Brevetto europeo No. 2705049
Domanda di brevetto europeo No. 12723993.7
Data di deposito: 01 maggio 2012
Classificazione Internazionale: C07K5/12, A61K38/12, C07D487/04
Priorità: Statunitense No. 201161482658P del 05 maggio 2011
Statunitense No. 201261611171P del 15 marzo 2012
Statunitense No. 201213459403 del 30 aprile 2012

Titolo: "INIBITORI DEL VIRUS DELL'EPATITE C"

Richiedente: Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543
U.S.A.

Inventori: HIEBERT, Sheldon
RAJAMANI, Ramkumar
SUN, Li-Qiang
MULL, Eric
GILLIS, Eric P.
BOWSHER, Michael S.
ZHAO, Qian
MEANWELL, Nicholas A.
RENDUCHINTALA, Kishore V.
SARKUNAM, Kandhasamy
NAGALAKSHMI, Pulicharla
BABU, P.V.K. Suresh
SCOLA, Paul Michael

****

Descrizione

La presente descrizione è diretta, in generale, a composti antivirali e più specificamente diretta a composti che inibiscono la funzione della proteasi NS3 (indicata qui anche come "serin proteasi") codificata dal virus dell'epatite C (HCV), a composizioni comprendenti tali composti, e a metodi per inibire la funzione della proteasi NS3.

L'HCV è un agente patogeno importante per l'uomo, che infetta una stima di 170 milioni di persone in tutto il mondo, approssimativamente cinque volte il numero di persone infette dal virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1. Una parte considerevole di questi individui infetti dall'HCV sviluppa una malattia epatica progressiva grave, compresi la cirrosi ed il carcinoma epatocellulare.

Attualmente, la terapia più efficace contro l'HCV impiega una combinazione di interferone alfa e ribavirina, portando ad un'efficacia prolungata nel 40% dei pazienti. Risultati clinici recenti dimostrano che l'interferone alfa PEGilato è superiore all'interferone alfa non modificato come monoterapia. Tuttavia, anche con regimi terapeutici sperimentali che implicano combinazioni di interferone alfa PEGilato e ribavirina, una parte sostanziale dei pazienti non ha una riduzione prolungata della carica virale. Così, vi è una necessità chiara e non soddisfatta di sviluppare sostanze terapeutiche efficaci per il trattamento dell'infezione da HCV.

L'HCV è un virus ad RNA a filamento positivo. Sulla base di un confronto della sequenza amminoacidica dedotta e dell'ampia somiglianza nella regione non tradotta al 5', l'HCV è stato classificato come genere separato nella famiglia dei Flaviviridae. Tutti i membri della famiglia dei Flaviviridae hanno virioni con involucro che contengono un genoma ad RNA a filamento positivo codificante tutte le proteine specifiche per il virus note attraverso la traduzione di una singola fase di lettura aperta, ininterrotta.

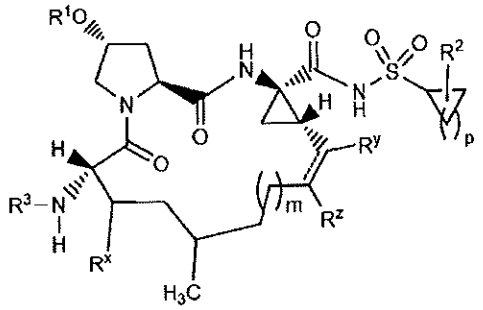
Si trova una considerevole eterogeneità all'interno della sequenza nucleotidica ed amminoacidica codificata in ogni parte del genoma dell'HCV. Sono stati caratterizzati sei genotipi principali, e sono stati descritti più di 50 sottotipi. I principali genotipi di HCV differiscono nella loro distribuzione in tutto il mondo, e la significatività clinica dell'eterogeneità genetica di HCV rimane elusiva nonostante numerosi studi del possibile effetto dei genotipi sulla patogenesi e sulla terapia.

Il genoma ad RNA a singolo filamento dell'HCV ha una lunghezza di approssimativamente 9500 nucleotidi ed ha una singola fase di lettura aperta (ORF) codificante una singola grande poliproteina di circa 3000 amminoacidi. Nelle cellule infette, questa poliproteina viene scissa in molteplici siti ad opera delle proteasi cellulari e virali per produrre le proteine strutturali e non strutturali (NS). Nel caso dell'HCV, la generazione di proteine non strutturali mature (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ed NS5B) viene effettuata da due proteasi virali. La prima scinde alla giunzione NS2-NS3; la seconda è una serin proteasi contenuta all'interno della regione amminoterminale di NS3 e media tutte le successive scissioni a valle di NS3, sia in cis, al sito di scissione NS3-NS4A, sia in trans, per i siti rimanenti NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. Sembra che la proteina NS4A svolga molteplici funzioni, agendo come cofattore per la proteasi NS3 e probabilmente agevolando la localizzazione in membrana di NS3 e di altri componenti di replicasi virali. La formazione del complesso della proteina NS3 con NS4A è essenziale per un processamento efficiente della poliproteina, che aumenta la scissione proteolitica a tutti i siti. La proteina NS3 mostra anche l'attività di nucleoside trifosfatasi e l'attività di RNA elicasi. NS5B è una RNA polimerasi dipendente dall'RNA che è coinvolta nella replicazione dell'HCV.

Composti macrociclici contro l'HCV sono stati descritti nell'arte. Per esempio, WO2004/094452 A2 descrive l'isochinolina macrociclica ed il suo uso per inibire l'HCV. US 2007/099825 A1 descrive l'uso di peptidi macrociclici per inibire l'HCV. WO03/066103 A1 descrive composti macrociclici come inibitori della proteasi virale dell'epatite C. US 6 608 027 B1 descrive composti macrociclici che hanno come bersaglio la proteasi NS3 del virus dell'epatite C. US 7 601 709 B2 descrive macrocicli aventi attività nei confronti dell'HCV per trattare infezioni da HCV.

La presente descrizione fornisce composti peptidici che possono inibire il funzionamento della proteasi NS3, per esempio, in combinazione con la proteasi NS4A. Inoltre, la presente descrizione descrive la somministrazione di una terapia di combinazione ad un paziente per cui un composto secondo la presente descrizione, che è efficace per inibire la proteasi NS3 dell'HCV, può essere somministrato con ulteriori composti aventi attività anti-HCV.

Nel suo primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I)



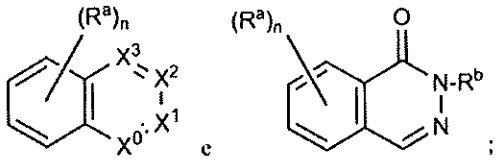
(I),

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

p è 1 o 2;

------ è un legame singolo o doppio;

R^1 viene scelto tra



in cui R^1 è attaccato al gruppo funzionale molecolare progenitore attraverso qualsiasi atomo di carbonio sostituibile nel gruppo;

m è 0, 1 o 2;

n è 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X^0 viene scelto tra CH ed N;

X^1 viene scelto tra CH ed N;

X^2 e X^3 vengono scelti indipendentemente tra CH, $C(R^a)$ ed N; a condizione che almeno uno di X^1, X^2, e X^3 sia diverso da N;

ciascun R^a viene scelto indipendentemente tra alchenilossi, alcossi, alcossialcossi, alchile, benzodiossanile, carbossammido, carbossi, carbossialcossi, ciano, cicloalchilalcossi, cicloalchilossi, deuteroalcossi, dialchilammino, alo, aloalchile, aloalcossi, aloalcossicarbonile, idrossi, morfolinile, fenile, piperazinile, pirazolile, e piridinile, pirrolidinile, in cui il morfolinile, il fenile, il piperazinile, il piridinile, ed il pirrolidinile sono facoltativamente sostituiti con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alcossi, alchile, alchilsolfonile, alo, aloalcossi, aloalchile, e morfolinile; ed in cui due gruppi R^a adiacenti, insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccati, possono facoltativamente formare un anello scelto tra diossanile, diossolanile, morfolinile, piranile, e fenile, in cui l'anello è facoltativamente sostituito con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alchile ed alo;

R^b è alchile;

R^x viene scelto tra metile ed etile;

R^y ed R^z vengono scelti indipendentemente tra idrogeno e idrossi; a condizione che quando ----- è un doppio legame, R^y ed R^z siano ciascuno idrogeno;

R^2 viene scelto tra idrogeno, alchile, alo, aloalcossi, aloalchile e idrossialchile; e

R^3 viene scelto tra idrogeno, alcossialcossicarbonile, alcossicarbonile, alchilamminocarbonile, alchilcarbonile, cicloalchilalcossicarbonile, cicloalchilcarbonile, cicloalchilossicarbonile, deuteroalcossicarbonile, deuteroaloalcossicarbonile, dialchilamminocarbonile, dialchilamminocarbonilcarbonile, aloalcossicarbonile, aloalchilamminocarbonile, aloalchilcarbonile, eterociclilcarbonile, eterociclilossicarbonile, fenilcarbonile, e fenilossicarbonile, in cui la parte cicloalchilica del cicloalchilalcossicarbonile, del cicloalchilcarbonile, e del cicloalchilossicarbonile, la parte eterociclilica dell'eterociclilcarbonile e dell'eterociclilossicarbonile, e la parte fenilica del fenilcarbonile e del fenilossicarbonile, sono facoltativamente sostituite con uno, due o tre gruppi scelti indipendentemente tra alchile, alchilammino, alchilcarbonile, cicloalchile, dialchilammino, alo, aloalcossi, ed aloalchile.

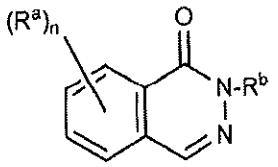
In una prima forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui m è 1.

In una seconda forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui ----- è un doppio legame.

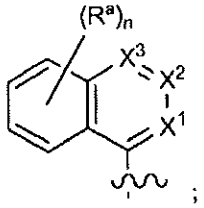
In una terza forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui ----- è un doppio legame. In una quarta forma di realizzazione R^x è etile.

In una quinta forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui ----- è un doppio legame ed R^x è metile.

In una sesta forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^1 è



In una settima forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^1 è



;

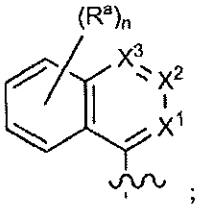
in cui X^1 e X^2 sono N;

X^3 è $C(R^a)$;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"∿∿" indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore.

In un'ottava forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^1 è



;

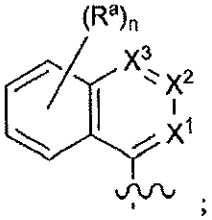
in cui X^1 è N;

X^2 e X^3 vengono scelti indipendentemente tra CH e $C(R^a)$;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"〰" indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore.

In una nona forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^1 è



;

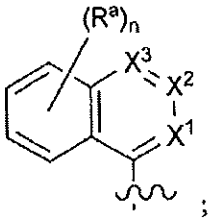
in cui X^1 e X^3 sono N;

X^2 è $C(R^a)$;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"〰" indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore.

In una decima forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^1 è



;

in cui X^1 e X^3 sono N;

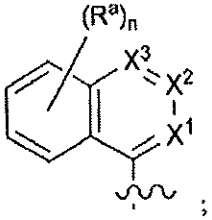
X^2 viene scelto tra CH e $C(R^a)$;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"∿∿",

indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore.

In un'undicesima forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^1 è



;

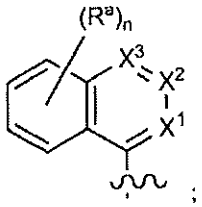
in cui X^1 e X^2 vengono scelti indipendentemente tra CH e $C(R^a)$; X^3 è N;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"∿∿"

indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore.

In una dodicesima forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^1 è



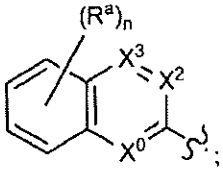
in cui X^1 e X^3 sono N;

X^2 è CH;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"∿∿" indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore.

In una tredicesima forma di realizzazione del primo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^1 è



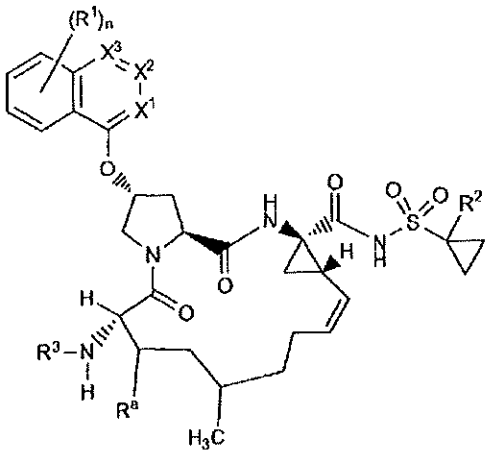
in cui X^0 e X^3 sono N;

X^2 viene scelto tra CH e $C(R^a)$;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"∿∿" indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore.

In un secondo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (II)



(II),

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

n è 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X^1 viene scelto tra CH ed N;

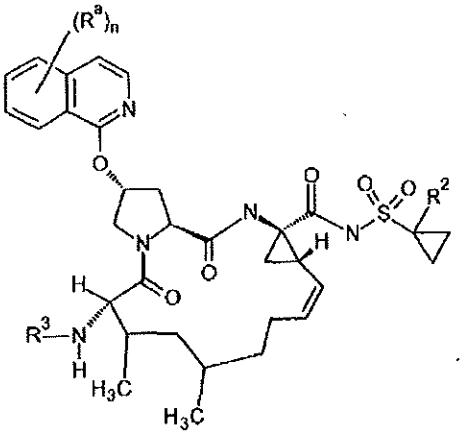
X^2 e X^3 vengono scelti indipendentemente tra CH, $C(R^1)$ ed N;

R^a viene scelto tra metile ed etile;

ciascun R^1 viene scelto indipendentemente tra alcossi, alchile, carbossammido, carbossi, ciano, cicloalchilossi, dialchilammino, alo, aloalchile, aloalcossi, fenile, e piridinile, in cui il fenile ed il piridinile sono facoltativamente sostituiti con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alcossi, alchile, alo, aloalcossi, ed aloalchile;

R^2 viene scelto tra idrogeno, alchile, alo, ed aloalchile; e

R^3 viene scelto tra alcossicarbonile, alchilcarbonile, aloalcossicarbonile, aloalchilcarbonile, e fenilcarbonile, in cui il fenile è facoltativamente sostituito con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alchile ed alo. In un terzo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (III)



(III),

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

n è 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

ciascun R^a viene scelto indipendentemente tra alcossi, alchile, carbossammido, carbossi, ciano, cicloalchilossi, dialchilammino, alo, aloalchile, aloalcossi, e fenile, in cui il fenile è facoltativamente sostituito con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alcossi, alchile, alo, aloalcossi, ed aloalchile;

R^2 viene scelto tra idrogeno, alchile, alo, ed aloalchile; e

R^3 viene scelto tra alcossicarbonile, alchilcarbonile, aloalcossicarbonile, aloalchilcarbonile, e fenilcarbonile, in cui il fenile è facoltativamente sostituito con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alchile ed alo; o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

In un quarto aspetto la presente descrizione fornisce una composizione comprendente un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, ed un veicolante farmaceuticamente accettabile. In una prima forma di realizzazione del quarto aspetto la presente descrizione fornisce una composizione comprendente un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, almeno un ulteriore composto avente attività anti-HCV, ed un veicolante farmaceutico. In una seconda forma di realizzazione almeno uno degli ulteriori composti è un interferone o una ribavirina.

