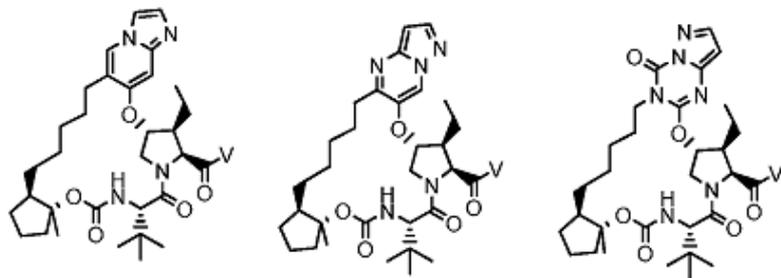
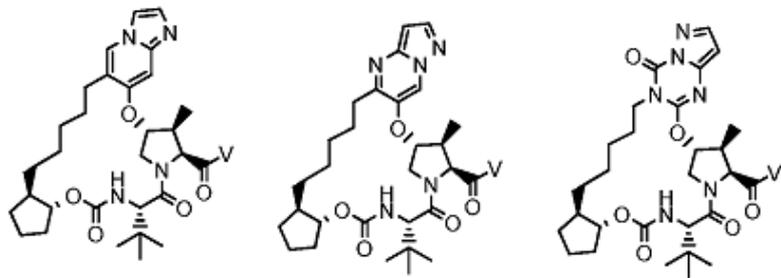
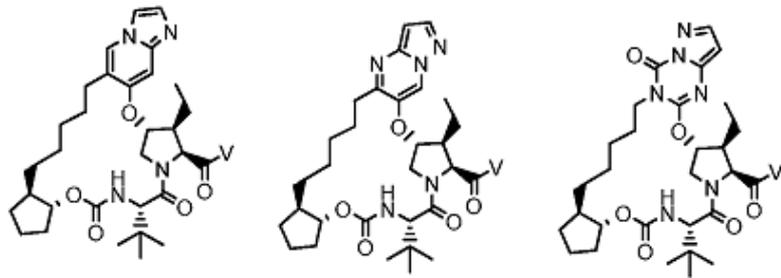
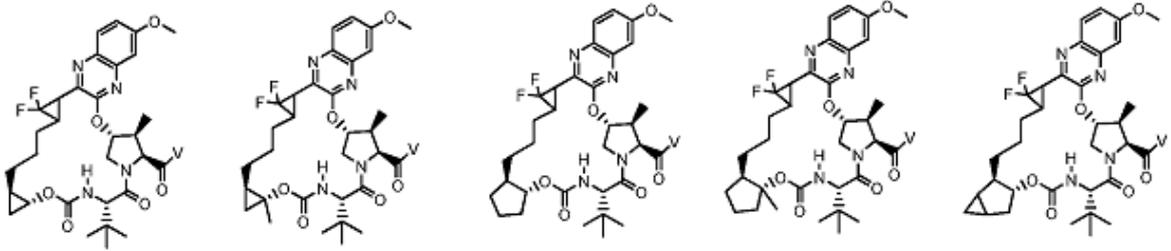
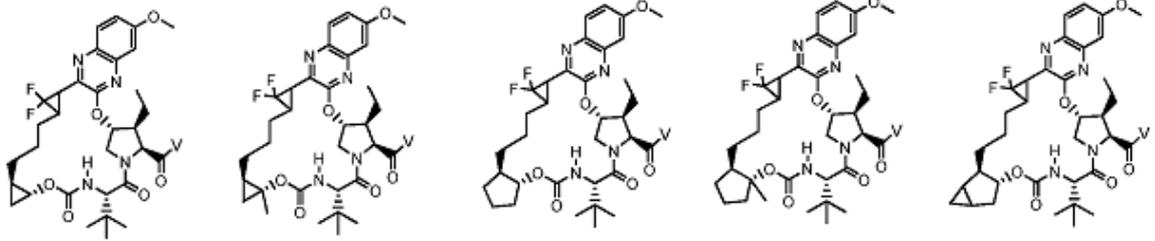