In una terza forma di realizzazione l'interferone viene scelto tra interferone alfa 2B, interferone alfa PEGilato, interferone consenso, interferone alfa 2A ed interferone tau linfoblastoide. In una quarta forma di realizzazione del quarto aspetto la presente descrizione fornisce una composizione comprendente un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, almeno un ulteriore composto avente attività anti-HCV, ed un veicolante farmaceutico, in cui almeno uno degli ulteriori composti viene scelto tra interleuchina-2, interleuchina-6, interleuchina-12, imiquimod, ribavirina, un inibitore dell'inosina 5'-monofosfato deidrogenasi, amantadina e rimantadina. In una quinta forma di realizzazione del quarto aspetto la presente descrizione fornisce una composizione comprendente un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, almeno un ulteriore composto avente attività anti-HCV, ed un veicolante farmaceutico, in cui almeno uno degli ulteriori composti è efficace nell'inibire la funzione di un bersaglio scelto tra metalloproteasi dell'HCV, serin proteasi dell'HCV, polimerasi dell'HCV, elicasi dell'HCV, proteina NS4B dell'HCV, ingresso dell'HCV, assemblaggio dell'HCV, uscita dell'HCV, proteina NS5A dell'HCV, e IMPDH per il trattamento di un'infezione da HCV.

In un quinto aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso in un metodo di trattamento di un'infezione da HCV in un paziente, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) o di un suo sale farmaceuticamente accettabile. In una prima forma di realizzazione del quinto aspetto il metodo comprende inoltre la somministrazione di almeno un ulteriore composto avente attività anti-HCV prima, dopo o simultaneamente al composto di formula (I) o ad un suo sale farmaceuticamente accettabile. In una seconda forma di realizzazione del quinto aspetto almeno uno degli ulteriori composti è un interferone o una ribavirina. In una terza forma di realizzazione l'interferone viene scelto tra interferone alfa 2B, interferone alfa PEGilato, interferone consenso, interferone alfa 2A ed interferone tau linfoblastoide. In una quarta forma di realizzazione del terzo aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso in un metodo di trattamento di un'infezione da HCV in un paziente, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) o di un suo sale farmaceuticamente accettabile ed almeno un ulteriore composto avente attività anti-HCV prima, dopo o simultaneamente al composto di formula (I) o ad un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui almeno

uno degli ulteriori composti viene scelto tra interleuchina-2, interleuchina-6, interleuchina-12, imiquimod, ribavirina, un inibitore dell'inosina 5'-monofosfato deidrogenasi, amantadina e rimantadina. In una quinta forma di realizzazione del quinto aspetto la presente descrizione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile per uso in un metodo di trattamento di un'infezione da HCV in un paziente, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) o di un suo sale farmaceuticamente accettabile ed almeno un ulteriore composto avente attività anti-HCV prima, dopo o simultaneamente al composto di formula (I) o ad un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui almeno uno degli ulteriori composti è efficace nell'inibire la funzione di un bersaglio scelto tra metalloproteasi dell'HCV, serin proteasi dell'HCV, polimerasi dell'HCV, elicasi dell'HCV, proteina NS4B dell'HCV, ingresso dell'HCV, assemblaggio dell'HCV, uscita dell'HCV, proteina NS5A dell'HCV, e IMPDH per il trattamento di un'infezione da HCV.

Altri aspetti della presente descrizione possono includere combinazioni adatte di forme di realizzazione qui descritte.

Ancora altri aspetti e forme di realizzazione possono essere trovati nella descrizione qui fornita.

La descrizione della presente descrizione qui dovrebbe essere intesa in congruità con le leggi ed i principi del legame chimico. In alcuni esempi può essere necessario rimuovere un atomo di idrogeno allo scopo di accogliere un sostituente in qualsiasi posizione data.

Dovrebbe essere inteso che i composti compresi dalla presente descrizione sono quelli che sono opportunamente stabili per uso come agenti farmaceutici.

Si intende che la definizione di qualsiasi sostituente o variabile in una particolare posizione in una molecola è indipendente dalle sue definizioni altrove in quella molecola. Per esempio, quando n è 2, ciascuno dei due gruppi R^1 può essere uguale o diverso.

Come utilizzate qui, le forme singolari "un/uno/una" e "il/lo/la" includono il riferimento plurale, a meno che il contesto non imponga chiaramente altrimenti.

Il termine "alcossi", come utilizzato qui, si riferisce ad un gruppo alchile attaccato al gruppo funzionale molecolare progenitore attraverso un atomo di ossigeno.

Il termine "alcossicarbonile", come utilizzato qui, si riferisce ad un gruppo alcossi attaccato al gruppo funzionale molecolare progenitore attraverso un gruppo carbonile.

Il termine "alchile", come utilizzato qui, si riferisce ad un gruppo derivato da una catena idrocarburica satura lineare o ramificata contenente da uno a dieci atomi di carbonio.

Il termine "alchilcarbonile", come utilizzato qui, si riferisce ad un gruppo alchile attaccato al gruppo funzionale molecolare progenitore attraverso un gruppo carbonile.

Il termine "alchilsolfonile", come utilizzato qui, si riferisce ad un gruppo alchile attaccato al gruppo funzionale molecolare progenitore attraverso un gruppo solfonile.

Il termine "carbonile", come utilizzato qui, si riferisce a -C(O)-.

Il termine "carbossammido", come utilizzato qui, si riferisce a $-C(O)NR^xR^y$, in cui R^x ed R^y vengono scelti indipendentemente tra idrogeno ed alchile.

Il termine "carbossi", come utilizzato qui, si riferisce a $-CO_2H$.

Il termine "ciano", come utilizzato qui, si riferisce a -CN.

Il termine "cicloalchile", come utilizzato qui, si riferisce ad un sistema ad anello idrocarburico saturo monociclico o biciclico avente da tre a sette atomi di carbonio e zero eteroatomi. Esempi rappresentativi di gruppi cicloalchilici includono, ma senza limitazione, ciclopropile, ciclobutile e ciclopentile.

Il termine "cicloalchilossi", come utilizzato qui, si riferisce ad un gruppo cicloalchile attaccato al gruppo funzionale molecolare progenitore attraverso un atomo di ossigeno.

Il termine "dialchilammino", come utilizzato qui, si riferisce a $-NR^pR^q$, in cui R^p ed R^q sono gruppi alchile. I gruppi alchile possono essere uguali o diversi.

I termini "alo" ed "alogeno", come qui utilizzati, si riferiscono a F, Cl, Br e I.

Il termine "aloalcossi", come utilizzato qui, si riferisce ad un gruppo aloalchile attaccato al gruppo funzionale molecolare progenitore attraverso un atomo di ossigeno.

Il termine "aloalcossicarbonile", come utilizzato qui, si riferisce ad un gruppo aloalcossi attaccato al gruppo funzionale molecolare progenitore attraverso un gruppo carbonile.

Il termine "aloalchile", come utilizzato qui, si riferisce ad un gruppo alchile sostituito con uno, due, tre o quattro atomi di alogeno.

Il termine "aloalchilcarbonile", come utilizzato qui, si riferisce ad un gruppo aloalchile attaccato al gruppo funzionale molecolare progenitore attraverso un gruppo carbonile.

Il termine "fenilcarbonile", come utilizzato qui, si riferisce ad un gruppo fenile attaccato al gruppo funzionale molecolare progenitore attraverso un gruppo carbonile.

I composti della presente descrizione possono esistere come sali farmaceuticamente accettabili. Il termine "sale farmaceuticamente accettabile", come utilizzato qui, rappresenta sali o forme zwitterioniche dei composti della presente descrizione che sono solubili o disperdibili in acqua o in olio, che sono, sulla base di un giudizio medico valido, adatti per uso a contatto con i tessuti dei pazienti senza tossicità, irritazione, risposta allergica eccessive, o altro problema o complicazione commensurati con un rapporto beneficio/rischio ragionevole, e sono efficaci per il loro uso desiderato. I sali possono essere preparati durante l'isolamento e la purificazione finali dei composti o separatamente facendo reagire una funzionalità basica adatta con un acido adatto. Sali da addizione di acidi rappresentativi includono acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzensolfonato, bisolfato, butirrato, canforato, canforsolfonato, digluconato, glicerofosfato, emisolfato, eptanoato, esanoato, formiato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-idrossietansolfonato, lattato, maleato, mesitilensolfonato, metansolfonato, naftilensolfonato, nicotinato, 2-naftalensolfonato, ossalato, pamoato, pectinato, persolfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutammato, bicarbonato, para-toluensolfonato, e undecanoato. Esempi di acidi che possono essere impiegati per formare sali da addizione farmaceuticamente accettabili includono acidi inorganici quali cloridrico, bromidrico, solforico e fosforico, ed acidi organici quali ossalico, maleico, succinico e citrico.

Sali da addizione di base possono essere preparati durante l'isolamento e la purificazione finali dei composti facendo reagire un gruppo acido con una base adatta quale idrossido, carbonato o bicarbonato di un catione di metallo o con ammoniaca o un'ammina organica primaria, secondaria o terziaria. I cationi dei sali farmaceuticamente accettabili includono litio, sodio, potassio, calcio, magnesio ed alluminio, così come cationi non tossici di ammine quaternarie quali ammonio, tetrametilammonio, tetraetilammonio, metilammina, dimetilammina, trimetilammina, trietilammina,

dietilammina, etilammina, tributilammina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicicloesilammina, procaina, dibenzilammina, N,N-dibenzilfenetilammina e N,N'-dibenziletilendiammina. Altre ammine organiche rappresentative utili per la formazione di sali da addizione di basi includono etilendiammina, etanolammina, dietanolammina, piperidina e piperazina.

Come utilizzato qui, il termine "attività anti-HCV" significa che il composto è efficace per trattare il virus HCV.

Il termine "composti della descrizione", ed espressioni equivalenti, intendono indicare composti di formula (I), e loro enantiomeri, diastereoisomeri, e sali farmaceuticamente accettabili. In modo simile, riferimenti ad intermedi intendono indicare loro sali dove il contesto così permette.

Il termine "paziente" comprende sia l'uomo che altri mammiferi.

Il termine "composizione farmaceutica" significa una composizione comprendente un composto della descrizione in combinazione con almeno un ulteriore veicolante farmaceutico, cioè, adiuvante, eccipiente o veicolo, quali diluenti, agenti conservanti, riempitivi, agenti regolanti il flusso, agenti disintegranti, agenti umettanti, agenti emulsionanti, agenti di sospensione, agenti dolcificanti, agenti aromatizzanti, agenti profumanti, agenti antibatterici, agenti antifungini, agenti lubrificanti ed agenti dispensanti, a seconda della natura della modalità di somministrazione e delle forme di dosaggio. Possono essere utilizzati, per esempio, componenti elencati in Remington's Pharmaceutical Sciences, diciottesima edizione, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1999).

La frase "farmaceuticamente accettabile" viene impiegata qui per riferirsi a quei composti, materiali, composizioni e/o forme di dosaggio che sono, sulla base di un giudizio medico valido, adatti per uso a contatto con i tessuti dei pazienti senza tossicità, irritazione, risposta allergica eccessive, o altro problema o complicazione commensurati con un rapporto rischio/beneficio ragionevole.

Il termine "solfonile", come utilizzato qui, si riferisce a $-SO_2-$.

Il termine "solfossile", come utilizzato qui, si riferisce a -S(O)-.

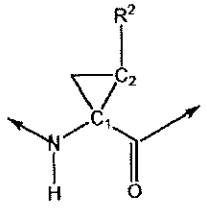
Il termine "quantità terapeuticamente efficace" significa la quantità totale di ciascun principio attivo che sia sufficiente per portare un beneficio significativo ad un paziente, per esempio, una riduzione prolungata della carica virale. Quando applicato ad un singolo principio attivo, somministrato da solo, il termine si riferisce a quell'ingrediente da solo.

Quando applicato ad una combinazione, il termine si riferisce a quantità combinate dei principi attivi che risultano nell'effetto terapeutico, somministrate in combinazione, in serie o simultaneamente.

I termini "trattare" e "trattamento" si riferiscono a: (i) impedire che una malattia, un disturbo o una condizione colpiscano un paziente che può essere predisposto alla malattia, al disturbo e/o alla condizione ma non gli sono ancora stati diagnosticati; (ii) inibire la malattia, il disturbo o la condizione, cioè, arrestare il loro sviluppò; e/o (iii) alleviare la malattia, il disturbo o la condizione, cioè indurre la regressione della malattia, del disturbo e/o della condizione.

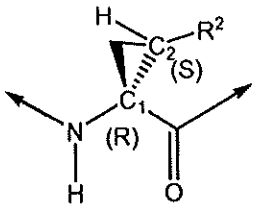
Dove utilizzate nella denominazione dei composti della presente descrizione, le indicazioni P1', P1, P2, P2*, P3 e P4, come utilizzate qui, mappano le posizioni relative dei residui amminoacidici di un legame di un inibitore della proteasi in relazione al legame del substrato peptidico di scissione naturale. La scissione avviene nel substrato naturale tra P1 e P1' dove le posizioni non prime indicano amminoacidi a partire dall'estremità C-terminale del sito di scissione naturale del peptide che si estende verso l'N-terminale; mentre, le prime posizioni partono dall'estremità amminoterminale dell'indicazione del sito di scissione e si estendono verso l'estremità C-terminale. Per esempio, P1' si riferisce alla prima posizione distante dall'estremità destra del C-terminale del sito di scissione (cioè prima posizione dell'N-terminale); mentre P1 comincia la numerazione dal lato di sinistra del sito di scissione C-terminale, P2: seconda posizione dal C-terminale, ecc.) (si veda Berger A. & Schechter I., Transactions of the Royal Society London series (1970), B257, 249-264).

Nei composti della presente descrizione esistono dei centri asimmetrici. Per esempio, i composti possono includere l'elemento ciclopropile P1 di formula

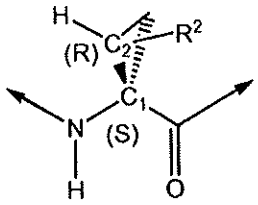


P1

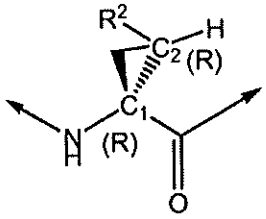
in cui C_1 e C_2 rappresentano ciascuno un atomo di carbonio asimmetrico nelle posizioni 1 e 2 dell'anello ciclopropilico.



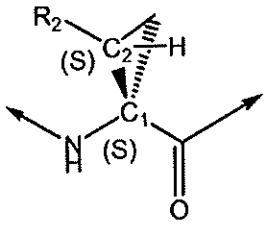
(1R, 2S)
R^2 è sin rispetto al carbonile



(1S, 2R)
R^2 è sin rispetto al carbonile



(1R, 2R)
R^2 è sin rispetto all'ammide



(1S, 2S)
R^2 è sin rispetto all'ammide

Dovrebbe essere inteso che la descrizione comprende tutte le forme stereochimiche, o loro miscele, che possiedono la capacità di inibire le proteasi dell'HCV.

Alcuni composti della presente descrizione possono esistere anche in differenti forme conformazionali stabili che possono essere separabili. L'asimmetria torsionale dovuta ad una rotazione limitata intorno ad un legame singolo asimmetrico, per esempio a causa di ingombro sterico o tensione d'anello, può permettere la separazione di conformeri differenti. La presente descrizione comprende ciascun isomero conformazionale di questi composti e loro miscele.

Alcuni composti della presente descrizione possono esistere in forma zwitterionica e la presente descrizione comprende ciascuna forma zwitterionica di questi composti e loro miscele.

Quando è possibile che, per uso in terapia, quantità terapeuticamente efficaci di un composto di formula (I), così come suoi sali farmaceuticamente accettabili, possono essere somministrati come sostanza chimica grezza, è possibile presentare il principio attivo come composizione farmaceutica. Conseguentemente, la descrizione fornisce inoltre composizioni farmaceutiche che includono quantità terapeuticamente efficaci di composti di formula (I) o loro sali farmaceuticamente accettabili, ed uno o più veicolanti, diluenti o eccipienti farmaceuticamente accettabili. I composti di formula (I) e loro sali farmaceuticamente accettabili, sono come descritti sopra. Il/I veicolante/i, diluente/i, o eccipiente/i deve/ono essere accettabile/i nel senso di essere compatibile/i con gli altri componenti della formulazione e non dannoso/i per il ricevente di questi. Secondo un altro aspetto della descrizione viene anche fornito un procedimento per la preparazione di una formulazione farmaceutica comprendente il miscelare un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, con uno o più veicolanti, diluenti o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Formulazioni farmaceutiche possono essere presentate in forme di dosaggio unitario contenenti una quantità predeterminata di principio attivo per dose unitaria. Livelli di dosaggio tra circa 0,01 e circa 150 milligrammi per chilogrammo ("mg/kg") di peso corporeo al giorno, preferibilmente tra circa 0,05 mg/kg e circa 100 mg/kg di peso corporeo al giorno dei composti della descrizione sono tipici in una monoterapia per la prevenzione e per il trattamento di una malattia mediata dall'HCV. Tipicamente, le composizioni farmaceutiche di questa descrizione verranno somministrate da circa 1 a circa 5 volte al giorno o, in alternativa, come infusione continua. Tale somministrazione può essere utilizzata come terapia cronica o acuta. La quantità di principio attivo che può essere combinata con i materiali veicolanti per produrre una forma di dosaggio singola varierà in relazione alla condizione che viene trattata, alla gravità delle condizioni, al tempo di somministrazione, alla via di somministrazione, alla velocità di escrezione del composto impiegato, alla durata del trattamento e all'età, al sesso, al peso e alla condizione del paziente. Le formulazioni a dosaggio unitario preferite sono quelle contenenti una dose o una sottodose giornaliere, come qui sopra elencate, o una loro frazione appropriata, di un principio attivo. Generalmente, il trattamento viene iniziato con piccoli dosaggi sostanzialmente inferiori alla dose ottimale del composto. In seguito, il dosaggio viene aumentato con piccoli incrementi finché non viene

raggiunto l'effetto ottimale in tali circostanze. In generale, il composto viene somministrato nel modo più desiderabile ad un livello di concentrazione che darà in generale risultati efficaci da un punto di vista antivirale senza causare alcun effetto collaterale nocivo o dannoso.

Quando le composizioni di questa descrizione comprendono una combinazione di un composto della descrizione ed uno o più ulteriori agenti terapeutici e/o profilattici, sia il composto che l'ulteriore agente possono essere presenti in una dose che è inferiore o uguale al dosaggio somministrato normalmente in un regime monoterapico. Le composizioni di questa descrizione possono essere coformulate con uno o con più di un ulteriore agente terapeutico o profilattico, per esempio, in forma di compressa compatta e/o a due strati o a strati multipli oppure possono essere somministrate separatamente dallo/dagli agente/i terapeutico/i o profilattico/i.

Le formulazioni farmaceutiche possono essere adatte per una somministrazione mediante qualsiasi via appropriata, per esempio per via orale (comprese buccale o sublinguale), rettale, nasale, topica (comprese buccale, sublinguale, o transdermica), vaginale, o parenterale (comprese iniezioni o infusioni sottocutanee, intradermiche, intramuscolari, intrarticolari, intrasinoviali, intrasternali, intratecali, intralesionali, endovenose o intradermiche). Tali formulazioni possono essere preparate mediante qualsiasi metodo noto nell'arte farmaceutica, per esempio mettendo in associazione il principio attivo con il/i veicolante/i o lo/gli eccipiente/i.

Formulazioni farmaceutiche adatte per somministrazione orale possono essere presentate come unità separate quali capsule o compresse; polveri o granuli; soluzioni o sospensioni in liquidi acquosi o non acquosi; schiume o spume commestibili; oppure emulsioni liquide olio in acqua o emulsioni acqua in olio.

Per esempio, per la somministrazione orale in forma di compresse o di capsule, il componente farmaceutico attivo può essere combinato con un veicolante orale, inerte, farmaceuticamente accettabile, non tossico quale etanolo, glicerolo, acqua e simili. Le polveri vengono preparate polverizzando il composto ad una dimensione fine adatta e miscelando con un veicolante farmaceutico polverizzato in modo simile, quale un carboidrato commestibile quale, per esempio, amido o mannitolo. Possono essere presenti anche un aromatizzante, un conservante, un agente di dispersione ed un agente colorante.

Le capsule vengono prodotte preparando una miscela di polveri, come descritta sopra, e riempiendo gusci di gelatina formati. Glidanti e lubrificanti quali silice colloidale, talco, stearato di magnesio, stearato di calcio o polietilenglicole solido possono essere aggiunti alla miscela di polveri prima dell'operazione di riempimento. Può anche essere aggiunto un agente disintegrante o solubilizzante quale agar-agar, carbonato di calcio, o carbonato di sodio per migliorare la disponibilità del medicamento quando la capsula viene ingerita.

Inoltre, quando desiderato o necessario, possono essere incorporati anche leganti, lubrificanti, agenti disintegranti ed agenti coloranti adatti nella miscela. Leganti adatti includono amido, gelatina, zuccheri naturali quali glucosio o beta-lattosio, dolcificanti del mais, gomme naturali e sintetiche quali gomma arabica, gomma adragante o alginato di sodio, carbossimetilcellulosa, polietilenglicole, e simili. I lubrificanti utilizzati in queste forme di dosaggio includono oleato di sodio, cloruro di sodio, e simili. Disintegranti includono, senza limitazione, amido, metilcellulosa, agar, bentonite, gomma xantorrea, e simili. Le compresse vengono formulate, per esempio, preparando una miscela di polveri, granulando o formando formelle, aggiungendo un lubrificante ed un disintegrante, e comprimendo in compresse. Una miscela di polveri viene preparata miscelando il composto, polverizzato in modo adatto, con un diluente o con una base come descritto sopra, e facoltativamente, con un legante quale carbossimetilcellulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidone, un ritardante della solubilizzazione quale paraffina, un acceleratore dell'assorbimento quale un sale quaternario e/o un agente di assorbimento quale bentonite, caolino, o fosfato dicalcico. La miscela di polveri può essere granulata umidificando con un legante quale sciroppo, pasta di amido, mucillagine di acacia, o soluzioni di materiali cellulosici o polimerici e forzandola attraverso un setaccio. Come alternativa alla granulazione, la miscela di polveri può essere fatta passare attraverso la macchina comprimitrice ed il risultato sono formelle modellate in modo imperfetto rotte in granuli. I granuli possono essere lubrificati per impedire un'adesione alle matrici che formano la compressa per mezzo dell'aggiunta di acido stearico, di un sale stearato, di talco, o di olio minerale. La miscela lubrificata viene quindi pressata in compresse. I composti della presente descrizione possono anche essere combinati con un veicolante inerte liberamente scorrevole e pressati in compresse direttamente senza passare attraverso le fasi di granulazione o di formazione di formelle. Possono essere forniti un rivestimento protettivo trasparente o opaco consistente di uno strato sigillante di

gommalacca, di un rivestimento di zucchero o di materiale polimerico, ed un rivestimento lucido di cera. A questi rivestimenti possono essere aggiunti coloranti per distinguere dosaggi unitari differenti.

Fluidi orali quali soluzioni, sciroppi ed elisir possono essere preparati in forma di dosaggio unitaria cosicché una data quantità contenga una quantità predeterminata del composto. Sciroppi possono essere preparati sciogliendo il composto in una soluzione acquosa opportunamente aromatizzata, mentre elisir vengono preparati attraverso l'uso di un veicolo non tossico. Possono essere aggiunti anche solubilizzanti ed emulsionanti quali alcoli isostearilici etossilati ed eteri di poliossietilene e sorbitolo, conservanti, aromatizzanti quali essenza di menta piperita o dolcificanti naturali, o saccarina o altri dolcificanti artificiali, e simili.

Dove appropriato, formulazioni a dosaggio unitario per somministrazione orale possono essere microincapsulate. La formulazione può anche essere preparata per prolungare o per sostenere il rilascio come per esempio rivestendo o includendo materiale particellare in polimeri, cera, o simili.

I composti di formula (I) e loro sali farmaceuticamente accettabili, possono anche essere somministrati in forma di sistemi di rilascio liposomiali, quali vescicole unilamellari piccole, vescicole unilamellari grandi e vescicole multilamellari. I liposomi possono essere formati da una varietà di fosfolipidi, quali colesterolo, stearilammina o fosfatidilcolina.

I composti di formula (I) e loro sali farmaceuticamente accettabili possono anche essere rilasciati mediante l'uso di anticorpi monoclonali come veicolanti singoli a cui sono accoppiate le molecole di composto. I composti possono anche essere accoppiati a polimeri solubili come veicolanti farmaceutici indirizzabili su un bersaglio. Tali polimeri possono includere polivinilpirrolidone, copolimero a base di pirano, poliidrossipropilmetacrilammidofenolo, poliidrossietilaspartammidofenolo, o polietilenossidopolilisina sostituita con residui di palitoile. Inoltre, i composti possono essere accoppiati ad una classe di polimeri biodegradabili utili nell'ottenimento del rilascio controllato di un farmaco, per esempio, acido polilattico, poliepsilon caprolattone, acido poliidrossibutirrico, poliortoesteri, poliacetali, polidiidropirani, policianoacrilati, e copolimeri a blocchi reticolati o anfipatici di idrogel.

Formulazioni farmaceutiche adatte per una somministrazione transdermica possono essere presentate come cerotti separati progettati per rimanere a stretto contatto con l'epidermide del ricevente per un periodo di tempo

prolungato. Per esempio, il principio attivo può essere rilasciato dal cerotto mediante ionoforesi come descritto in generale in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Formulazioni farmaceutiche adatte per somministrazione topica possono essere formulate come unguenti, creme, sospensioni, lozioni, polveri, soluzioni, paste, gel, nebulizzatori, aerosol, o oli.

Per trattamenti dell'occhio o di altri tessuti esterni, per esempio della bocca e della pelle, le formulazioni vengono preferibilmente applicate come unguento o crema topici. Quando formulato in un unguento, il principio attivo può essere impiegato con una base per unguento paraffinica o miscibile con l'acqua. In alternativa, il principio attivo può essere formulato in una crema con una base per creme olio in acqua o con una base acqua in olio.

Formulazioni farmaceutiche adatte per somministrazioni topiche all'occhio includono colliri in cui il principio attivo è disciolto o sospeso in un veicolante adatto, specialmente un solvente acquoso.

Formulazioni farmaceutiche adatte per la somministrazione topica in bocca includono losanghe, pastiglie, e collutori.

Formulazioni farmaceutiche adatte per somministrazione rettale possono essere presentate come supposte o come clisteri.

Formulazioni farmaceutiche adatte per somministrazione nasale in cui il veicolante è un solido che include una polvere grossolana che viene somministrata mediante aspirazione, cioè mediante inalazione rapida attraverso il dotto nasale da un contenitore della polvere mantenuto vicino al naso. Formulazioni adatte in cui il veicolante è un liquido, per somministrazione come spray nasale o gocce nasali, includono soluzioni acquose o oleose del principio attivo.

Formulazioni farmaceutiche adatte per somministrazione mediante inalazione includono polveri o nebbie particellari fini, che possono essere generate per mezzo di vari tipi di aerosol, nebulizzatori, o insufflatori pressurizzati predosati.

Formulazioni farmaceutiche adatte per somministrazione vaginale possono essere presentate come candelette vaginali, tamponi, creme, gel, paste, schiume, o formulazioni spray.

Formulazioni farmaceutiche adatte per somministrazione parenterale includono soluzioni per iniezione sterili acquose e non acquose che possono contenere antiossidanti, tamponi, batteriostatici, e soluti che rendono la formulazione

isotonica con il sangue del ricevente desiderato; e sospensioni sterili acquose e non acquose che possono includere agenti di sospensione ed agenti addensanti. Le formulazioni possono essere presentate in contenitori a dose unitaria o multidose, per esempio fiale e fialette sigillate, e possono essere conservate in condizione crioessiccata (liofilizzata) richiedendo solo l'aggiunta del veicolante liquido sterile, per esempio acqua per iniezioni, immediatamente prima dell'uso. Soluzioni e sospensioni per iniezione estemporanee possono essere preparate da polveri, granuli e compresse sterili.

Dovrebbe essere inteso che oltre ai componenti citati in particolare sopra, le formulazioni possono includere altri agenti convenzionali nell'arte tenendo conto del tipo di formulazione in questione, per esempio quelli adatti per somministrazione orale possono includere agenti aromatizzanti.

La Tabella 1 sotto elenca alcuni esempi illustrativi di composti che possono essere somministrati con i composti di questa descrizione. I composti della descrizione possono essere somministrati con altri composti con attività anti-HCV in terapia di combinazione, congiuntamente o separatamente, o combinando i composti in una composizione.

Tabella 1

Nome commerciale	Classe fisiologica	Tipo di inibitore o bersaglio	Azienda produttrice
NIM811		Inibitore della ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Immunomodulatore	Sciclone
Suvus		Blu di metilene	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista di TLR9	Coley
Batabulin (T67)	Antitumorale	Inibitore della β-tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, California
ISIS 14803	Antivirale	Antisenso	ISIS Phamaceuticals Inc., Carlsbad, California/Elan Phamaceuticals Inc., New York, New York

Summetrel	Antivirale	Antivirale	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, Pennsylvania
GS-9132 (ACH-806)	Antivirale	Inibitore dell'HCV	Achillion/Gilead
Composti e sali pirazolopirimidinici da WO-2005047288 26 maggio 2005	Antivirale	Inibitori dell'HCV	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antivirale	Inibitore dell'IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, California
Merimepodib (VX-497)	Antivirale	Inibitore dell'IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, Massachusetts
XTL-6865 (XTL-002)	Antivirale	Anticorpo monoclonale	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israele
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antivirale	Inibitore della serin proteasi NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, Massachusetts/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, Indiana
HCV-796	Antivirale	Inibitore della replicasi NS5B	Wyeth/Viropharma
NM-283	Antivirale	Inibitore della replicasi NS5B	Idenix/Novartis

GL-59728	Antivirale	Inibitore della replicasi NS5B	Gene Labs/Novartis
GL-60667	Antivirale	Inibitore della replicasi NS5B	Gene Labs/Novartis
2'C-MeA	Antivirale	Inibitore della replicasi NS5B	Gilead
PSI 6130	Antivirale	Inibitore della replicasi NS5B	Roche
R1626	Antivirale	Inibitore della replicasi NS5B	Roche
2'C-Metiladenosina	Antivirale	Inibitore della replicasi NS5B	Merck
JTK-003	Antivirale	Inibitore di RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Giappone
Levovirina	Antivirale	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California
Ribavirina	Antivirale	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey
Viramidina	Antivirale	Profarmaco della ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, California

Eptazima	Antivirale	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, Colorado
BILN-2061	Antivirale	Inibitore di serin proteasi	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germania
SCH 503034	Antivirale	Inibitore di serin proteasi	Schering Plough
Zadazim	Immunomodulatore	Immunomodulatore	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, California
Ceplene	Immunomodulatore	Immunomodulatore	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, California
CellCept	Immunosoppressore	Immunosoppressore delle IgG per HCV	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Svizzera
Civacir	Immunosoppressore	Immunosoppressore delle IgG per HCV	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, Florida
Albuferon-a	Interferone	albumina IFN-α2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, Maryland
Infergen A	Interferone	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, California
IFN Omega	Interferone	IFN-ω	Intarcia Therapeutics