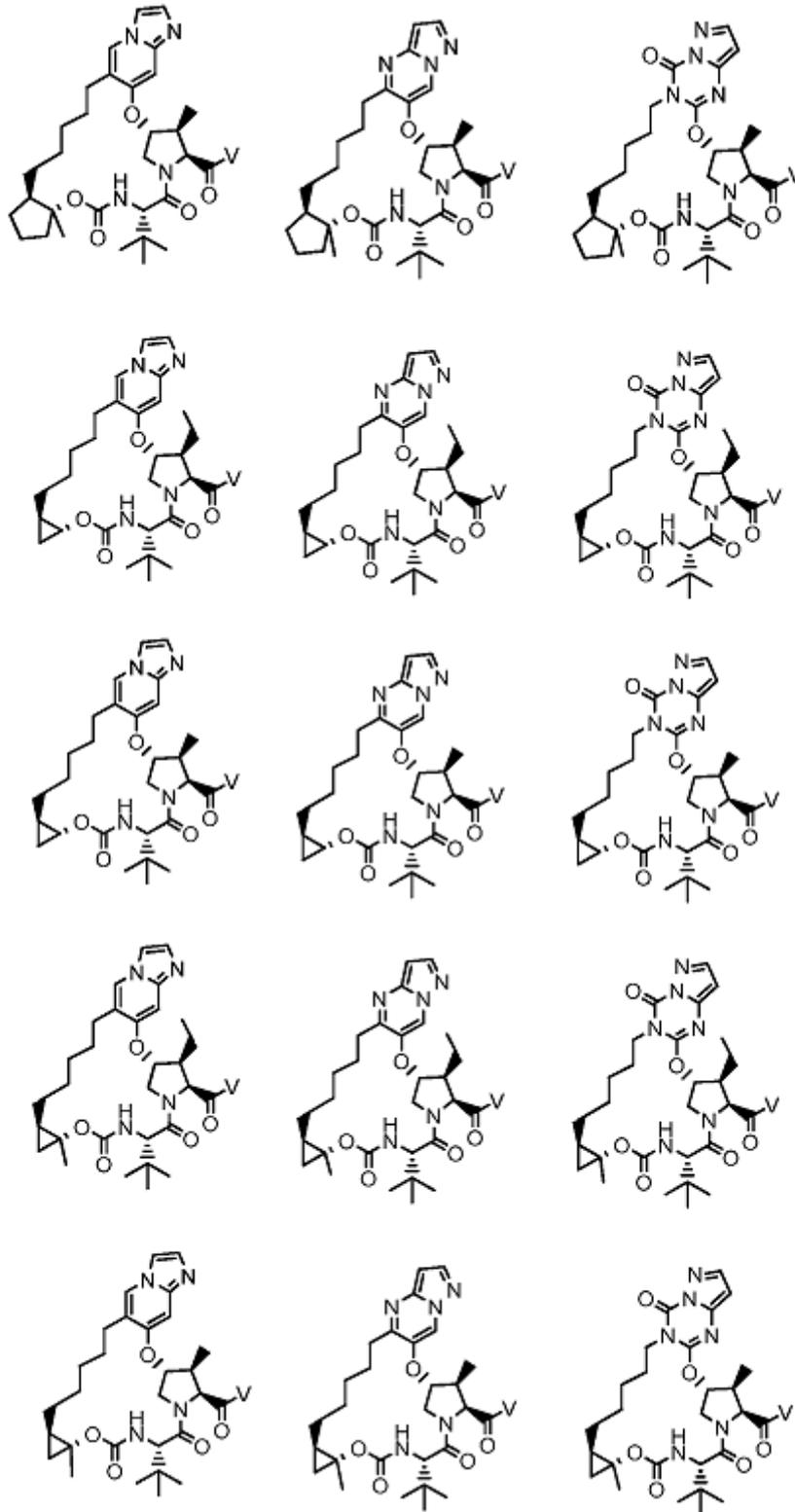


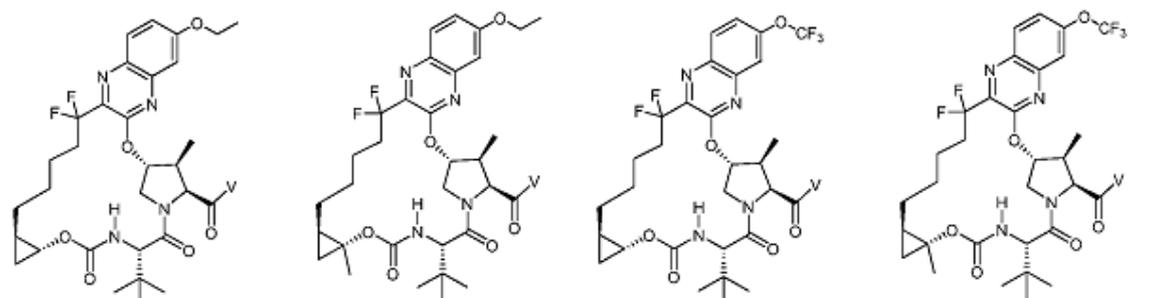
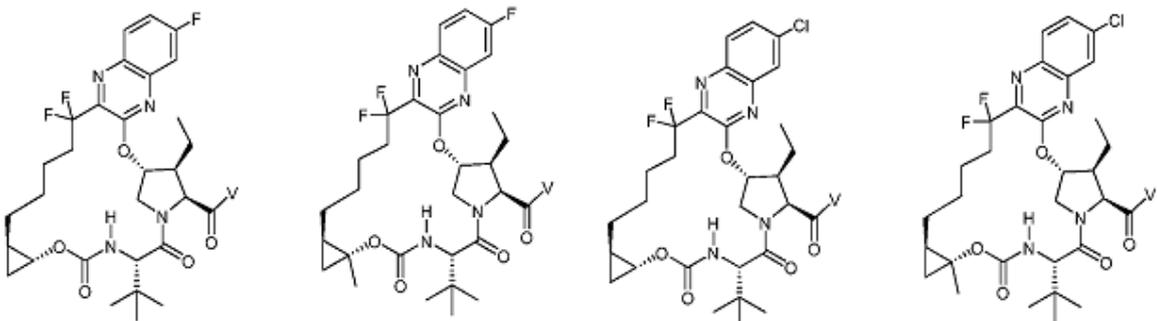
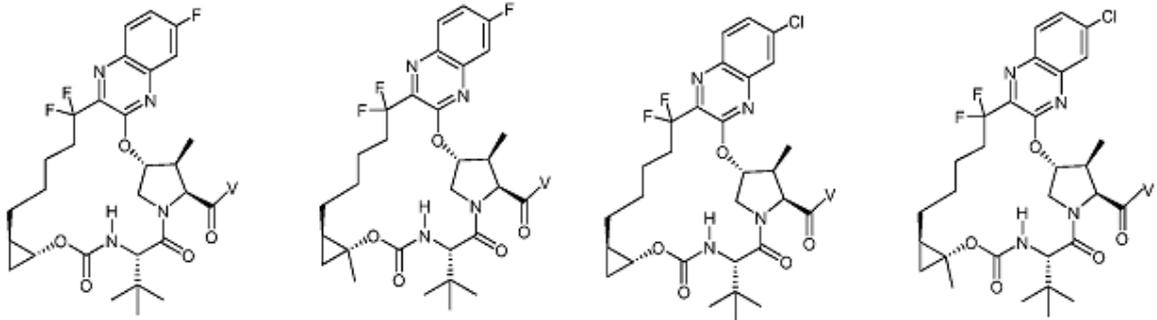
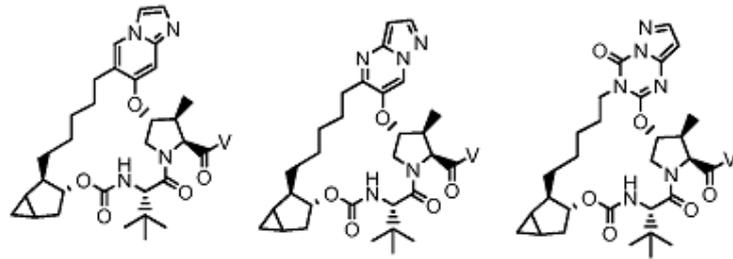
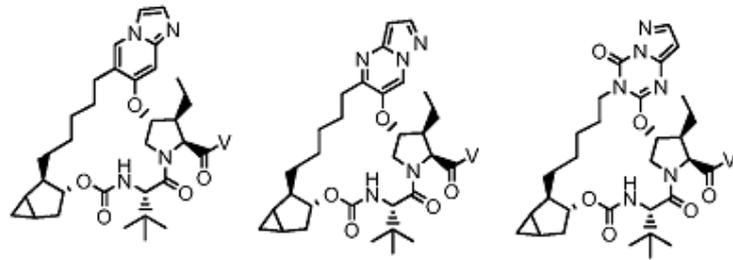


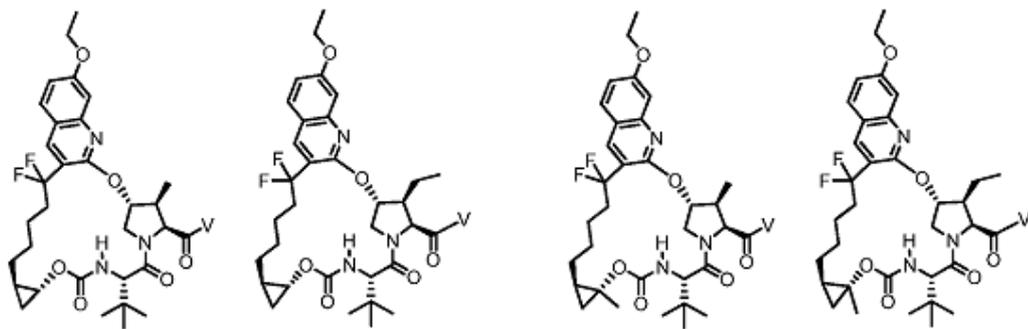
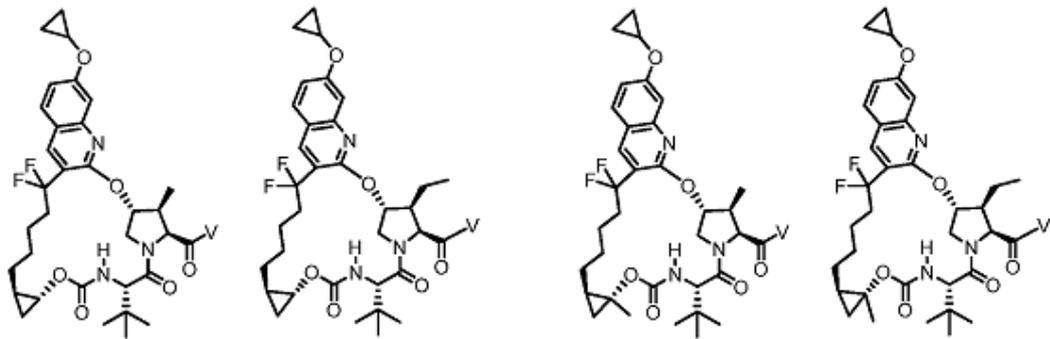
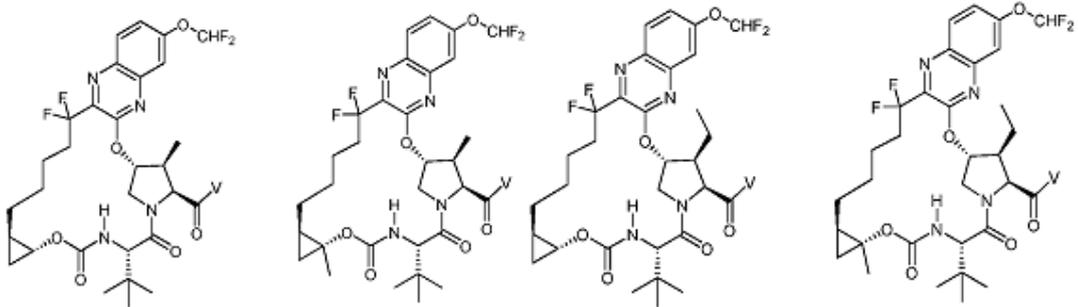
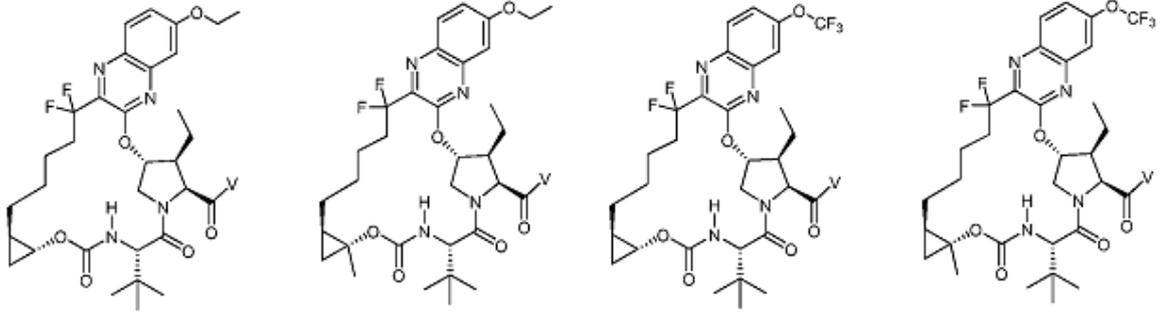