IFN-β e EMZ701	Interferone	IFN-β e EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	Interferone	IFN-β1a	Serono, Ginevra, Svizzera
Roferon A	Interferone	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Svizzera
Intron A	Interferone	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey
Intron A e Zadaxin	Interferone	IFN-α2b/α1-timosina	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, Maryland/ SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, California
Rebetron	Interferone	IFN-α2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey
Actimmune	Interferone	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, California
Interferone-β	Interferone	Interferone-β-1a	Serono
Multiferon	Interferone	IFN a lunga durata	Viragen/ Valentis
Wellferon	Interferone	IFN-αn1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Gran Bretagna

Omniferon	Interferone	IFN-α naturale	Viragen Inc., Plantation, Florida
Pegasys	Interferone	IFN-α2a PEGilato	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Svizzera
Pegasys e Ceplene	Interferone	IFN-α2a PEGilato/ immunomodulatore	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, California
Pegasys e ribavirina	Interferone	IFN-α2a PEGilato/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Svizzera
PEG-Intron	Interferone	IFN-α2b PEGilato	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey
PEG-Intron/ribavirina	Interferone	PEGilato IFN-a2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey
IP-501	Protezione epatica	Antifibrotico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, Massachusetts
IDN-6556	Protezione epatica	Inibitore delle caspasi	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, California
ITMN-191 (R-7227)	Antivirale	Inibitore di serin proteasi	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, California

GL-59728	Antivirale	Inibitore della replicasi NS5B	Genelabs
ANA-971	Antivirale	Agonista del TLR-7	Anadys
Boceprevir	Antivirale	Inibitore di serin proteasi	Schering Plough
TMS-435	Antivirale	Inibitore di serin proteasi	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgio
BI-201335	Antivirale	Inibitore di serin proteasi	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germania
MK-7009	Antivirale	Inibitore di serin proteasi	Merck
PF-00868554	Antivirale	Inibitore di replicasi	Pfizer
ANA598	Antivirale	Inibitore della polimerasi NS5B non nucleosidico	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, California, USA
IDX375	Antivirale	Inibitore non nucleosidico della replicasi	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts, USA
BILB 1941	Antivirale	Inibitore della polimerasi NS5B	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, Québec, Canada
PSI-7851	Antivirale	Inibitore nucleosidico della polimerasi	Pharmasset, Princeton, New Jersey, USA

PSI-7977	Antivirale	Inibitore nucleotidico della polimerasi NS5B	Pharmasset, Princeton, New Jersey, USA
VCH-759	Antivirale	Inibitore della polimerasi NS5B	ViroChem Pharma
INX-189	Antivirale	Inibitore nucleotidico della polimerasi NS5B	Inhibitex
VCH-916	Antivirale	Inibitore della polimerasi NS5B	ViroChem Pharma
GS-9190	Antivirale	Inibitore della polimerasi NS5B	Gilead
Interferone lamda PEGilato	Antivirale	Interferone	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb

I composti della descrizione possono anche essere utilizzati come reagenti di laboratorio. I composti possono essere determinanti nel fornire strumenti di ricerca per progettare saggi di replicazione virale, convalida di sistemi di saggio su animali e studi di biologia strutturale per aumentare ulteriormente la conoscenza dei meccanismi delle malattie da HCV. Inoltre, i composti della presente descrizione sono utili nello stabilire o nel determinare il sito di legame di altri composti antivirali, per esempio, mediante l'inibizione competitiva.

I composti di questa descrizione possono anche essere utilizzati per trattare o per prevenire la contaminazione virale di materiali e quindi ridurre il rischio di infezione virale del personale medico o di laboratorio o di pazienti che vengono a contatto con materiali quali, per esempio, sangue, tessuto, strumenti ed indumenti chirurgici, strumenti ed indumenti da laboratorio, e apparecchi e materiali per la raccolta o per la trasfusione di sangue.

Questa descrizione è intesa comprendere composti aventi la formula (I) quando preparati mediante procedimenti di sintesi o mediante processi metabolici compresi quelli che si verificano nell'organismo umano o animale (in vivo) o procedimenti che si verificano in vitro.

La presente descrizione sarà ora descritta in relazione ad alcune forme di realizzazione che non sono intese limitare il suo ambito. Al contrario, la presente descrizione copre tutte le alternative, le modifiche e le forme equivalenti come possono essere incluse nell'ambito delle rivendicazioni. Così, i seguenti esempi, che includono forme di realizzazione specifiche, illustreranno una pratica della presente descrizione, essendo inteso che gli esempi sono a scopo illustrativo di alcune forme di realizzazione e vengono presentati per fornire quanto si ritiene che sia la descrizione più utile e facilmente comprensibile delle sue procedure e dei suoi aspetti concettuali.

Le abbreviazioni utilizzate nella presente domanda, comprese particolarmente negli schemi esemplificativi e negli esempi che seguono, sono ben note a coloro che sono esperti nell'arte. Alcune delle abbreviazioni utilizzate sono le seguenti: LAH per litioalluminioidruro; THF per tetraidrofurano; min per minuti; h per ore; ta o TA per temperatura ambiente; tR per tempo di ritenzione; MS per metansolfonile; DCM per diclorometano; TBME per etere tert-butilmetilico; pet etere o pet-etere per etere di petrolio; DMAP per N,N-dimetilamminopiridina; Ph per fenile; LiHMDS per esametildisilazide di litio; DIPEA o DIEA per diisopropiletilammina; $(BOC)_2O$ per dicarbonato di di-tert-butile; t-BuOK o tert-BuOK per tert-butossido di potassio; DMSO per N,N-dimetilsolfossido; HATU per O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio fosfato; TFA per acido trifluoroacetico; EtOAC o EtOAc per acetato di etile; DBU per 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-ene; DMF per N,N-dimetilformammide; CDI per 1,1'-carbonildiimidazolo; NH_4OAc per acetato d'ammonio; EtOH per etanolo; DDQ per 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzochinone; DAST per (dietilammino) zolfo trifluoruro; PPh_3 per trifenilfosfina; TMS per trimetilsilano; e DPPA per difenilfosforilazide.

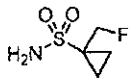
I materiali di partenza utili per sintetizzare i composti della presente descrizione sono noti a coloro che sono esperti nell'arte e possono essere facilmente prodotti o sono disponibili in commercio.

I metodi seguenti esposti sotto vengono forniti a fini informativi e non sono intesi limitare l'ambito delle rivendicazioni. Sarà riconosciuto che potrà essere necessario preparare un composto tale per cui un gruppo funzionale è protetto utilizzando un gruppo protettivo convenzionale quindi rimuovere il gruppo protettivo a dare un composto della presente descrizione. I dettagli riguardanti l'uso di gruppi protettivi secondo la presente descrizione sono noti a coloro che sono esperti nell'arte. La preparazione degli intermedi e dei Composti per Formula I viene descritto nelle seguenti tre sezioni: Sezione 1, Sezione 2 e Sezione 3. I composti sono stati denominati utilizzando ChemDraw.

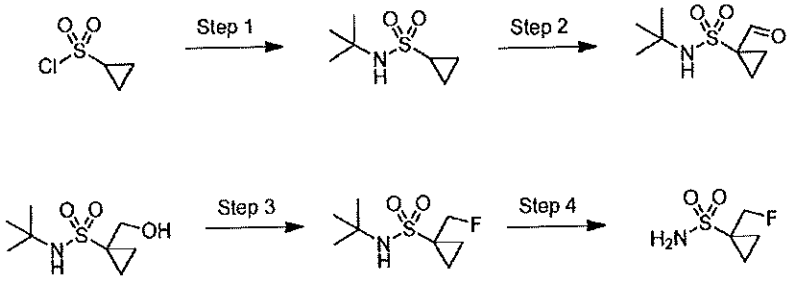
Preparazione degli Intermedi e dei Composti di Formula 1:

Sezione 1:

Preparazione di 1-(fluorometil)ciclopropan-1-solfonammide



Schema



Passaggio 1:

Ad un pallone a fondo tondo provvisto di una barra agitatrice sono stati aggiunti tert-butilammina (32,9 ml, 313 mmol) e THF anidro (330 ml). La soluzione è stata raffreddata a -20°C ed alla soluzione sotto agitazione è stato aggiunto goccia a goccia ciclopropansolfonilcloruro (14,5 ml, 142 mmol). La soluzione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente con agitazione per 18 h. La miscela è stata filtrata ed il filtrato è stato concentrato sottovuoto. Il residuo è stato disciolto in DCM, lavato con HCl 1N, con acqua, e quindi con una soluzione salina satura. La soluzione organica è stata essiccata su $MgSO_4$, filtrata, e quindi concentrata sottovuoto. Il solido risultante è stato ricristallizzato da esani:EtOAc (5:1) a dare N-(tert-butil)ciclopropansolfonammide come solido cristallino incolore (20,95 g, 83%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,22 (s largo, 1H), 2,47 (tt, J=8,0, 4,9 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,22-1,16 (m, 2H), 1,04-0,97 (m, 2H).

Passaggio 2:

Ad un pallone a fondo tondo provvisto di una barra agitatrice sono stati aggiunti N-(tert-butil)ciclopropansolfonammide (10,0 g, 56,4 mmol) e THF (220 ml). Il pallone è stato posto in atmosfera di azoto e la

soluzione è stata quindi raffreddata a -78°C. Alla soluzione sotto agitazione è stato aggiunto goccia a goccia nel corso di 10 min n-butillitio (46,3 ml, 2,5M in esani). La soluzione risultante è stata agitata a -78°C per 30 minuti e quindi il bagno freddo è stato rimosso e la soluzione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente con agitazione per 30 min. La soluzione è stata raffreddata a -78°C. Alla soluzione è stata aggiunta N,N-dimetilformammide (13,1 ml, 169 mmol). La soluzione è stata lasciata riscaldare lentamente a temperatura ambiente con agitazione per 17 h. La miscela è stata concentrata ed il residuo giallo risultante è stato disciolto in EtOAc (100 ml). La soluzione è stata trasferita in un imbuto separatore ed è stata lavata con HCl acquoso 1N (150 ml). La fase acquosa è stata estratta con EtOAc (2 x 100 ml) e le fasi organiche combinate sono state lavate con NaCl acquoso saturo (50 ml), essiccata su Na_2SO_4, e filtrata. Il filtrato è stato concentrato sottovuoto a dare un olio giallo viscoso che si è solidificato a riposo a temperatura ambiente. Questo materiale è stato disciolto in EtOAc (10 ml), diluito con esani (50 ml), e la soluzione risultante è stata quindi conservata a -78°C per 2 h su cui si sono formati cristalli. I cristalli sono stati raccolti tramite filtrazione, sono stati lavati con esani freddi, ed il solvente residuo è stato rimosso sottovuoto a dare N-(tert-butil)-1-formilciclopropan-1-solfonammide come solido cristallino, incolore (8,89 g, 77%). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,52 (s, 1H), 4,72 (s largo, 1H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Passaggio 3:

Un pallone a fondo tondo provvisto di una barra agitatrice è stato caricato con una soluzione di N-(tert-butil)-1-formilciclopropan-1-solfonammide (8,89 g, 43,3 mmol) in MeOH (110 ml). La soluzione è stata raffreddata a 0°C ed alla soluzione è stato aggiunto a porzioni boroidruro di sodio (1,64 g, 43,3 mmol). La soluzione è stata agitata per 1 h. Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione salina satura e la miscela è stata agitata per 15 min. La miscela è stata concentrata sottovuoto per rimuovere il MeOH e la soluzione acquosa è stata quindi trasferita ad un imbuto separatore ed è stata estratta due volte con EtOAc. Le fasi organiche combinate sono state lavate con NaCl acquoso saturo, essiccate su $MgSO_4$, filtrate, e quindi concentrate sottovuoto a dare N-(tert-butil)-1-(idrossimetil)ciclopropan-1-solfonammide come solido cristallino, incolore (8,66 g, 96%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,35 (s largo, 1H), 3,86 (d, J=6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J=6,0 Hz, 1H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,06-1,01 (m, 2H).

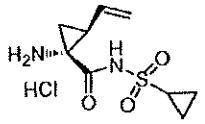
Passaggio 4:

Ad un pallone a fondo tondo provvisto di una barra agitatrice sono stati aggiunti N-(tert-butil)-1-(idrossimetil)ciclopropan-1-solfonammide (8,66 g, 41,8 mmol) e CH_2Cl_2 (110 ml). La soluzione sotto agitazione è stata raffreddata a 0°C ed alla soluzione è stato aggiunto trifluoruro di (dietilammino)zolfo (11 ml, 84 mmol). La soluzione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente con agitazione per 4 h. La soluzione è stata quindi aggiunta lentamente a bicarbonato di sodio acquoso saturo sotto agitazione (100 ml) e dopo l'aggiunta l'agitazione è stata mantenuta per 18 h. Il pH della fase acquosa è stato regolata a pH = 4 utilizzando HCl acquoso. La miscela è stata trasferita in un imbuto separatore ed è stata estratta due volte con CH_2Cl_2. Le fasi organiche combinate sono state lavate con una soluzione salina satura, essiccate su $MgSO_4$, filtrate, e quindi concentrate sottovuoto a dare un residuo solido marrone. Questo materiale è stato sottoposto a cromatografia su SiO_2 (esani:EtOAc, da 90:10 a 40:60) a dare N-(tert-butil)-1-(fluorometil)ciclopropan-1-solfonammide come solido cristallino, incolore (5,66 g, 65%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,73 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,22 (s largo, 1H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,12-1,07 (m, 2H).

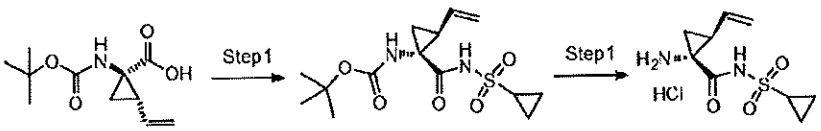
Passaggio 5:

Ad un pallone a fondo tondo provvisto di una barra agitatrice sono stati aggiunti N-(tert-butil)-1-(fluorometil)ciclopropan-1-solfonammide (5,66 g, 27,0 mmol) ed acido trifluoroacetico (20 ml). La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 h. La soluzione è stata concentrata sottovuoto a dare un olio arancione scuro. L'olio è stato trattato con esani:EtOAc (4:1) dopodiché un solido si è cristallizzato. I cristalli sono stati raccolti attraverso filtrazione ed il solvente residuo è stato rimosso sottovuoto a dare 1-(fluorometil)ciclopropan-1-solfonammide come solido cristallino, incolore (3,5 g, 84%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,79 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,28 (s largo, 2H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

Preparazione di (1R,2S)-1-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-vinilciclopropancarbossammide, sale con HCl



Schema



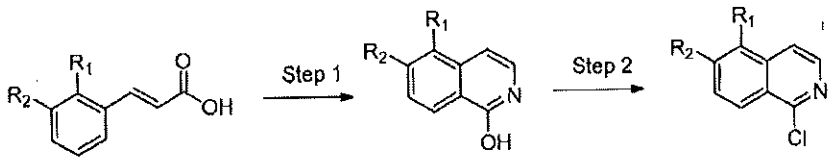
Passaggio 1: tert-Butil ((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbammato

Una soluzione di acido (1R,2S)-1-((tert-butossicarbonil)ammino)-2-vinilciclopropancarbossilico (2,62 g, 11,5 mmol) e CDI (2,43 g, 15,0 mmol) in THF (40 ml) è stata scaldata a riflusso per 50 min in atmosfera di azoto. La soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente e trasferita mediante cannula ad una soluzione di ciclopropilsolfonammide (1,82 g, 15,0 mmol) in THF (10 ml). Alla soluzione risultante è stato aggiunto DBU (2,40 ml, 16,1 mmol) e l'agitazione è proseguita per 20 h. La miscela è stata spenta con HCl 1N a pH 1 ed il THF è stato fatto evaporare sottovuoto. La sospensione è stata estratta con EtOAc (2 x 50 ml) e gli estratti organici combinati sono stati essiccati (Na_2SO_4). La purificazione mediante ricristallizzazione da esani-EtOAc (1:1) ha dato il composto del titolo (2,4 g) come solido bianco. Le acque madri sono state purificate mediante una colonna Biotage 40S (eluita con acetone al 9% in DCM) a dare un secondo lotto del composto tert-butil ((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbammato (1,1 g). I due lotti sono stati combinati (resa totale del 92%). ^{1}H-NMR: (DMSO-d6) δ ppm 0,96-1,10 (m, 4H), 1,22 (dd, J=5,5, 9,5 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,70 (t, J=5,5 Hz, 1H), 2,19-2,24 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 5,08 (d, J=10 Hz, 1H), 5,23 (d, J=17 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 6,85, 7,22 (s, NH (rotameri); LC-MS MS m/z 331 (M^++H).