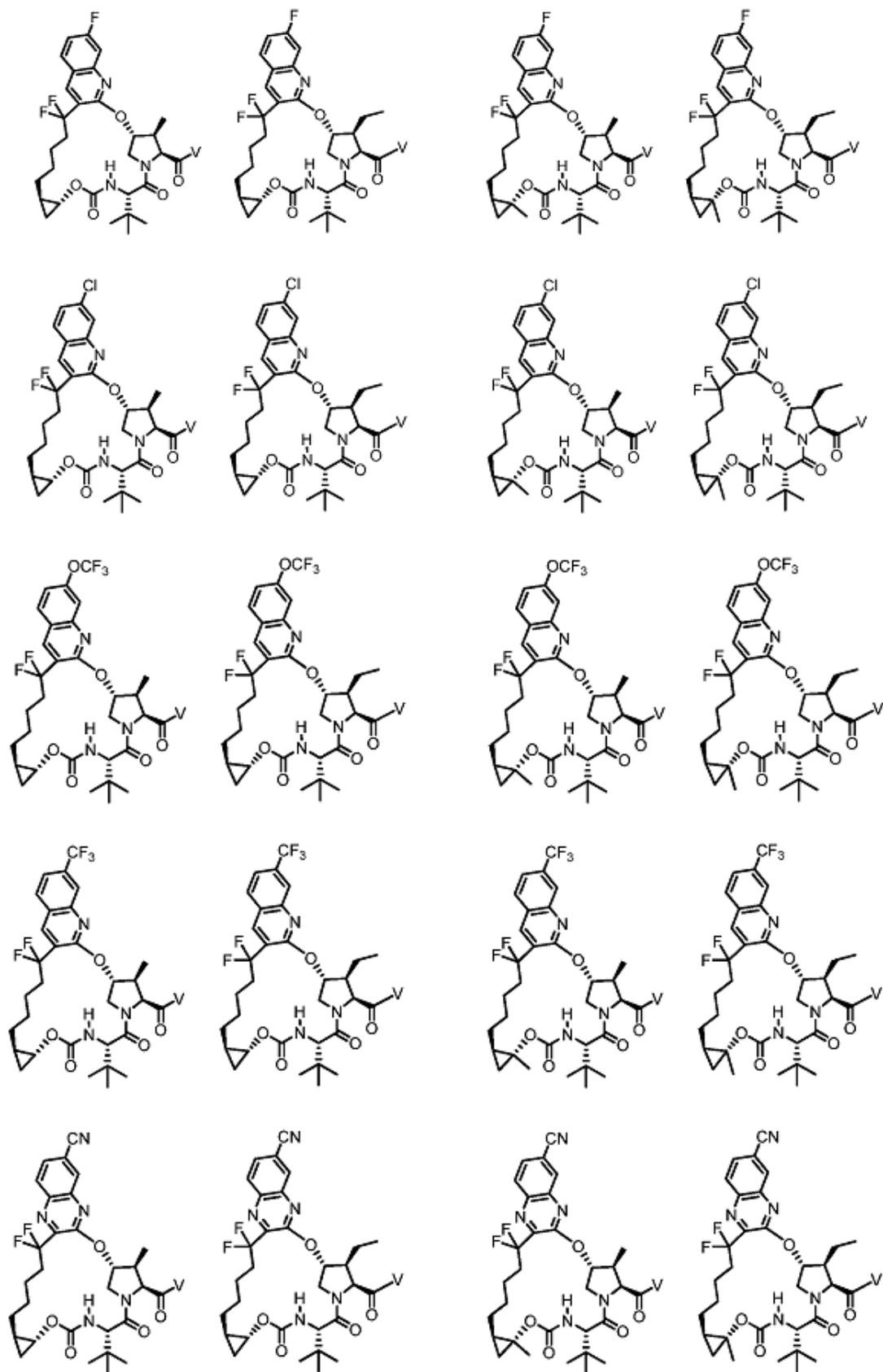


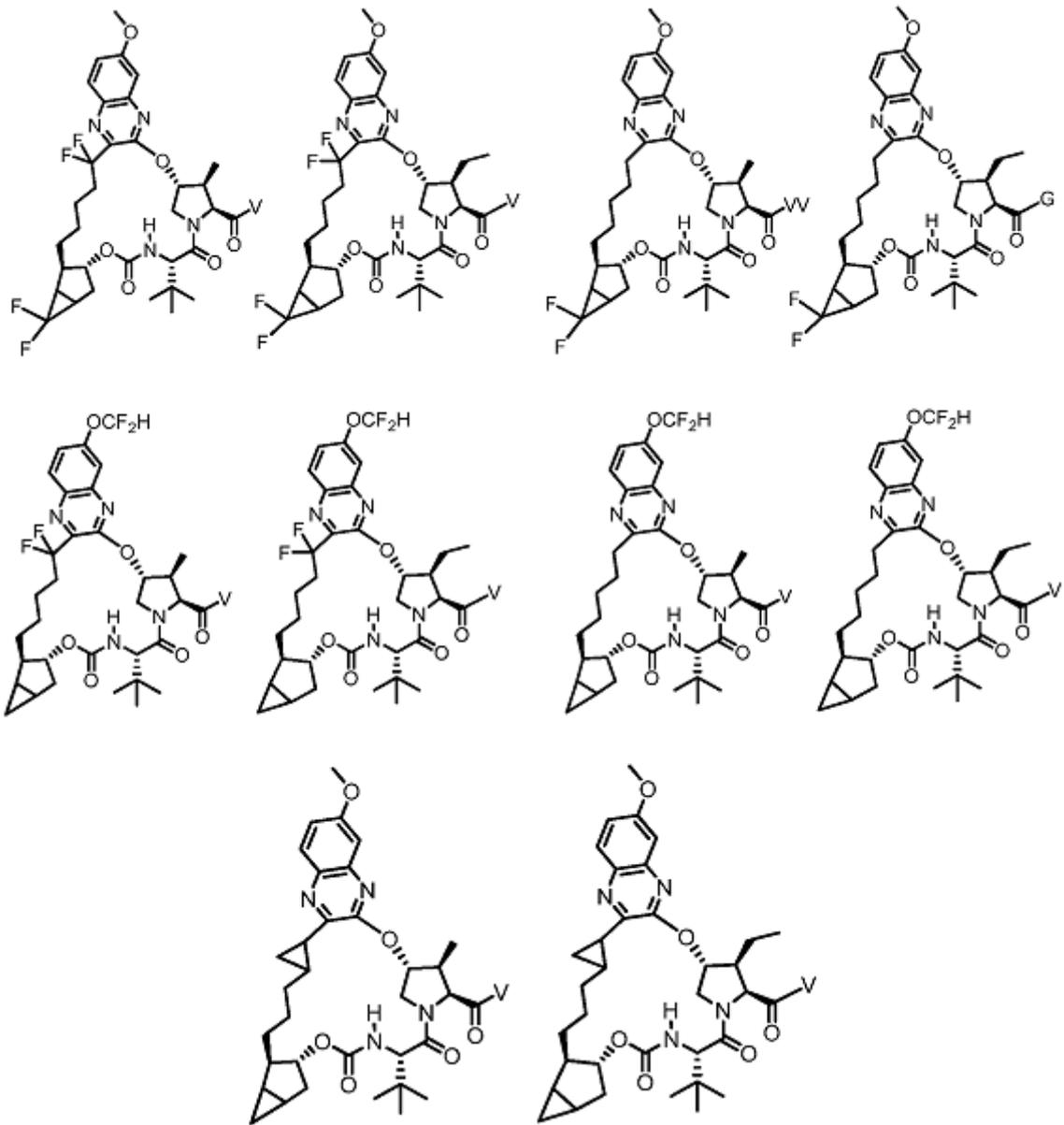




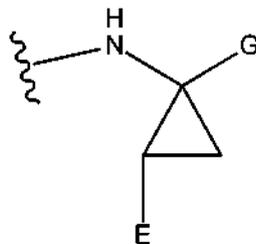








en los que V es una estructura de Fórmula:



5 y en la que E y G son como se han definido anteriormente.