Passaggio 2: (1R,2S)-1-Ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-vinilciclopropancarbossammide, HCl

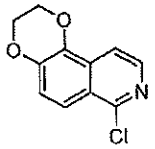
Una soluzione di tert-butil ((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbammato (3,5 g, 10,6 mmol) in DCM (35 ml) e TFA (32 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 1,5 h. Le sostanze volatili sono state rimosse sottovuoto ed il residuo è stato sospeso in HCl 1N in etere dietilico (20 ml) e concentrato sottovuoto. Questa procedura è stata ripetuta una volta. La miscela risultante è stata triturata da pentano e filtrata a dare il composto (1R,2S)-1-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-vinilciclopropancarbossammide, HCl (2,60 g, 92%).^{1}H-NMR: (DMSO-d6) δ ppm 1,01-1,15 (m, 4H), 1,69-1,73 (m, 1H), 1,99-2,02 (m, 1H), 2,38 (q, J=9 Hz, 1H), 2,92-2,97 (m, 1H), 5,20 (d, J=11 Hz, 1H), 5,33 (d, J=17 Hz, 1H), 5,52-5,59 (m, 1H), 9,17 (s largo, 3H); LC-MS MS m/z 231 (M^++H).

Schema di sintesi generale



Preparazione di intermedi P2:

Preparazione dell'intermedio 7-cloro-2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolina



Passaggio 1:

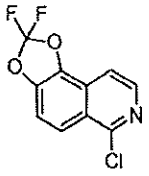
Acido (E)-3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-5-il)acrilico (5 g, 24,25 mmol), difenilfosforilazide (4,96 ml, 23,04 mmol), ed Et_3N (6,76 ml, 48,5 mmol) sono stati disciolti in benzene ed agitati per 16 h. La soluzione è stata concentrata sottovuoto ed il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando EtOAc al 20%/esani a dare 4,5 g di (E)-3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-5-il)acriloil azide come solido giallo, che è stato preso in $PhCH_2Ph$ (50 ml). La soluzione risultante è stata scaldata lentamente a 80°C per 1 h e quindi a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento fino a temperatura ambiente, il solido è stato raccolto lavando con benzene a dare 3,5 g del prodotto desiderato 2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-olo come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4,37 (m, 4H), 6,83 (d, J=7,09 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,80 Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,34 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,80 Hz, 1H); MS: $(M+H)^+$ 204.

Passaggio 2:

Una soluzione di 2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-olo (5 g, 24,61 mmol) in $POCl_3$ (50 ml) è stata fatta rifluire per 14 h. Dopo la concentrazione, il residuo è stato ripreso in una miscela di DCM e soluzione 4N di NaOH. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando EtOAc al 20%/esani come eluente a dare 4 g del prodotto desiderato 7-cloro-2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolina come solido. ^{1}H-NMR (400 Hz, $CDCl_3$) δ ppm

4,42 (m, 4H), 7,24 (d, J=9,05 Hz, 1H), 7,77 (d, J=5,87 Hz, 1H), 7,84 (d, J=9,05 Hz, 1H), 8,18 (d, J=5,87 Hz, 1H); MS: $(M+H)^+$ 222.

Preparazione dell'intermedio 6-cloro-2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolina



L'intermedio 6-cloro-2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolina è stato preparato seguendo il suddetto Schema generale tranne per il fatto che nel passaggio 1 è stato invece utilizzato l'acido 3-(2,2-difluorobenzo[1,3]diossol-4-il)acrilico.

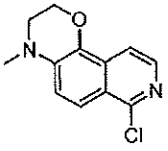
Passaggio 1:

Modifiche: utilizzati 4,56 g di acido 3-(2,2-difluorobenzo[1,3]diossol-4-il)acrilico, sono stati ottenuti 2,2 g di prodotto 2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6(7H)-one (resa del 55%). ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6,63 (d, J=7,09 Hz, 1H), 7,29 (d, J=7,34 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,19 (d, J=8,80 Hz, 1H); MS: $(M+H)^+$ 226.

Passaggio 2:

Modifiche: utilizzati 2,2 g di 2,2-difluoro-7H-1,3-diossa-7-azaciclopenta[a]naftalen-6-one, ottenuti 2,1 g di prodotto 6-cloro-2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolina (resa dell'87%). ^{1}H-NMR (500 Hz, $CDCl_3$) δ ppm 7,51 (d, J=9,29 Hz, 1H), 7,65 (d, J=5,87 Hz, 1H), 8,22 (d, J=9,05 Hz, 1H), 8,32 (d, J=5,87 Hz, 1H); MS: $(M+H)^+$ 244.

Preparazione dell'intermedio 7-cloro-4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolina



L'intermedio 7-cloro-4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolina è stato preparato seguendo il suddetto Schema generale tranne per il fatto che nel passaggio 1 è stato invece utilizzato l'acido (E)-3-(4-metil-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]ossazin-8-il)acrilico.

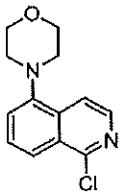
Passaggio 1:

Modifiche: utilizzati 0,876 g di acido (E)-3-(4-metil-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]ossazin-8-il)acrilico, sono stati ottenuti 0,6 g di prodotto 4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-olo.

Passaggio 2:

Modifiche: utilizzati 0,6 g di 4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-olo, ottenuti 0,49 g di prodotto 7-cloro-4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolina. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,05 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=9,3, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=5,8, 0,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,06 (s, 3H); MS: $(M+H)^+$ 235,03.

Preparazione dell'intermedio 4-(1-cloroisochinolin-5-il)morfolina



L'intermedio 4-(1-cloroisochinolin-5-il)morfolina è stato preparato seguendo il suddetto Schema di sintesi generale tranne per il fatto che nel passaggio 1 è stato invece utilizzato l'acido (E)-3-(2-morfolinofenil)acrilico.

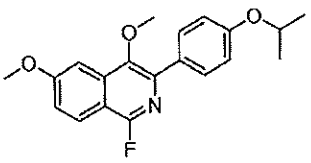
Passaggio 1:

Modifiche: utilizzati 7 g di acido (E)-3-(2-morfolinofenil)acrilico, ottenuti 5 g di 5-morfolinoisochinolin-1-olo (resa del 71%). ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,02 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 6,97 (d, J=7,34 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,34 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 8,02 (d, J=7,83 Hz, 1H); MS $(M+H)^+$ 231.

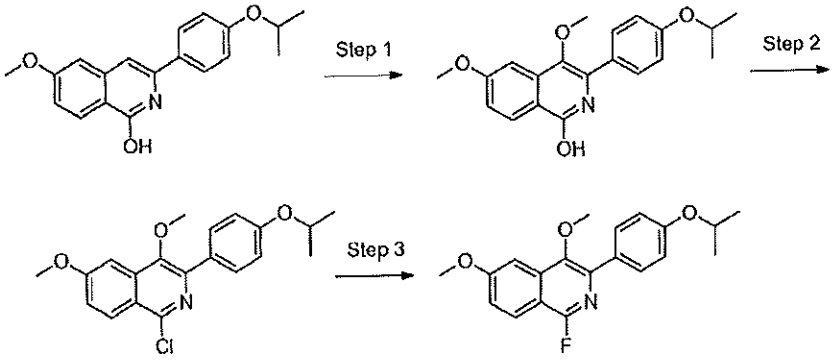
Passaggio 2:

Modifiche: utilizzati 2,2 g 5-morfolin-4-il-2H-isochinolin-1-one, ottenuti 2,1 g di 4-(1-cloroisochinolin-5-il)morfolina (resa dell'87%). ^{1}H-NMR (400 MHz, CCl_3D) δ ppm 3,09 (m, 4H), 3,97 (m, 4H), 7,32 (d, J=7,58 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,91 (d, J=5,87 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,56 Hz, 1H), 8,26 (d, J=5,87 Hz, 1H).

Preparazione dell'intermedio 1-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolina



Schema



Passaggio 1:

In un recipiente sotto pressione Chemglass da 70 ml sono stati combinati 3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-olo (1 g, 3,23 mmol), diacetato di iodobenzene (1,145 g, 3,56 mmol) e MeOH (15 ml). Alla miscela è stato aggiunto acido metansolfonico (0,252 ml, 3,88 mmol), è risultata una lieve esoterma. Il tappo filettato è stato attaccato al recipiente e la miscela è stata scaldata prima a 70°C per 4 h e quindi a 130°C per 3 h. Lasciare riposare la miscela a temperatura ambiente per 16 h. Dopo lavaggio di filtrazione accuratamente con metanolo 1:1, il filtrato è stato

estratto con lavaggio con acetato di etile con acqua, essiccato su $MgSO_4$, concentrato a dare un materiale non puro che sarà utilizzato nel passaggio successivo come tale (1 g). MS: MS m/z 340,1 (M^++1).

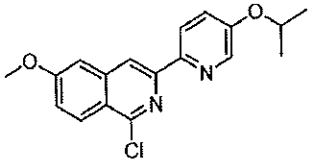
Passaggio 2:

Una soluzione di 3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-olo non puro (1 g, 2,95 mmol) in $POCl_3$ (10 ml) è stata fatta rifluire per 1,5 h. Dopo la concentrazione, il residuo è stato ripreso nella miscela di DCM e della soluzione 4N di NaOH. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando EtOAc al 20%/esani come eluente a dare 150 mg del prodotto desiderato. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,14 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J=9,0 Hz, 2H), 4,65 (quin, J=6,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,39 (d, J=6,0 Hz, 6H).

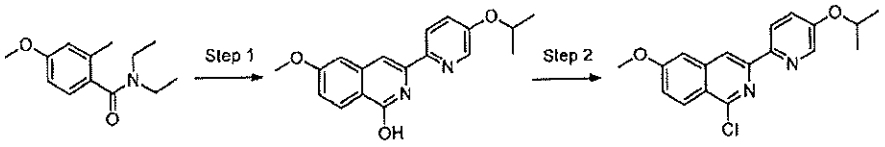
Passaggio 3:

Ad una soluzione di 1-cloro-3-(4-isobutilfenil)-4,6-dimetossiisochinolina (142 mg, 0,4 mmol) in DMSO (2 ml), è stato aggiunto CsF (122 mg, 0,800 mmol) e la miscela è stata scaldata a 140°C per 4 h. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di sodio, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando un gradiente di EtOAc dal 5% al 25%/esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 120 mg del prodotto desiderato come solido bianco contenente materiale di partenza. MS: MS m/z 342,1 (M^++1).

Preparazione dell'intermedio 1-cloro-3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolina



Schema



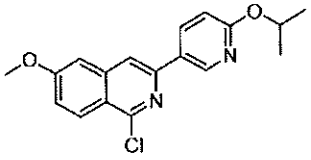
Passaggio 1:

Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (4,43 g, 20 mmol) in THF (100 ml) a -78°C, è stata aggiunta una soluzione 1,7 M di tert-butillitio in pentano (17,65 ml, 30,0 mmol) goccia a goccia. La miscela di reazione è stata agitata per 0,5 h prima dell'aggiunta di 5-isopropossipicolinonitrile (3,41 g, 21,00 mmol) in THF (2 ml). La soluzione risultante è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua, neutralizzata con HCl 1N. Il solido precipitato (5 g) è stato raccolto e lavato con acqua a dare il prodotto 3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-olo 4 g come solido bianco. MS: MS m/z 311,11 (M^++1).

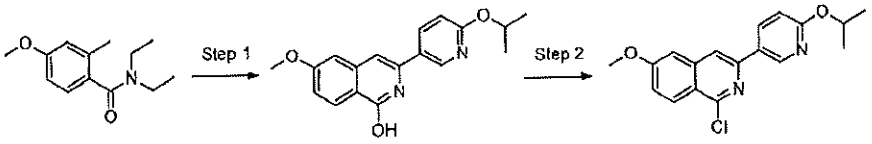
Passaggio 2:

Una soluzione di 3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-olo (4 g, 12,89 mmol) in $POCl_3$ (20 ml) è stata fatta rifluire per 2 h. Dopo la concentrazione, il residuo è stato ripreso in una miscela di DCM e di soluzione 4N di NaOH. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando CH_2Cl_2 come eluente a dare 3,4 g del prodotto desiderato 1-cloro-3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolina come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=6,8, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,65 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,38 (d, J=6,3 Hz, 6H).

Preparazione dell'intermedio 1-cloro-3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolina



Schema



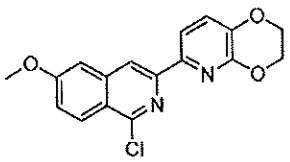
Passaggio 1:

Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (1 g, 4,52 mmol) in THF (10 ml) a -78°C, è stato aggiunto tert-butillitio 1,7 M, in pentano (3,19 ml, 5,42 mmol) goccia a goccia. La reazione è stata agitata per 0,5 h prima dell'aggiunta di 6-isopropossinicotinonitrile (0,733 g, 4,52 mmol) in THF (2 ml). La soluzione risultante è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua, neutralizzata con HCl 1 N. Il solido precipitato (1,1 g) è stato raccolto e lavato con acqua a dare 500 mg del prodotto 3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-olo come solido bianco. MS: MS m/z 311,11 (M^++1).

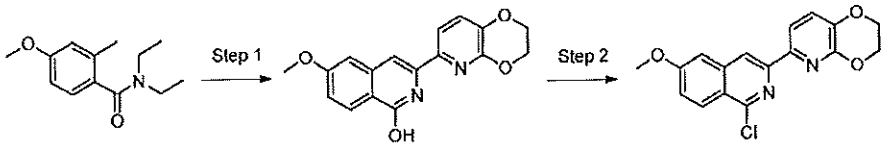
Passaggio 2:

Una soluzione di 3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-olo (400 mg, 1,289 mmol) in $POCl_3$ (5 ml, 53,6 mmol) è stata fatta rifluire per 14 h. Il solvente è stato concentrato. Il residuo è stato ripreso con una miscela di DCM e di una soluzione 4N di NaOH. La soluzione è stata regolata a pH 7. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando EtOAc al 10%/esani come eluente a dare 289 mg del prodotto desiderato 1-cloro-3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolina come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,83 (dd, J=2,6, 0,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,253 (dd, J=6,8, 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=8,7, 0,6 Hz, 1H), 5,40 (quin, J=6,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,41 (d, J=6,0 Hz, 6H). MS: MS m/z 329,02 (M^++1).