Actividad biológica

10 **Expresión y purificación de generación de proteasas de NS3 de genotipo 1a, 2a, y 3 de plásmidos de expresión de proteasa de NS3**

La secuencia codificante del dominio de proteasa de NS3 del VHC del genotipo 1 b (cepa con-1) se amplificó por

PCR a partir de un plásmido que codifica el replicón I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET (Reblikon, Mainz, Alemania). El cebador 5'-PCR se diseñó para codificar una etiqueta de hexahistidina K₃ N-terminal y para insertar un sitio de escisión de proteasa del virus del grabado del tabaco recombinante (RTEV) en marco en la secuencia codificante de NS3. El fragmento de ADN resultante se clonó en el vector de expresión de la proteína pET28 (Invitrogen, Carlsbad, CA) produciendo el p28-N6H-Tev-NS3(181)1b.

Las secuencias codificantes para el dominio de proteasa del VHC de genotipo 3 se amplificó mediante RT-PCR usando un Kit para RT-PCR Titan One Tube (Roche, Indianapolis, IN) y el ARN se extrajo de suero humano positivo para VHC (BBI Diagnostics, MA) usando un Kit para Virus QIAmp UltraSens (Qiagen, Valencia, CA). Se diseñaron cebadores de PCR en la posición 5' para codificar las etiquetas de hexa-histidina N-terminal y para insertar sitios de escisión de proteasa de rTEV en marco en las secuencias codificantes de proteasa de NS3. Los fragmentos de ADN resultantes se clonaron en pET28 produciendo los vectores de expresión p28-N6H-Tev-NS3(181)1a y p28-N6H-Tev-NS3(181)3, respectivamente.

15 Expresión de proteína de proteasa de NS3

Las bacterias BL21AI (Invitrogen, Carlsbad, CA) se transformaron con vectores de expresión de NS3 del genotipo 1 b o 3 y se usaron para inocular un recipiente de fermentación de 20 l (Sartorius BBI System Inc., Bethlehem, PA), que contenía 18 l de medio 2YT recién preparado suplementado con 50 µg/ml de kanamicina. Cuando las densidades celulares alcanzaron una DO₆₀₀ de 1, la temperatura de los cultivos se redujo de 37 °C a 28 °C y la inducción se inició inmediatamente mediante la adición de concentraciones finales ZnSO₄ 30 µM, L-arabinosa 14 mM y β-D-tiogalactósido de isopropilo 1 mM (IPTG). Las células se recogieron por centrifugación cuatro horas después de la inducción y se almacenaron en forma de sedimentos congelados a -80 °C antes de la purificación de la proteína NS3.

25 Purificación de proteasas de NS3

Purificación de proteasa de NS3 del genotipo 1b

Los sedimentos celulares se descongelaron y se volvieron a suspender en 10 ml/g de células en tampón de lisis que contenía Tris 50 mM a pH 7,6, NaCl 300 mM, 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato al 0,1 % (CHAPS), glicerol al 5 %, y β-mercaptoetanol 2 mM. A continuación, las suspensiones celulares se sometieron a ultrasonidos, se filtraron a través de estopilla, y se pasaron tres veces a través de un microfluidizador a 13.333,3 Tm/m². Los lisados resultantes se centrifugaron a 15500 rpm durante 45 minutos y los sobrenadantes se cargaron en una columna de HisTrap HP (GE Lifesciences) equilibrada previamente con cinco volúmenes de tampón A de Ni (Tris 50 mM a pH 7,6, NaCl 300 mM, CHAPS al 0,1 %, glicerol al 5 %, β-mercaptoetanol 2 mM, imidazol-HCl 50 mM). Las proteínas se eluyeron con un gradiente de un 0-100 % de tampón A de Ni más imidazol-HCl 500 mM y las fracciones se recogieron y se combinaron. La combinación de HisTrap se diluyó a 1:10 con tampón SP-A buffer (Tris 50 mM a pH 7,0, glicerol al 10 %, ditiotretitol 2 mM (DTT)) y se cargó sobre una columna HiTrap SP-HP (GE Lifesciences) equilibrada con tampón SP-A. La proteasa de NS3 se eluyó con un gradiente de un 0-100 % de tampón de SP-B (tampón de SP-A más NaCl 1 M). Se tomaron alícuotas de las combinaciones concentradas de las fracciones de SP que contenían NS3, se congelaron de forma instantánea en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C.

45 Purificación de proteasa de NS3 del genotipo 3

Los sedimentos bacterianos recogidos a partir de la expresión de la proteasa de NS3 del VHC del genotipo 3 se homogeneizaron en tampón de lisis (Tris 25 mM, pH 7,5, tampón que contenía NaCl 150 mM y fluoruro de fenilmetanosulfonilo 1 mM (PMSF)) y se pasaron a través de un microfluidizador a 13.333,3 Tm/m². Los lisados celulares homogeneizados se centrifugaron a 30.000 x g durante 30 minutos a 4 °C. Los sedimentos de P1 resultantes se lavaron con tampón de lavado I (Tris 25 mM, pH 7,5 que contenía CHAPS al 1 %) seguido de centrifugación a 10.000 x g durante 30 minutos a 4 °C. Los sedimentos de P2 resultantes se lavaron con tampón de lavado II (tampón de CAPS 50 mM, pH 10,8, que contenía NaCl 2 M y urea 2 M) seguido de centrifugación a 30.000 x g durante minutos a 4 °C. Los sedimentos de P3 resultantes se volvieron a suspender en tampón de solubilización (20 ml de Tris 25 mM, pH 7,5 que contenía NaCl 150 mM y urea 8 M) y se incubaron a 4 °C durante una hora. las proteínas solubiliza se pasaron a través de un filtro de 0,45 micrómetros. Las concentraciones de proteína se midieron y las soluciones se ajustaron a DTT 40 mM, se incubaron durante 30 minutos a 4 °C que a continuación se diluyeron rápidamente en tampón de replegamiento (Tris 25 mM, pH 8,5, Guanidina-HCl 0,8 M, L-Arginina 0,4 M, ZnSO₄ 10 mM) a la vez que se agitaba. Las soluciones de proteína se incubaron a 4 °C durante una noche para permitir el replegamiento. Las proteasas replegadas se centrifugaron a 30.000 x g durante 10 minutos para retirar los precipitados residuales. Las concentraciones finales de proteína a continuación se midieron y se tomaron alícuotas de las proteasas de NS3, se congelaron de forma instantánea en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C.

Determinación de K_i para proteasa de NS3 de los genotipos 1b y 3a

El dominio de la proteasa de NS3 purificada (aminoácidos 1-181) del virus del genotipo 1 b y 3a se generaron como anteriormente. El sustrato depsipeptídico fluorogénico internamente inactivado Ac-DED(Edans)-EEA ψ [COO]ASK(Dabcil)-NH₂ y un péptido sintético que contenía los residuos del núcleo hidrófugo del cofactor de la proteína NS4A (KKGSSVIVGRILSGRKK; péptido NS4A) se obtuvieron en Anaspec, Inc. (San José, CA). Otros agentes químicos y bioquímicos eran de calidad reactiva o mejor y se adquirieron en proveedores estándar.

Las reacciones se desarrollaron a temperatura ambiente en tampón que consistía en HEPES 50 mM, glicerol al 40 %, Triton X-100 al 0,05 %, DTT 10 mM, y DMSO al 10 %. Las soluciones de ensayo finales contenían proteasa del genotipo 1 b de 50 pM o proteasa del genotipo 3a 200 pM, péptido de NS4A 20 μ M, y sustrato 4 μ M (genotipo 1b) o sustrato 2 μ M (genotipo 3a). Las concentraciones de inhibidor variaban de 100 nM a 5 pM en diluciones de 3 veces, y los controles sin inhibidor se incluyeron.

Las diluciones del compuesto se prepararon en DMSO a una concentración final de 20 x. Las mezclas de reacción se prepararon en placas de ensayo de 96 pocillos. Una solución de enzima y péptido de NS4A en tampón de ensayo (volumen de 25 μ l con ambos reactivos a una concentración final de 4 x) se mezcló con 45 μ l de tampón de ensayo y 5 μ l de cualquiera de inhibidor o DMSO, y se incubó previamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción comenzó mediante la adición de 25 μ l de solución de sustrato a una concentración final de 4 x. Las placas se mezclaron vigorosamente durante 5-10 segundos y se permitió que las reacciones evolucionaran durante 90 minutos. La fluorescencia se midió cada 30 s entre 90 y 120 minutos de tiempo de reacción usando un lector de placas multimodo Tecan InfiniTe M1000 o PerkinElmer Envision con una longitud de onda de excitación de 340 nm y una longitud de onda de emisión de 490 nm.

Las tasas se calcularon a partir de las curvas de evolución en el estado estacionario, en el momento de 90-120 minutos después de la adición del sustrato. Para determinar la K_i , las tasas se representaron gráficamente como una función de la concentración de inhibidor, y los datos se ajustaron con la ecuación 1 (Morrison, J. F., *Biochimica et Biophysica Acta* 1969, 185, 269-286) para calcular la K_i^{ap} usando GraphPad Prism 5. La fracción activa de la enzima se determinó por titulación del sitio activo con inhibidores potentes conocidos. La K_i se calculó a partir de $K_i^{ap}/(1 + [S]/K_m)$. Los resultados de K_i para los compuestos representativos para el genotipo 1 b y 3a (**K_i 1B** y **K_i 3A**, respectivamente) se informan en la Tabla 1.

$$\frac{v}{v_0} = \frac{[E]_t - [I]_t - K_i^{ap} + \sqrt{([E]_t - [I]_t - K_i^{ap})^2 + 4[E]_t K_i^{ap}}}{2[E]_t} \quad (1)$$

Evaluación de la actividad anti-VHC basada en células

La potencia antiviral (CE_{50}) se determinó en ambas líneas celulares estables de replicón del VHC subgenómico y células de replicón del VHC transfectadas transitorias. La expresión concentración eficaz semimáxima (CE_{50}) se refiere a la concentración de un fármaco que induce una respuesta a medio camino entre el valor inicial y máximo después de del tiempo de exposición es específica a continuación.

Los replicones del VHC subgenómicos estables para el genotipo 1 a, 1 b, 2a, 3a, y 4a se establecieron en células obtenidas a partir de Huh-7 como se describe en Lohmann *et al.*, (Lohmann V, Korner F, Koch J, *et al.*, Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999; 285:119-3). Cada línea celular estable contiene un replicón del VHC bicistrónico que codifica un gen indicador de luciferasa de *Renilla* humanizado (hRLuc) fusionado con un gen de resistencia a neomicina seleccionable, seguido de un IRES de EMCV y la región codificante de NS3-NS5B del VHC. La selección de las células que expresan de forma constitutiva el replicón del VHC se consiguió en presencia del antibiótico de selección, neomicina (G418). La actividad de luciferasa se midió como un marcador para niveles de replicación del VHC intracelulares.

El replicón estable del genotipo 1 a se obtuvo a partir de la cepa H77 del VHC y contenía las mutaciones adaptativas P1496L y S2204I. El replicón estable del genotipo 1 b se obtuvo a partir de de la cepa Con1 del VHC y contenía las mutaciones adaptativas E1202G, T1280I, y K1846T. El replicón estable del genotipo 2a se obtuvo a partir de la cepa JFH-1 del VHC y no requería mutaciones adaptativas. El replicón estable del genotipo 3a se obtuvo a partir de la cepa S52 del VHC y contenía las mutaciones adaptativas P1121 L, A1198T y S22101 (equivalente a S2204I en el genotipo 1). El replicón estable del genotipo 4a se obtuvo a partir de la cepa ED43 del VHC y contenía las mutaciones adaptativas Q1691R y S2204I. Todas las líneas celulares de replicón se propagaron en células obtenidas a partir de Huh-7 y se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con un 10 % de suero bovino fetal (FBS) y 0,5 mg/ml de G418.

Se establecieron replicones del VHC transfectados de forma transitoria para las variantes D168A resistentes al inhibidor de proteasa de genotipo 1 a, 1 b, 3a y NS3/4a en el genotipo 1 b o R155K en el genotipo 1a. Los replicones transfectados de forma transitoria también son replicones subgenómicos biscistrónicos pero no contienen el marcador seleccionable de neomicina presente en replicones estables. Estos replicones codifican el IRES del virus de la polio seguido indicador hRLuc, el IRES de EMCV y por último la región codificante de NS3-NS5B del VHC. Los replicones de tipo silvestre de genotipo 1 a (H77) y 1 b (Con1) se obtuvieron a partir de la misma cepa y contenían las mismas mutaciones adaptativas que se han enumerado anteriormente. El replicón transitorio de genotipo 3a se obtuvo a partir de la cepa S52 del VHC que se ha mencionado anteriormente, pero contenía las mutaciones adaptativas P1112L, K1615E y S2210I ligeramente diferentes. De forma específica, la mutación adaptativa secundaria A1198T (A166T) en el dominio de proteasa del replicón del genotipo 3a estable se sustituyó por K1615E (K583E) en la helicasa de NS3, sin efecto en la eficacia de la replicación. La retirada de A166T ubicada en el dominio de proteasa minimiza el impacto de esta variante en inhibidores que se dirigen al dominio de proteasa y representa un dominio de proteasa más cercano al de tipo silvestre para el genotipo 3a. Se introdujeron replicones resistentes que codificaban mutaciones de inhibidores de la proteasa NS3/4 en el gen NS3 de tipo silvestre de 1 b o 1 a mediante mutagénesis dirigida. Los ARN transcritos *in vitro* de todos los replicones transitorios se transfectaron en líneas de células obtenidas a partir de Huh-7 sin tratamiento previo mediante electroporación. La actividad de luciferasa se midió como un marcador para niveles de replicación del VHC intracelular.

Para realizar los ensayos de CE_{50} , las células de cada replicón del VHC se distribuyeron en placas de 384 pocillos. Los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración de 10 mM y se diluyeron en DMSO usando un instrumento de pipeteo automatizado. Los compuestos diluidos en serie tres veces se añadieron directamente a las células usando un instrumento automatizado. El DMSO se usó como un control negativo (disolvente; sin inhibición), y una combinación de tres inhibidores del VHC incluyendo un inhibidor de proteasa; un inhibidor de NS5A y un inhibidor de nucleósido se usó a concentraciones $> 100 \times CE_{50}$ como un control positivo (100 % de inhibición). Setenta y dos horas más tarde, las células se lisaron y la actividad de luciferasa de *Renilla* se cuantificó de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Promega-Madison, WI). Se realizó regresión no lineal para calcular los valores de CE_{50} .