Preparazione dell'intermedio 1-cloro-3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolina



Schema



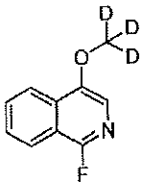
Passaggio 1:

Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (100 mg, 0,452 mmol) in THF (10 ml) a -78°C, è stato aggiunto tert-butillitio 1,7 M in pentano (0,319 ml, 0,542 mmol) goccia a goccia. La soluzione è stata agitata per 0,5 h prima dell'aggiunta di 2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossina-6-carbonitrile (72,8 mg, 0,452 mmol) in THF (2 ml). La soluzione risultante è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua, neutralizzata con HCl 1 N. Il solido precipitato è stato raccolto e lavato con acqua a dare il prodotto 3-(2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-b]piridin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-olo 120 mg come solido dopo l'essiccamento. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,07 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,87 (s, 3H).

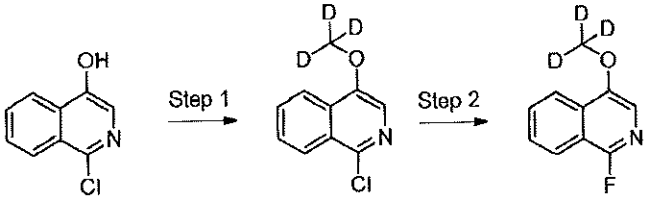
Passaggio 2:

Una soluzione di 3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-olo (250 mg, 0,808 mmol) in $POCl_3$ (5 ml, 53,6 mmol) è stata fatta rifluire per 14 h. Il solvente è stato concentrato. Il residuo è stato ripreso con una miscela di DCM e di una soluzione 4 N di NaOH. Regolare il pH a 7. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando EtOAc al 10%/esani come eluente a dare 200 mg del prodotto desiderato 1-cloro-3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolina come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,18 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,21 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,30 (s, 4H), 3,95 (s, 3H).

Preparazione dell'intermedio 1-fluoro-(4-D3-metossi)isochinolina



Schema



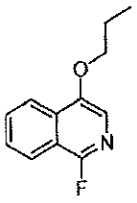
Passaggio 1:

Una miscela di 1-cloroisochinolin-4-olo (898 mg, 5 mmol), CD_3I (1450 mg, 10,00 mmol), e K_2CO_3 (2073 mg, 15,00 mmol) in acetone (20 ml) è stata fatta rifluire per 16 h. Dopo la filtrazione, il solido è stato lavato con acetone. Il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con acetato di etile dal 10% al 20% in esano a dare 300 mg di 1-cloro-(4-D3-metossi)isochinolina. MS: MS m/z 197,1 (M^++1).

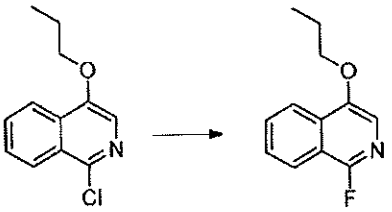
Passaggio 2:

Ad una soluzione di 1-cloro-(4-D3-metossi)isochinolina (197 mg, 1 mmol) in DMSO (2 ml) è stato aggiunto CsF (304 mg, 2.000 mmol) e la miscela è stata scaldata a 140°C per 4 h. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di sodio, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando un gradiente di EtOAc dal 5% al 25%/esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 180 mg di 1-fluoro-(4-D3-metossi)isochinolina come solido bianco.

Preparazione dell'intermedio 1-fluoro-4-propossiisochinolina

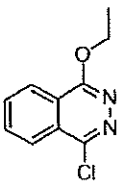


Schema

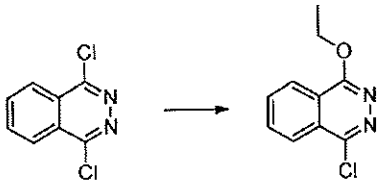


Ad una soluzione di 1-cloro-4-propossiisochinolina (1,1 g, 4,96 mmol) in DMSO (6 ml) è stato aggiunto CsF (1,508 g, 9,92 mmol) ed è stata scaldata a 140°C per 6 h. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di sodio, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando un gradiente di EtOAc dal 5% al 25%/esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 700 mg del prodotto desiderato 1-fluoro-4-propossiisochinolina come solido bianco. MS: MS m/z 206,17 (M^++1).

Preparazione dell'intermedio 1-cloro-4-etossiftalazina

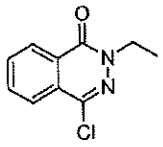


Schema

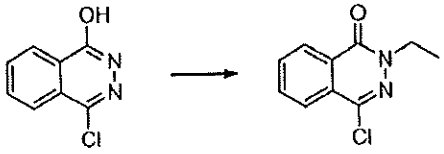


Del sodio (33,8 mg, 1,470 mmol) è stato lasciato reagire con EtOH (10 ml), quindi è stata aggiunta 1,4-dicloroftalazina (279 mg, 1,4 mmol) e la miscela di reazione è stata fatta rifluire per 30 minuti. La soluzione calda è stata filtrata e fatta evaporare. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con acetato di etile al 20% in esano a dare 200 mg del prodotto grezzo 1-cloro-4-etossiftalazina. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,29-8,18 (m, 2H), 7,99-7,90 (m, 2H), 4,73 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,57 (t, J=7,2 Hz, 3H); MS: MS m/z 209,06 (M^++1).

Preparazione dell'intermedio 4-cloro-2-etilftalazin-1(2H)-one



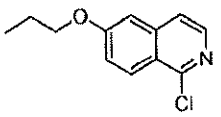
Schema



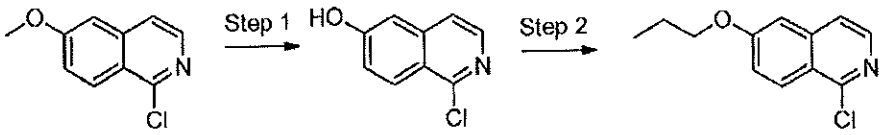
Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60%, (0,480 g, 12,00 mmol) in DMF (50 ml) è stato aggiunto 4-cloroftalazin-1-olo (1,806 g, 10 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di iodoetano (2,339 g, 15,00 mmol) in DMF (50 ml) tramite una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. Il solido color giallo chiaro formato è stato separato mediante filtrazione ed il residuo solido è stato lavato con THF. Il filtrato è stato diluito con EtOAc, lavato con una soluzione salina satura, essiccato su $MgSO_4$, filtrato, concentrato a dare un residuo che è stato

purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con EtOAc al 20% in esani a dare 1,8 g del prodotto desiderato 4-cloro-2-etilftalazin-1(2H)-one come olio. MS: MS m/z 209,06 (M^++1). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,52-8,42 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,88 (dtd, J=18,5, 7,5, 1,5 Hz, 2H), 4,29 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Preparazione dell'intermedio 1-cloro-6-propossiisochinolina



Schema



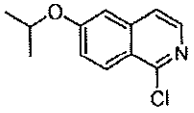
Passaggio 1:

Ad una soluzione di 1-cloro-6-metossiisochinolina (1,93 g) in CH_2Cl_2 (30 ml) a -78°C è stato aggiunto BBr_3 (30 ml, 30 mmol) tramite una siringa. Dopo riscaldamento a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a -78°C quindi spenta con 1 ml di MeOH. Dopo concentrazione del solvente, il residuo è stato triturato due volte con acqua a dare 1,4 g del prodotto desiderato 1-cloroisochinolin-6-olo come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,26 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,2 Hz, 1H).

Passaggio 2:

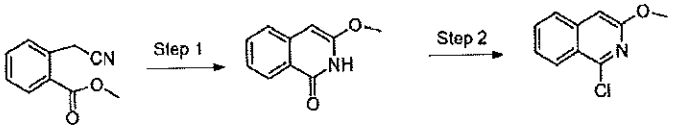
Una miscela di 1-cloroisochinolin-6-olo (0,898 g, 5 mmol), 1-bromopropano (1,230 g, 10,00 mmol), e K_2CO_3 (2,073 g, 15,00 mmol) in acetone (20 ml) è stata fatta rifluire per 16 h. La miscela di reazione è stata filtrata e lavata con acetone. Il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con acetato di etile dal 10% al 20% in esano a dare 700 mg del prodotto 1-cloro-6-propossiisochinolina come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,27-8,16 (m, 2H), 7,48 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,09 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,11 (d, J=14,8 Hz, 1H); MS: MS m/z 222,16 (M^++1).

Preparazione dell'intermedio 1-cloro-6-isopropossiisochinolina



Una miscela di 1-cloroisochinolin-6-olo (898 mg, 5 mmol), 2-iodopropano (1700 mg, 10,00 mmol), e K_2CO_3 (2073 mg, 15,00 mmol) in acetone (20 ml) è stata fatta rifluire per 16 h. La miscela di reazione è stata filtrata e lavata con acetone. Il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con acetato di etile dal 10% al 20% in esano a dare 650 mg del prodotto 1-cloro-6-isopropossiisochinolina come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,30-8,13 (m, 2H), 7,47 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,77 (dt, J=12,2, 6,1 Hz, 1H), 1,45 (d, J=6,0 Hz, 6H); MS: MS m/z 222,16 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-3-metossiisochinolina



Passaggio 1:

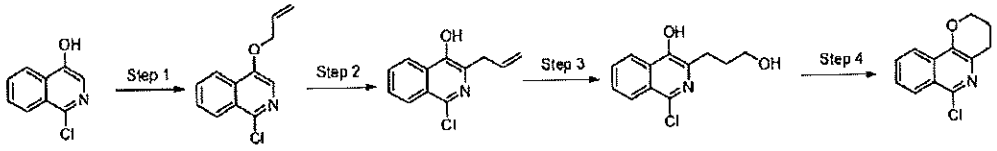
Una miscela di metil 2-(cianometil)benzoato (3,50 g, 20 mmol) e metossido di sodio (10 ml, al 25% in peso in metanolo) in 35 ml di MeOH è stata scaldata a riflusso sotto azoto per 3 h. Anche se ancora calda, la soluzione è stata acidificata con una soluzione di HCl 1N finché la soluzione verde non fosse virata al colore giallo e non fosse precipitata una grande quantità di solido bianco. Dopo il raffreddamento, il prodotto precipitato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua e fatto essiccare a dare il prodotto desiderato 3-metossiisochinolin-1(2H)-one come solido bianco (2,8 g, 80%). MS: MS m/z 176,1 (M^++1).

Passaggio 2:

3-Metossiisochinolin-1(2H)-one (2,8 g, 16,0 mmol) in $POCl_3$ (10 ml) è stato scaldato a riflusso per 3 h, quindi fatto evaporare sottovuoto. Il residuo è stato versato in una soluzione ghiacciata di $NaHCO_3$ (50 ml). Il prodotto è stato estratto con EtOAc (2 x). Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato su $MgSO_4$, filtrato,

fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash con EtOAc al 20% quindi al 40%/esano a dare 1,36 g (44%) del prodotto desiderato 1-cloro-3-metossiisochinolina come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,29-8,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J=8,3, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J=8,5, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,05 (s, 3H). MS: MS m/z 194,0 (M^++1).

Preparazione di 6-cloro-3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolina



Passaggio 1:

Ad una soluzione mantenuta in agitazione di NaH (0,334 g, 8,35 mmol) in DMF (10 ml) a 0°C è stato aggiunto 1-cloroisochinolin-4-olo (1 g, 5,57 mmol). La miscela è stata agitata a 0°C per 10 min prima dell'aggiunta di allilbromuro (0,808 g, 6,68 mmol) goccia a goccia. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. La miscela di reazione è stata diluita con acetato di etile e quindi spenta con una soluzione di HCl 1N. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e fatta evaporare a dare il materiale grezzo. Il materiale è stato purificato mediante cromatografia flash con EtOAc al 20%/esano a dare 4-(allilossi)-1-cloroisochinolina (1,0 g, 4,55 mmol, resa dell'83%) come solido bianco. MS: MS m/z 220,1 (M^++1).

Passaggio 2:

4-(Allilossi)-1-cloroisochinolina (1,0 g, 4,55 mmol) è stata disciolta in diglima (5 ml) e scaldata a 180°C per 1 h. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente prima di aggiungere EtOAc ed acqua. Lo strato in EtOAc è stato lavato con acqua quindi con una soluzione salina satura. La fase organica è stata quindi essiccata e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash con EtOAc al 20%/esano a dare 3-allil-1-cloroisochinolin-4-olo (670 mg, 67%) come prodotto. MS: MS m/z 220,1 (M^++1).

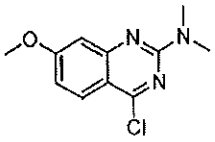
Passaggio 3:

Ad una soluzione mantenuta in agitazione di 3-allil-1-cloroisochinolin-4-olo (670 mg, 3,05 mmol) in tetraidrofurano anidro (5 ml) a temperatura ambiente è stata aggiunta una soluzione 0,5 M di 9-BBN in THF (18,30 ml, 9,15 mmol) e la miscela è stata agitata per una notte. Alla miscela sono stati quindi aggiunti NaOH 3N (9,15 ml, 27,5 mmol) e H_2O_2 (2,83 ml, 30,5 mmol). La miscela è stata agitata per 45 min prima di essere spenta con una soluzione satura di NaCl. Alla soluzione è stato quindi aggiunto HCl 1 N per regolare il pH<7. La reazione è stata estratta con EtOAc. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, essiccata e concentrata a dare un olio giallo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando EtOAc dal 20% al 40%/esano per ottenere 1-cloro-3-(3-idrossipropil)isochinolin-4-olo (520 mg, 70%) come prodotto. MS: MS m/z 238,0 (M^++1).

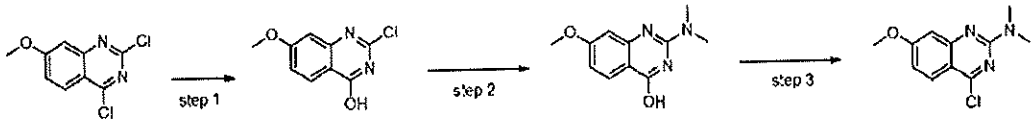
Passaggio 4:

Ad una soluzione di trifenilfosfina (1,03 g, 3,94 mmol) e 1-cloro-3-(3-idrossipropil)isochinolin-4-olo (520 mg, 2,18 mmol) in THF (2 ml) a 0°C è stato aggiunto diisopropilazodicarbossilato (0,85 ml, 4,38 mmol) goccia a goccia. La soluzione risultante è stata agitata per 4 h a temperatura ambiente. Dopo concentrazione del solvente, il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con acetato di etile dallo 0% al 20% in esano a dare il prodotto desiderato 6-cloro-3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolina (350 mg, 73%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,27-8,20 (m, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J=8,2, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 4,45-4,31 (m, 2H), 3,07 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,29-2,15 (m, 2H); MS: MS m/z 220,0 (M^++1).

Preparazione di 4-cloro-7-metossi-N,N-dimetilchinazolin-2-ammina



Schema



Passaggio 1:

2,4-Dicloro-7-metossichinazolina (500 mg, 2,183 mmol) è stata sospesa in NaOH al 2% acquoso (6 ml). È stato aggiunto THF (1 ml) e la reazione è stata agitata per 4 h. La reazione è stata diluita con acqua ed il solido che rimaneva è stato separato per filtrazione. La fase acquosa è stata diluita con HCl 1N. Il precipitato che si è formato è stato filtrato, lavato con acqua e fatto essiccare a dare 2-cloro-7-metossichinazolin-4-olo (288 mg, resa del 63%). MS: MS m/z 211,1 (M^++1).

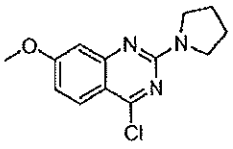
Passaggio 2:

2-Cloro-7-metossichinazolin-4-olo (288 mg, 1,368 mmol) è stato disciolto in dimetilammina 2 M in THF (2 ml, 4,00 mmol) e scaldato a 100°C per 1 h in una provetta sigillata. La reazione è stata raffreddata ed i composti volatili sono stati rimossi sottovuoto. Il solido grezzo è stato raccolto e lavato con acqua, filtrato ed essiccato a dare 2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-olo che è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 220,1 (M^++1).