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2:

Tabla 1: Valores de actividad biológica para líneas celulares de replicón del VHC subgenómicas estables

Ejemplo	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	CE_{50} 1A RLUC* (nM)	CE_{50} 1B RLUC* (nM)	CE_{50} 2A RLUC* (nM)	CE_{50} 3A RLUC* (nM)	CE_{50} 4A RLUC* (nM)
1	0,03	0,07	4,4	3,9	4,1	46	3,1
2	0,01	0,04	4,0	3,1	3,9	77	2,7
3	0,18	0,56	11,7	9,8	28	546	10
4	0,17	0,56	10,7	9,6	16	271	7,9
5	0,04	0,17	8,7	7,4	11	405	6,9
6	0,20	0,62	35	36	34	1361	34
7	0,05	0,06	4,9	3,8	4,2	67	3,2
8	0,07	0,42	16	8,6	20	465	13
9	0,15	0,59	17	7,9	23	1268	11
10	0,16	0,52	30	22	49	978	26
11	0,23	0,88	28	17	34	1162	19
12	0,27	1,2	34	18	25	2013	21
13	0,04	0,18	13	9,5	26	685	11
14	0,07	0,24	9,7	6,8	7,0	308	7,3
15	0,05	0,30	11	6,8	9,8	550	7,8
16	0,09	0,21	12	7,4	6,2	201	8,1
17	0,04	0,06	3,9	3,3	3,7	15	2,9
18	0,03	0,10	3,9	2,6	5,0	70	2,8
19	0,02	0,13	4,0	2,6	4,6	89	3,1
20	0,12	0,53	8,1	5,2	19	392	5,9

ES 2 605 383 T3

21	0,10	0,45	6,8	4,7	12	263	6,2
22	0,07	1,3	15	7,5	27	727	11
23	0,08	1,1	13	7,5	23	587	9,9
24	0,05	0,92	12	7,5	20	663	9,2
25	0,05	0,39	8,8	6,3	13	409	7,1
26	0,05	0,17	6,3	4,3	12	297	6,0
27	0,03	0,08	6,6	5,2	6,7	266	6,1
28	0,03	0,08	6,7	4,6	6,2	266	4,1
29	0,06	0,12	10	8,9	11	137	7,2
30	0,14	0,63	55	35	47	2437	31
31	0,13	4,9	40	18	63	2071	20
32	0,18	0,87	59	30	35	2311	30
33	0,03	0,06	7,6	2,8	4,9	16	2,3
34	0,10	0,28	12	13	18	322	9,7
35	0,07	0,23	9,1	11	7,4	162	7,6
36	0,10	1,7	23	14	53	585	9,1
37	0,10	0,19	24	22	16	575	15
38	0,03	0,70	7,8	4,2	5,4	151	5,5
39	0,08	0,20	34	39	41	321	26
40	0,08	0,18	25	22	48	360	18
41	0,18	0,79	135	142	106	2606	135
42	0,10	0,75	20	16	17	343	14
43	0,06	0,16	4,9	3,8	5,2	92	3,6
44	0,03	0,08	3,1	2,1	2,9	53	2,2
45	0,04	0,48	21	8,3	24	549	13
46	0,03	0,05	3,1	2,7	3,8	17	2,5
47	0,07	0,19	3,8	3,6	12	58	4,2
48	0,07	0,09	2,0	1,8	9,7	73	2,2
49	0,04	0,07	3,7	4,1	5,2	20	3,5
50	63	100	4444	4444	379	19708	4444
51	0,31	0,84	40	39	103	1221	30
52	0,25	1,3	195	245	380	2307	161
53	0,03	0,09	51	7,7	13	18	2,8
54	0,11	0,50	33	18	76	260	13
55	0,09	0,20	13	3,8	12	140	3,5
56	0,38	1,0	41	37	57	1026	57
57	0,07	0,28	12	11	21	166	4,9
58	0,07	0,17	12	9,7	12	134	12
59	0,04	0,06	5,4	11	13	20	5,6
60	0,04	0,08	11	4,8	7,7	45	5,4

ES 2 605 383 T3

61	0,06	0,09	13	10	8,7	28	11
62	0,04	0,03	3,4	3,0	5,0	8,5	2,4
63	0,03	0,01	4,2	2,9	3,2	11	3,2
64	0,07	1,2	100	38	48	671	34
65	0,08	0,07	12	8,4	7,7	30	8,1
66	0,04	0,06	37	20	105	1786	25
67	0,04	0,32	11	12	24	383	12
68	0,05	0,63	13	7,7	18	364	9,4
69	0,07	0,17	5,2	4,9	11	64	5,8
70	0,05	0,05	8,4	8,5	15	41	6,4
71	0,03	0,14	6,5	5,3	23	160	5,3
72	0,05	4,1	365	300	740	1819	383
73	0,11	0,82	7,9	7,5	22	178	7,2
74	0,03	0,12	8,0	5,0	18	374	8,3
75	0,03	0,12	9,9	6,4	18	240	10
76	0,03	0,06	2,4	2,2	2,4	9,0	1,9
77	nt	nt	23	12	29	741	16
78	0,21	0,82	267	394	195	1115	225
79	0,06	0,06	7,0	5,8	4,1	71	5,6
80	0,49	13	1127	344	748	44444	1182
81	0,04	0,05	4,0	3,6	3,6	12	4,3
82	0,03	0,04	8,5	9,3	4,7	25	10
83	0,09	0,48	62	58	19	1219	42
84	0,04	0,08	5,9	5,7	7,2	27	6,4
85	0,05	0,03	16	17	7,7	304	9,2
86	0,04	0,07	5,6	5,5	5,9	42	5,7
87	0,02	0,05	4,8	3,9	3,3	14	3,8
88	0,02	0,29	9,3	4,6	2,7	105	4,1
89	0,03	0,05	6,0	6,1	4,3	19	4,6
90	0,06	0,13	12	9,6	8,8	114	10,4
91	nt	nt	2,4	1,9	4,0	149	2,4
92	nt	nt	3,3	3,2	4,6	58	3,2
93	nt	nt	12	14	15	116	11
94	nt	nt	3,8	5,2	3,3	32	3,0
96	nt	nt	12	11	5,4	77	8,9
97	nt	nt	6,3	4,6	5,8	67	5,3
nt - no ensayado							
*RULC: luciferasa de <i>Renilla</i>							

Tabla 2: Valores de actividad biológica para líneas celulares de replicón del VHC transfectadas de forma transitoria

	CE ₅₀ 3A WT* (nM)	CE ₅₀ 1A WT* (nM)	CE ₅₀ 1A R155K [†] (nM)	CE ₅₀ 1B WT* (nM)	CE ₅₀ 1B D168A [‡] (nM)
1	17	3,2	4,9	2,2	17
2	nt	2,4	7,0	1,0	33
3	nt	6,6	32	3,5	128
4	68	7,1	20	6,5	66
5	nt	3,7	17	3,2	91
6	nt	26	58	11	216
7	14	3,8	6,7	2,3	20
8	nt	8,8	28	4,8	89
9	nt	12	208	2,5	360
10	nt	37	131	10	493
11	nt	20	159	9,4	605
12	nt	14	283	5,7	640
13	nt	8,6	59	3,1	209
14	nt	7,4	21	4,0	99
15	nt	6,5	20	3,0	182
16	nt	9,4	22	5,8	61
17	6,1	2,9	2,8	1,7	4,3
18	nt	2,3	5,0	1,2	24
19	nt	2,1	3,4	1,1	28
20	Nt	3,4	17	2,7	90
21	nt	4,1	15	3,8	70
22	nt	8,6	48	2,6	242
23	nt	9,5	36	3,6	173
24	nt	9,3	49	3,2	284
25	nt	4,4	17	3,6	116
26	nt	3,6	12	1,9	109
27	nt	6,0	20	4,3	70
28	nt	3,0	9	3,4	54
29	nt	4,8	11	3,1	48
30	nt	41	296	31	503
31	nt	27	154	6,6	805
32	nt	44	547	14	653
33	5,3	2,6	2,5	1,6	4,2
34	46	15	18	9	64
35	35	12	17	10	38
36	128	16	271	9,4	333
37	69	29	51	22	159

ES 2 605 383 T3

38	nt	4,5	8,4	2,8	25
39	89	23	63	16	105
40	156	17	74	8,6	129
41	539	164	505	154	715
42	nt	17	35	10	109
43	nt	3,8	8,7	2,4	41
44	7,0	2,4	4,0	1,4	15
45	nt	13	35	5,3	88
46	6,788	2,4	3,2	1,2	4,5
47	17	5,4	6,1	2,0	12
48	13	1,7	4,0	1,1	6,5
49	6,3	3,5	3,8	2,8	4,2
50	26825	4444	3830	4444	4444
51	265	28	92	24	318
52	538	150	516	161	887
53	15	5,3	5,6	2,0	11
54	147	19	27	10	123
55	71	8,0	32	2,3	53
56	226	63	168	59	252
57	54	12	17	7,5	48
58	38	12	18	14	23
59	15	10	6,8	6,8	6,4
60	9,8	5,8	8,6	2,3	15
61	13	12	10	9,3	6,7
62	4,0	3,5	2,7	1,5	2,0
63	6,9	4,1	4,0	2,1	3,4
64	256	37	50	17	104
65	17	9,4	8,1	6,4	11
66	735	35	240	14	396
67	107	14	42	10	86
68	139	14	37	4,4	78
69	42	8,2	15	3,9	28
70	17	7,7	5,4	6,1	7,3
71	49	9,1	30	3,8	66
72	642	600	227	165	687
73	45	8,8	25	6,2	75
74	138	8,8	44	2,1	56
75	56	14	45	3,5	51
76	3,4	2,0	2,1	1,0	2,8
77	472	21	34	5,0	80