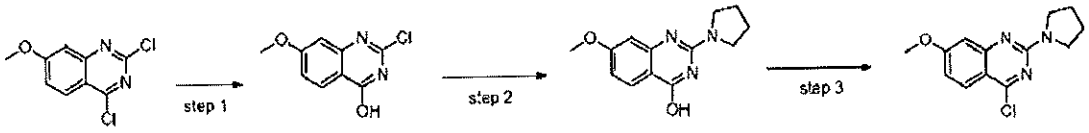
Passaggio 3:

Una soluzione di 2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-olo (300 mg, 1,368 mmol) in $POCl_3$ (2 ml, 21,46 mmol) è stata portata a riflusso a 90°C per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM come eluente. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 4-cloro-7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolina (325 mg, resa del 100%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,29 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (s, 3H); MS: MS m/z 238,0 (M^++1).

Preparazione di 4-cloro-7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolina



Schema



Passaggio 1:

2,4-Dicloro-7-metossichinazolina (500 mg, 2,183 mmol) è stata sospesa in NaOH al 2% acquoso (6 ml). È stato aggiunto THF (1 ml) e la reazione è stata agitata per 4 h. La reazione è stata diluita con acqua ed il solido che rimaneva è stato separato per filtrazione. La fase acquosa è stata diluita con HCl 1 N. Il precipitato che si è formato è stato filtrato, lavato con acqua e fatto essiccare a dare 2-cloro-7-metossichinazolin-4-olo (288 mg, resa del 63%). MS: MS m/z 211,1 (M^++1).

Passaggio 2:

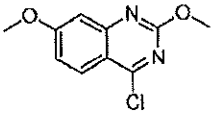
2-Cloro-7-metossichinazolin-4-olo (165 mg, 0,783 mmol) e pirrolidina (0,130 ml, 1,567 mmol) sono stati disciolti in THF (2 ml) e scaldati a 100°C per 2 h in una provetta sigillata. La reazione è stata raffreddata ed i composti volatili sono stati rimossi sottovuoto. Il solido grezzo è stato raccolto e lavato con acqua, filtrato ed essiccato a dare 7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolin-4-olo che è stato trasportato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 246,2 (M^++1).

Passaggio 3:

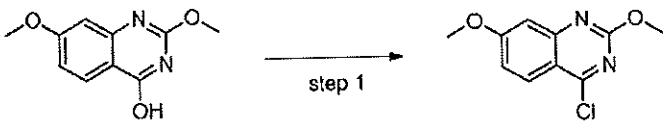
Una soluzione di 7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolin-4-olo (155 mg, 0,632 mmol) in $POCl_3$ (2 ml, 21,46 mmol) è stata portata a riflusso a 90°C per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata,

quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM al 50% in esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 4-cloro-7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolina (140 mg, resa dell'84%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 7,86 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=9,0, 2,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,69 (s largo, 4H), 2,03 (t, J=6,8 Hz, 4H); MS: MS m/z 264,1 (M^++1).

Preparazione di 4-cloro-2,7-dimetossichinazolina



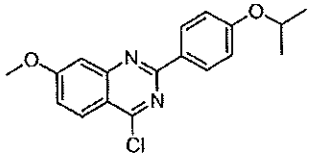
Schema



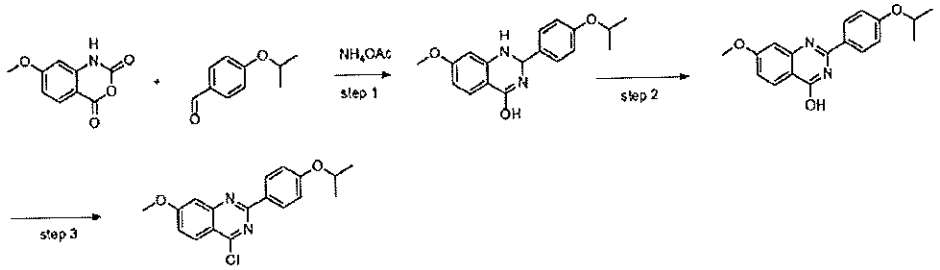
Passaggio 1:

Una soluzione di 2,7-dimetossichinazolin-4-olo (155 mg, 0,752 mmol) in $POCl_3$ (2 ml, 21,46 mmol) è stata fatta rifluire per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM al 50% in esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 4-cloro-2,7-dimetossichinazolina (61 mg, resa del 36%). MS: MS m/z 225,1 (M^++1).

Preparazione di 4-cloro-2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolina



Schema



Passaggio 1:

7-Metossi-1H-benzo[d][1,3]ossazin-2,4-dione (0,5 g, 2,59 mmol), 4-isopropossibenzaldeide (0,425 g, 2,59 mmol), ed acetato d'ammonio (0,239 g, 3,11 mmol) sono stati disciolti in EtOH (1 ml) e scaldati a 80°C per 0,5 h. Il solvente è stato rimosso sottovuoto ed il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando un gradiente di EtOAc dal 40% al 100% in esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte e concentrate sottovuoto a dare 2-(4-isopropossifenil)-7-metossi-1,2-diidrochinazolin-4-olo (685 mg, resa dell'85%). MS: MS m/z 313,2 (M^++1).

Passaggio 2:

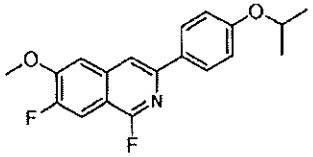
2-(4-Isopropossifenil)-7-metossi-1,2-diidrochinazolin-4-olo (685 mg, 2,193 mmol) è stato disciolto in DCM (10 ml) cui è seguita l'aggiunta di DDQ (597 mg, 2,63 mmol). La reazione è stata agitata per 1 h. La reazione è stata diluita con DCM e filtrata attraverso Celite. Il filtrato è stato raccolto e concentrato sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando EtOAc al 40% in esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-olo (495, resa del 73%). MS: MS m/z 311,1 (M^++1).

Passaggio 3:

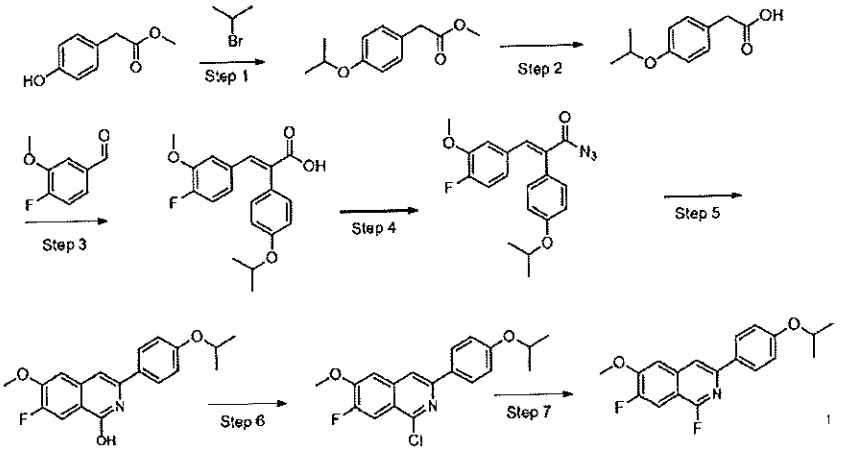
Una soluzione di 2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-olo (495 mg, 1,595 mmol) in $POCl_3$ (2 ml, 21,46 mmol) è stata fatta rifluire per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi

concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM al 50% in esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 4-cloro-2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolina (420 mg, resa dell'80%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,59-8,53 (m, 2H), 8,11 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,04-7,00 (m, 3H), 4,70 (quin, J=6,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,40 (d, J=6,0 Hz, 6H); MS: MS m/z 329,1 (M^++1).

Preparazione di 1,7-difluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolina



Schema



Passaggio 1:

Metil 2-(4-idrossifenil)acetato (10 g, 60,2 mmol), 2-bromopropano (6,49 ml, 69,2 mmol), e carbonato di potassio (8,32 g, 60,2 mmol) sono stati scaldati a 50°C in DMF (100 ml) per una notte. La reazione è stata filtrata e lo strato organico è stato concentrato sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice

utilizzando un gradiente di EtOAc dallo 0% al 20%/esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare metil 2-(4-isopropossifenil)acetato (10 g, resa dell'80%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 7,22-7,14 (m, 2H), 6,88-6,82 (m, 2H), 4,53 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 1,34 (d, J=6,0 Hz, 6H).

Passaggio 2:

Metil 2-(4-isopropossifenil)acetato (10 g, 48,0 mmol), e NaOH (5,76 g, 144 mmol) sono stati scaldati in soluzione di metanolo (50 ml)/acqua (50 ml) a riflusso per 2 h. La maggior parte del MeOH è stata rimossa sottovuoto e la soluzione acquosa rimanente è stata acidificata con HCl 1N. Il solido che è precipitato dalla soluzione è stato estratto in soluzione in EtOAc. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di sodio e concentrata sottovuoto a dare acido 2-(4-isopropossifenil)acetico (8,9 g, resa del 95%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 7,22-7,16 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 2H), 4,53 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,34 (d, J=6,0 Hz, 6H).

Passaggio 3:

Acido 2-(4-isopropossifenil)acetico (3,97 g, 20,44 mmol), 4-fluoro-3-metossibenzaldeide (3,15 g, 20,44 mmol), Ac_2O (3,47 ml, 36,8 mmol), ed Et_3N (1,994 ml, 14,31 mmol) sono stati scaldati a 110°C per 16 h. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con acqua ed EtOAc. La fase organica è stata raccolta, essiccata con solfato di sodio e concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando EtOAc dal 10% al 20%/esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare acido (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)-2-(4-isopropossifenil)acrilico (4,4 g, resa del 65%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 3H), 6,82 (ddd, J=8,3, 4,6, 2,1 Hz, 1H), 6,63 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,39-1,35 (m, 6H).

Passaggio 4:

Acido (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)-2-(4-isopropossifenil)acrilico (4,38 g, 13,26 mmol), $(PhO)_2PON_3$ (2,71 ml, 12,60 mmol), ed Et3N (3,70 ml, 26,5 mmol) sono stati disciolti in benzene ed agitati per 16 h. La soluzione è stata concentrata sottovuoto ed il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando EtOAc al 20%/esani a dare (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)-2-(4-isopropossifenil)acriloil azide (2,3 g, resa del 49%). ^{1}H-NMR (400

MHz, cloroformio-d) δ ppm 7,80 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,63-6,53 (m, 2H), 4,63-4,54 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,38-1,35 (m, 6H).

Passaggio 5:

Una miscela di (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)-2-(4-isopropossifenil)acriloil azide (2,3 g, 6,47 mmol) in $PhCH_2Ph$ (30 ml) è stata scaldata lentamente a 80°C per 1 h e quindi a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento fino a temperatura ambiente, il solido è stato raccolto, lavato con benzene ed essiccato sottovuoto a dare 7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-olo (383 mg, resa del 20%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (d, J=11,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,72 (quin, J=6,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,0 Hz, 6H).

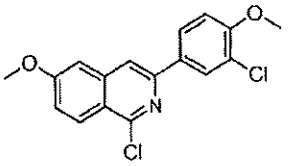
Passaggio 6:

Una soluzione di 7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-olo (1,8 g, 5,50 mmol) in $POCl_3$ (7,69 ml, 82 mmol) è stata fatta rifluire per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM al 50% in esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 1-cloro-7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolina (1,8 g, resa del 95%). MS: MS m/z 346,1 (M^++1).

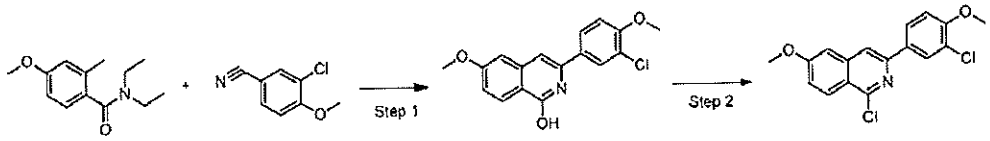
Passaggio 7:

Ad una soluzione di 1-cloro-7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolina (1 g, 2,89 mmol) in DMSO (6 ml), è stato aggiunto CsF (0,879 g, 5,78 mmol) e la miscela è stata scaldata a 140°C per 4 h. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di sodio, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM al 50%/esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 1,7-difluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolina (750 mg, resa del 79%). MS: MS m/z 330,1 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolina



Schema



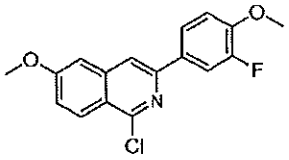
Passaggio 1:

Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (1 g, 4,52 mmol) in THF (9 ml) a -78°C è stato aggiunto goccia a goccia tert-butillitio 1,7 M in pentano (3,19 ml, 5,42 mmol) e la soluzione è stata agitata per 0,5 h prima dell'aggiunta di 3-cloro-4-metossibenzonitrile (0,757 g, 4,52 mmol) in THF (9 ml). La soluzione risultante è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua, neutralizzata con HCl 1 N. Il solido precipitato è stato raccolto e lavato con acqua a dare 3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-olo (1,2 g, resa dell'84%) come solido dopo l'essiccamento. MS: MS m/z 316,1 (M^++1).

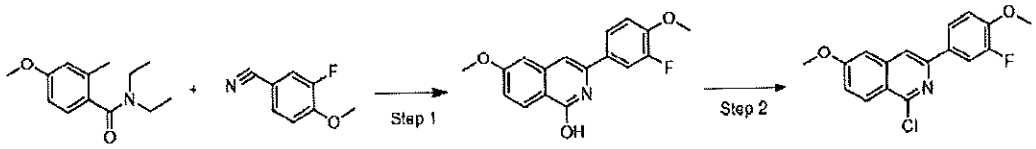
Passaggio 2:

Una soluzione di 3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-olo (1,2 g, 3,80 mmol) in $POCl_3$ (5,31 ml, 57,0 mmol) è stata fatta rifluire per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto a dare 1-cloro-3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolina (1,2 g, resa del 95%). δ ppm ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,22 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,13 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 6H); MS: MS m/z 334,1 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolina



Schema



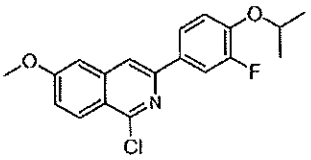
Passaggio 1:

Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (1,00 g, 4,52 mmol) in THF (9 ml) a -78°C è stato aggiunto goccia a goccia tert-butillitio 1,7 M in pentano (3,19 ml, 5,42 mmol) e la soluzione è stata agitata per 0,5 h prima dell'aggiunta di 3-fluoro-4-metossibenzonitrile (0,683 g, 4,52 mmol) in THF (9 ml). La soluzione risultante è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua, neutralizzata con HCl 1 N. Il solido precipitato è stato raccolto e lavato con acqua a dare 3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-olo (926 mg, resa del 69%) come solido dopo l'essiccamento. MS: MS m/z 300,1 (M^++1).