78	194	189	225	156	248
79	9,2	6,1	7,1	3,0	11
80	nt	403	2862	53	443
81	4,3	3,7	2,5	2,4	2,7
82	16	7,8	6,2	4,1	5,7
83	300	62	133	27	202
84	11	5,4	4,0	2,5	5,2
85	101	12	22	7,0	57
86	16	4,0	3,7	3,4	10
87	7,7	2,9	2,8	1,3	4,0
88	35	5,0	14	5,5	24
89	5,5	6,0	3,7	3,2	5,1
90	43	nt	nt	nt	nt
91	25	2,3	3,5	1,3	9,2
92	8,0	3,0	3,0	1,7	5,3
93	26	13	13	14	39
94	10	3,2	3,1	1,9	9,2
96	12	5,2	3,8	4,1	3,6
97	5,8	3,6	3,7	2,5	8,8
nt: no ensayado					
*WT = tipo silvestre					
† variantes de R155K resistentes al inhibidor de proteasa de NS3/4a en el genotipo 1 a					
‡ variantes de D168A resistentes al inhibidor de proteasa de NS3/4a en el genotipo 1 b					

5 Los datos en las Tablas 1 y 2 representan un promedio en el tiempo de cada ensayo para cada compuesto. Para ciertos compuestos, se han realizado múltiples ensayos durante el periodo de duración del proyecto. Por lo tanto, los datos informados en las Tablas 1 y 2 incluyen los datos informados en el documento de prioridad, así como los datos generados en el periodo de intervención.

Composiciones farmacéuticas

10 Lo que sigue a continuación ilustra formas de dosificación farmacéutica representativas, que contienen un compuesto de Fórmulas I, II, III, o IV (tal como uno cualquiera de IVa-IVh) ('Compuesto X'), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

(i) Comprimido 1	mg/comprimido
Compuesto X=	100,0
Lactosa	77,5
Povidona	15,0
Croscarmelosa sódica	12,0
Celulosa microcristalina	92,5
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	300,0
(ii) Comprimido 2	mg/comprimido
Compuesto X=	20,0

ES 2 605 383 T3

Celulosa microcristalina	410,0
Almidón	50,0
Glicolato sódico de almidón	15,0
Estearato de magnesio	<u>5,0</u>
	500,0

<u>(iii) Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
----------------------	-------------------

Compuesto X=	10,0
Dióxido de silicio coloidal	1,5
Lactosa	465,5
Almidón pregelatinizado	120,0
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	600,0

<u>(iv) Inyección (1 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
---------------------------------	--------------

Compuesto X= (forma de ácido libre)	1,0
Fosfato sódico dibásico	12,0
Fosfato sódico monobásico	0,7
Cloruro sódico	4,5
Solución de hidróxido sódico 1,0 N (ajuste del pH a 7,0-7,5)	c.s.
Agua para inyección	c.s. ad 1 ml

5 Las formulaciones mencionadas anteriormente se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

10 Se debe interpretar que el uso de los términos "un" y "uno" y "el" y referencias similares en el contexto de la presente divulgación (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubre tanto las formas en singular como en plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente de otro modo.

15 El uso de valores numéricos individuales se expresa como aproximaciones como si los valores fueron precedidos por el término "alrededor de" o "aproximadamente". De forma análoga, los valores numéricos en los diversos intervalos especificados en la presente solicitud, a menos que se indique expresamente de otro modo, se expresan como aproximaciones como si los valores mínimo y máximo dentro de los intervalos expresados fueran ambos precedidos por el término "alrededor de" o "aproximadamente". De este modo, las variaciones por encima y por debajo de los intervalos expresados se pueden usar para conseguir sustancialmente los mismos resultados como valores dentro de los intervalos. Como se usa en el presente documento, los términos "alrededor de" y "aproximadamente" cuando se refieren a un valor numérico tendrán sus significados sencillos y ordinarios para una persona con una experiencia habitual en la materia con los que la materia objeto divulgada está más relacionada o la técnica relevante con respecto al intervalo o elemento en cuestión. La cantidad de ampliación del límite numérico estricto depende de muchos factores. Por ejemplo, algunos de los factores que se pueden considerar incluyen la

20 criticidad del elemento y/o el efecto que una cantidad de variación dada tendrá sobre el rendimiento de la materia objeto reivindicada, así como otras consideraciones conocidas por los expertos en la materia. Como se usa en el presente documento, el uso de diferentes cantidades de dígitos significativos para diferentes valores numéricos no pretende limitar cómo servirá el uso de los términos "alrededor de" o "aproximadamente" para ampliar un valor o intervalo numérico en particular. Por lo tanto, como una cuestión general, "alrededor de" o "aproximadamente"

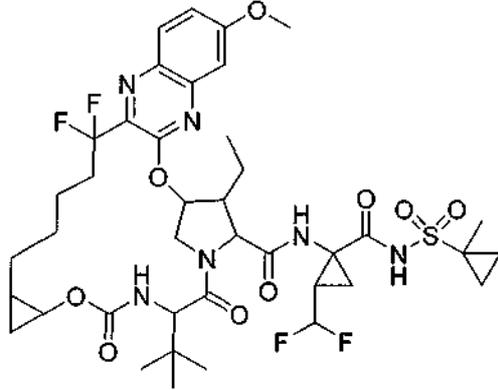
25 amplían el valor numérico. Además, la divulgación de los intervalos se concibe como un intervalo continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y máximo más la ampliación del intervalo proporcionado por el uso del término "alrededor de" o "aproximadamente". Por lo tanto, la enumeración de intervalos de valores en el presente documento está destinada simplemente a servir como un método abreviado para hacer referencia de forma

30

individual a cada valor separado que entra dentro del intervalo, a menos que se indique de otro modo en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara de forma individual en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula IVa:



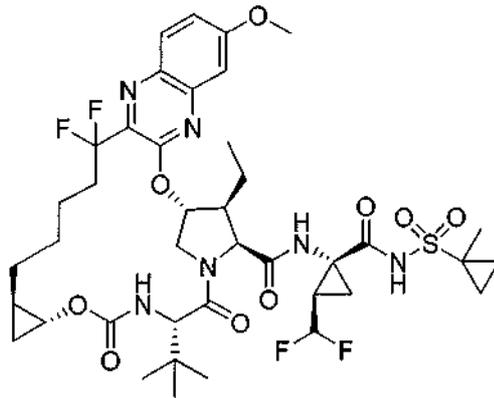
(IVa)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula IVb:

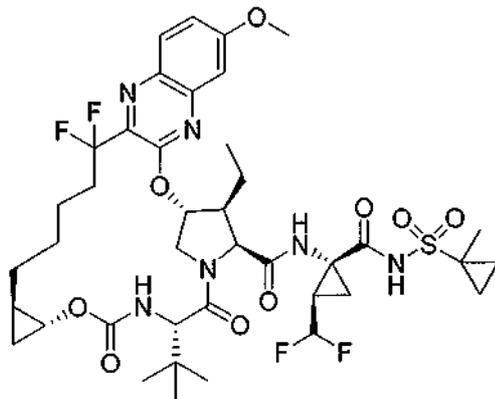
10



(IVb)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

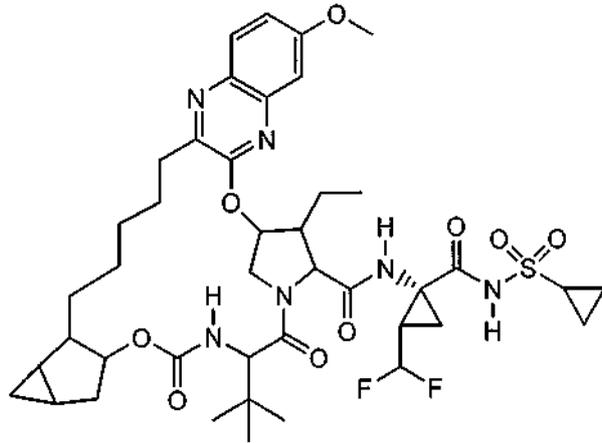
15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula IVb:



(IVb).

4. Un compuesto de Fórmula IVc:

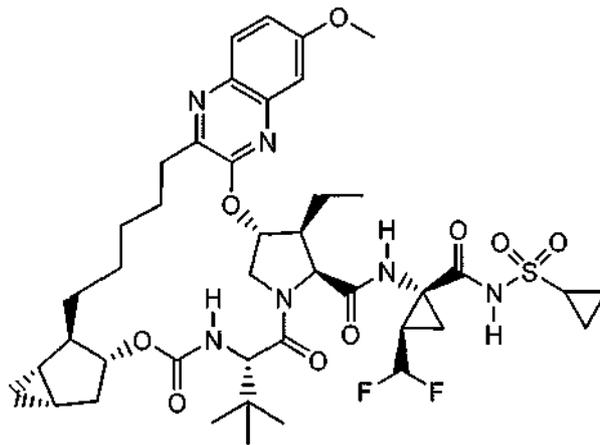
20



(IVc)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es un compuesto de Fórmula IVd:

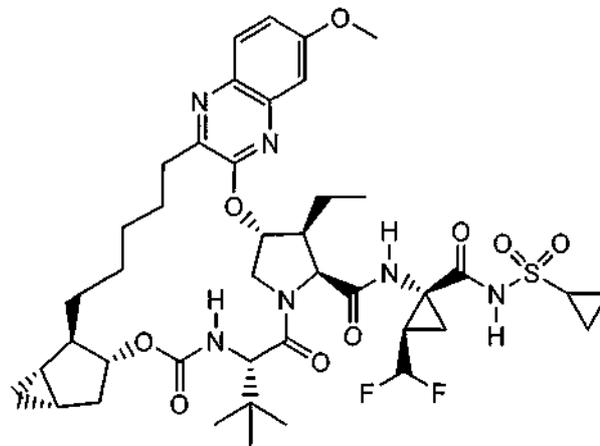


(IVd)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

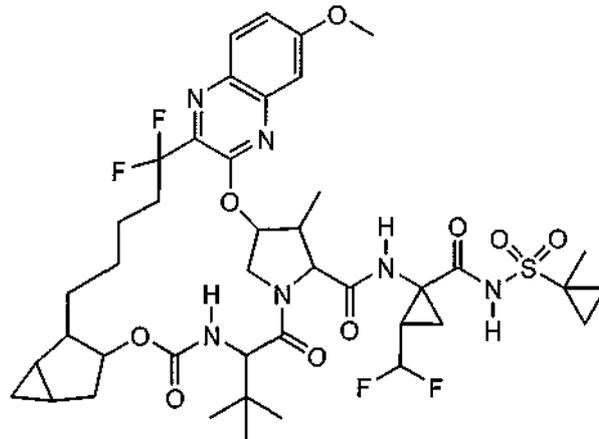
10

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es un compuesto de Fórmula IVd):



(IVd).

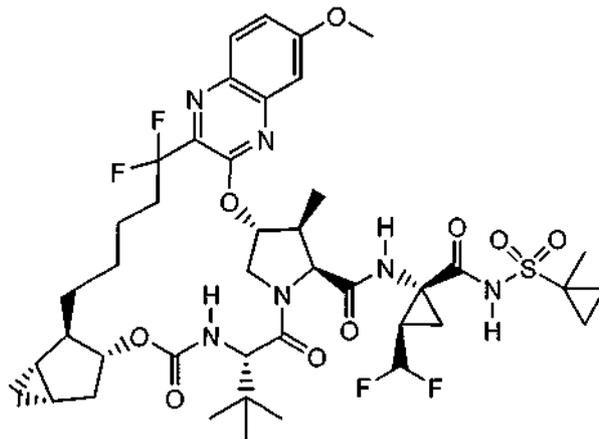
- 15 7. Un compuesto de Fórmula IVe:



(IVe)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es un compuesto de Fórmula IVf:

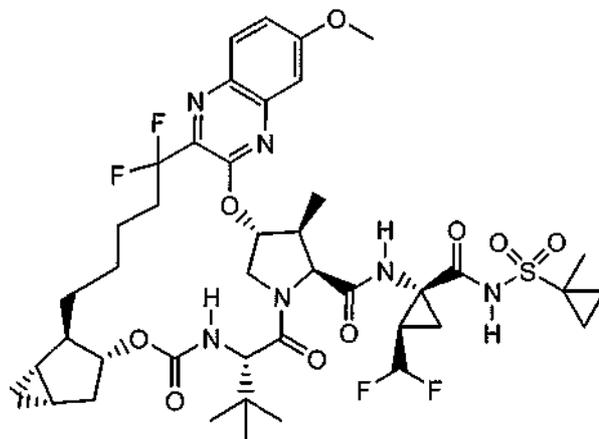


(IVf)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

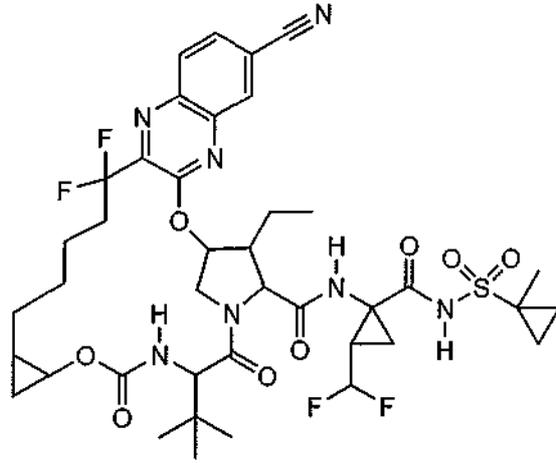
10

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es un compuesto de Fórmula IVf:



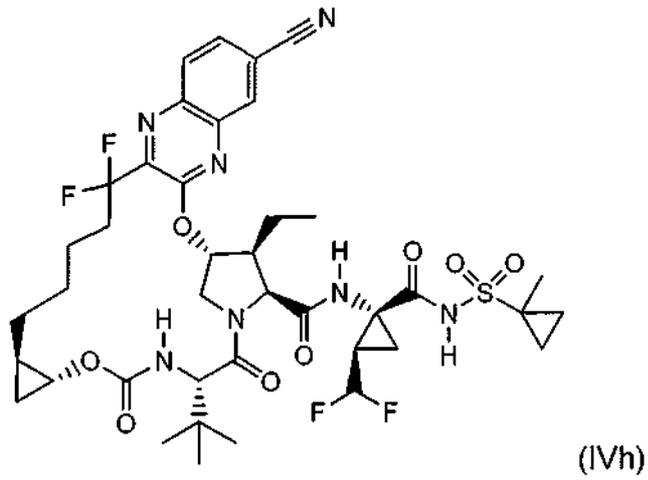
(IVf).

- 15 10. Un compuesto de Fórmula IVg:



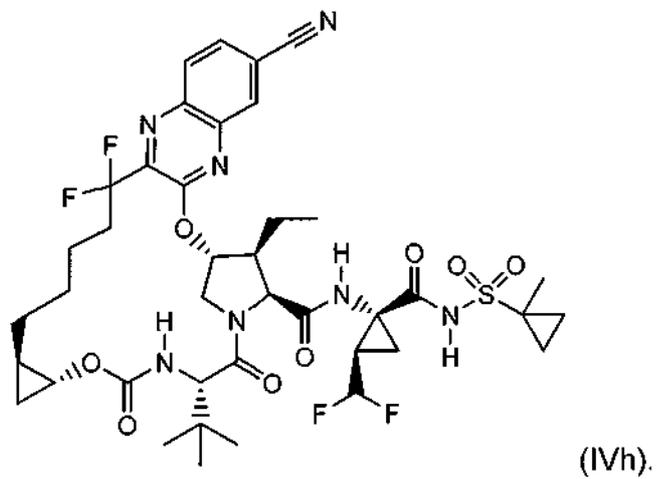
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que es un compuesto de Fórmula IVh:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que es un compuesto de Fórmula IVh:



13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C.
- 10 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el virus de la hepatitis C.