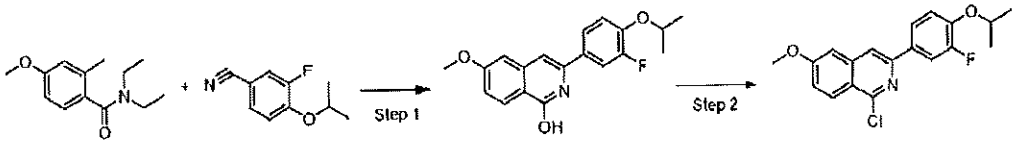
Passaggio 2:

Una soluzione di 3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-olo (1,2 g, 4,01 mmol) in $POCl_3$ (5,61 ml, 60,1 mmol) è stata fatta rifluire per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto a dare 1-cloro-3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolina (933 mg, resa del 95%). δ ppm ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,21 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,12 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 3,98 (d, J=6,0 Hz, 6H); MS: MS m/z 318,1 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolina



Schema



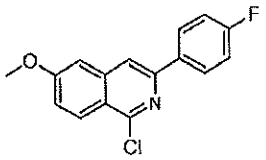
Passaggio 1:

Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (500 mg, 2,259 mmol) in THF (5 ml) a -78°C è stato aggiunto goccia a goccia tert-butillitio 1,7 M in pentano (1595 µl, 2,71 mmol) e la soluzione è stata agitata per 0,5 h prima dell'aggiunta di 3-fluoro-4-isopropossibenzonitrile (405 mg, 2,259 mmol) in THF (5 ml). La soluzione risultante è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua, neutralizzata con HCl 1 N. Il solido precipitato è stato raccolto mediante lavaggio con acqua a dare 3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-olo (520 mg, resa del 70%) come solido dopo l'essiccamento. MS: MS m/z 328,1 (M^++1).

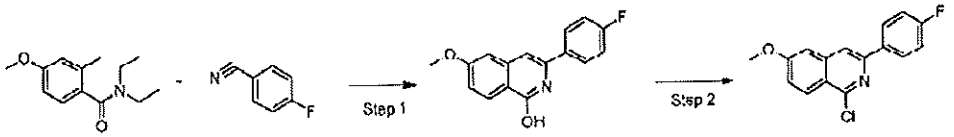
Passaggio 2:

Una soluzione di 3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-olo (700 mg, 2,138 mmol) in $POCl_3$ (2990 µl, 32,1 mmol) è stata fatta rifluire per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM al 50% in esani come eluente. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 1-cloro-3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolina (665 mg, resa del 90%). MS: MS m/z 346,1 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolina



Schema



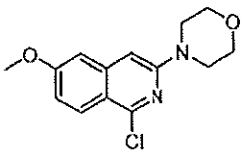
Passaggio 1:

Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (500 mg, 2,259 mmol) in THF (4,52 ml) a -78°C è stato aggiunto goccia a goccia tert-butillitio 1,7M in pentano (1,59 ml, 2,71 mmol) e la soluzione è stata agitata per 0,5 h prima dell'aggiunta di 4-fluorobenzonitrile (274 mg, 2,259 mmol) in THF (4,52 ml). La soluzione risultante è stata riscaldata a temperatura ambiente ed agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua, neutralizzata con HCl 1 N. Il solido precipitato è stato raccolto e lavato con acqua a dare 3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-olo (350 mg, resa del 58%) come solido dopo l'essiccamento.

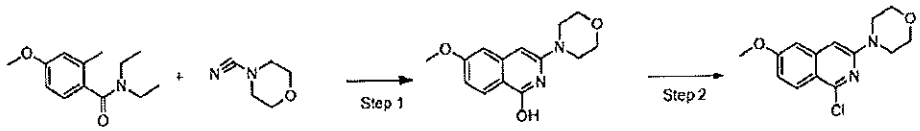
Passaggio 2:

Una soluzione di 3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-olo (350 mg, 1,300 mmol) in $POCl_3$ (1,82 ml, 19,50 mmol) è stata portata a riflusso (90°C) per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM al 50% in esani come eluente. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 1-cloro-3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolina (340 mg, resa del 91%). MS: MS m/z 288,1 (M^++1).

Preparazione di 4-(1-cloro-6-metossiisochinolin-3-il)morfolina



Schema



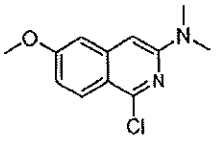
Passaggio 1:

Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (500 mg, 2,259 mmol) in THF (5 ml) a -78°C è stato aggiunto goccia a goccia tert-butillitio 1,7 M in pentano (2658 µl, 4,52 mmol) e la soluzione è stata agitata per 0,5 h prima dell'aggiunta di morfolin-4-carbonitrile (253 mg, 2,259 mmol) in THF (5 ml). La soluzione risultante è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua, neutralizzata con HCl 1 N. Il solido precipitato è stato raccolto e lavato con acqua a dare 6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-olo (350 mg, resa del 60%) come solido dopo l'essiccamento.

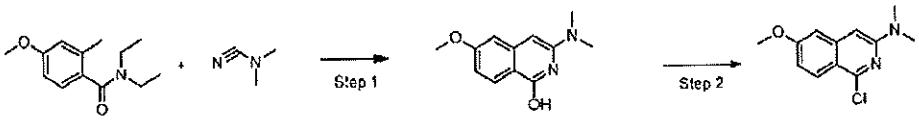
Passaggio 2:

Una soluzione di 6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-olo (315 mg, 1,210 mmol) in $POCl_3$ (1692 µl, 18,15 mmol) è stata fatta rifluire per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM al 50% in esani come eluente. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 4-(1-cloro-6-metossiisochinolin-3-il)morfolina (323 mg, resa del 95%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,01 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=9,3, 2,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,56-3,50 (m, 4H); MS: MS m/z 279,1 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-6-metossi-N,N-dimetilisochinolin-3-ammina



Schema



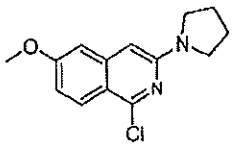
Passaggio 1:

Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (1000 mg, 4,52 mmol) in THF (10 ml) a -78°C è stato aggiunto goccia a goccia tert-butillitio 1,7 M in pentano (5316 µl, 9,04 mmol) e la soluzione è stata agitata per 0,5 h prima dell'aggiunta di N,N-dimetilcianammide (317 mg, 4,52 mmol) in THF (10 ml). La soluzione risultante è stata riscaldata a temperatura ambiente ed agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua, neutralizzata con HCl 1 N, ed estratta con EtOAc. La fase organica è stata raccolta, essiccata con solfato di sodio, filtrata, cui è seguita la rimozione del solvente sottovuoto a dare 3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-olo (700 mg, resa del 71%) che è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 219,1 (M^++1).

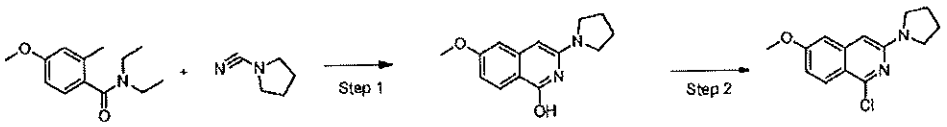
Passaggio 2:

Una soluzione di 3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-olo (700 mg, 3,21 mmol) in $POCl_3$ (2 ml, 21,46 mmol) è stata fatta rifluire per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM al 50% in esani come eluente. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 1-cloro-6-metossi-N,N-dimetilisochinolin-3-ammina (400 mg, resa del 53%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 7,96 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,14 (s, 6H); MS m/z 237,0 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-6-metossi-3-(pirrolidin-1-il)isochinolina



Schema



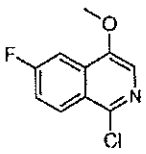
Passaggio 1:

Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (,270 g, 1,220 mmol) in THF (10 ml) è stato aggiunto tert-butillitio (1,077 ml, 1,830 mmol) goccia a goccia a -78°C. Dopo agitazione per 0,5 h, è stato aggiunto pirrolidin-1-carbonitrile (0,135 ml, 1,342 mmol), quindi la soluzione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con MeOH, neutralizzata con 1,5 ml di HCl 4,0M in diossano. Il prodotto è stato estratto con 20 ml di DCM. La soluzione è stata fatta evaporare su un evaporatore rotante e quindi posta sotto vuoto spinto per 1 h a dare 6-metossi-3-(pirrolidin-1-il)isochinolin-1-olo (298 mg, resa del 100%) che è stato utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS m/z 245,1 (M^++1).

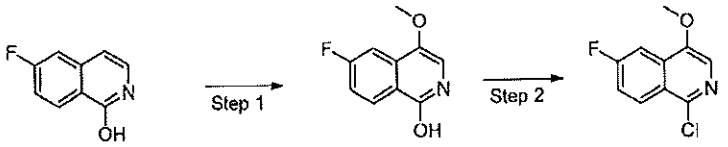
Passaggio 2:

Una soluzione di 6-metossi-3-(pirrolidin-1-il)isochinolin-1-olo (300 mg, 1,228 mmol) in $POCl_3$ (8 ml) è stata fatta rifluire per 4 h. Dopo la concentrazione, il residuo è stato ripreso con una miscela di 100 ml di DCM e 50 ml di acqua, raffreddata a 0°C, neutralizzata con NaOH 3 N, essiccata su $MgSO_4$, concentrata e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EtOAc dal 5% al 20%:Es) a dare 1-cloro-6-metossi-3-(pirrolidin-1-il)isochinolina (156 mg, resa del 48,3%) come solido giallo. ^{1}H-NMR (500 MHz, cloroformio-d) δ ppm 7,95 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,43 (s largo, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,56-3,49 (m, 4H), 2,08-2,03 (m, 4H); MS m/z 263,1 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-6-fluoro-4-metossisochinolina



Schema



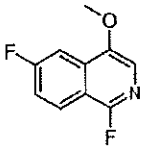
Passaggio 1:

6-Fluoroisochinolin-1-olo (1 g, 6,13 mmol), diacetato di iodobenzene (2,172 g, 6,74 mmol) e MeOH (15 ml) sono stati aggiunti ad una provetta sigillata. Alla miscela è stato aggiunto acido metansolfonico (0,477 ml, 7,36 mmol). Il tappo filettato è stato attaccato al recipiente e la miscela è stata scaldata prima a 70°C per 4 h e quindi a 130°C per 3 h. La miscela è stata concentrata sottovuoto per rimuovere metà del metanolo, quindi sono stati aggiunti 5 ml di acqua ed il solido è stato raccolto mediante filtrazione e lavato accuratamente con metanolo/acqua 1:1 quindi essiccato sottovuoto a dare 6-fluoro-4-metossiisochinolin-1-olo (800 mg, resa del 68%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,27 (dd, J=9,0, 5,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=10,0, 2,5 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 6,83 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H); MS m/z 194,1 (M^++1).

Passaggio 2:

Una soluzione di 6-fluoro-4-metossiisochinolin-1-olo (2,9 g, 15,01 mmol) in $POCl_3$ (10 ml, 107 mmol) è stata fatta rifluire per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM al 50% in esani come eluente. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 1-cloro-6-fluoro-4-metossiisochinolina (2,2 g, 67% di resa). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,29 (dd, J=9,2,5,4 Hz, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,45 (ddd, J=9,3, 8,2, 2,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H); MS m/z 212,0 (M^++1).

Preparazione di 1,6-difluoro-4-metossiisochinolina

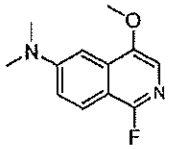


Schema

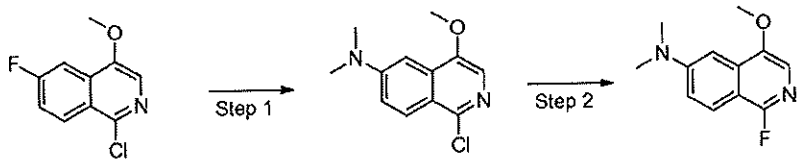
Passaggio 1:

Ad una soluzione di 1-cloro-6-fluoro-4-metossiisochinolina (115 mg, 0,543 mmol) in DMSO (5 ml), è stato aggiunto CsF (165 mg, 1,087 mmol) e la reazione è stata scaldata a 140°C per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di sodio, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM dal 20% al 40% in esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 1,6-difluoro-4-metossiisochinolina (71 mg, 67% di resa). MS m/z 196,1 (M^++1).

Preparazione di 1-fluoro-4-metossi-N,N-dimetilisochinolin-6-ammina



Schema



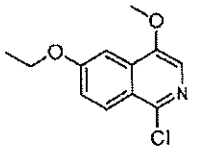
Passaggio 1:

A 1-cloro-6-fluoro-4-metossiisochinolina (200 mg, 0,945 mmol) è stata aggiunta dimetilammina 2 M in THF (2 ml, 4,00 mmol) e la soluzione è stata scaldata a 100°C in una provetta sigillata per 16 h. La reazione è stata raffreddata ed i composti volatili sono stati rimossi sottovuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM come eluente. Le frazioni di prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 1-cloro-4-metossi-N,N-dimetilisochinolin-6-ammina (150 mg, resa del 70%). MS m/z 237,1' (M^++1).

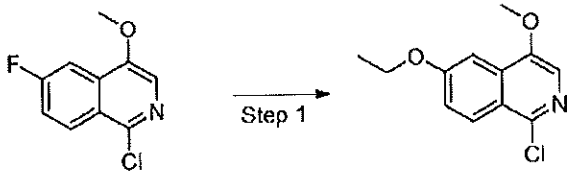
Passaggio 2:

Ad una soluzione di 1-cloro-4-metossi-N,N-dimetilisochinolin-6-ammina (250 mg, 1,056 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto fluoruro di tetrametilammonio (295 mg, 3,17 mmol) e la soluzione è stata scaldata a 110°C per 1 h. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di sodio, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM all'80%/esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 1-fluoro-4-metossi-N,N-dimetilisochinolin-6-ammina (130 mg, resa del 56%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,00 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,20 (s, 6H); MS m/z 221,0 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-6-etossi-4-metossiisochinolina



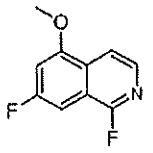
Schema



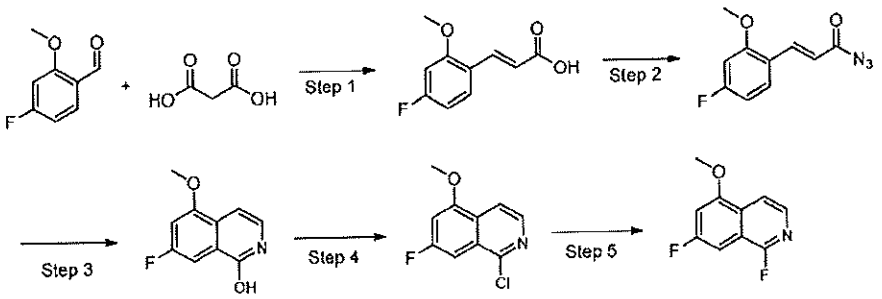
Passaggio 1:

1-Cloro-6-fluoro-4-metossiisochinolina (533 mg, 2,52 mmol) è stata disciolta in DMSO (5 ml) quindi alla soluzione è stato aggiunto NaOEt (171 mg, 2,52 mmol). La reazione è stata agitata per 16 h. La reazione è stata diluita con EtOAc e lavata con HCl 1N, quindi con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata con solfato di sodio e concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando DCM come eluente. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 1-cloro-6-etossi-4-metossiisochinolina (320 mg, resa del 54%). MS m/z 238,0 (M^++1).

Preparazione di 1,7-difluoro-5-metossiisochinolina



Schema



Passaggio 1:

Una soluzione di 4-fluoro-2-metossibenzaldeide (1,0 g, 6,49 mmol) ed acido malonico (1,350 g, 12,98 mmol) in piridina (10 ml) è stata fatta rifluire per 16 h. Dopo concentrazione il residuo è stato ripreso con acqua. Il solido è stato filtrato, lavato con acqua, quindi essiccato a dare acido (E)-3-(4-fluoro-2-metossifenil)acrilico (1,22 g, resa del 96%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ ppm 8,03 (d, J=16,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,5, 6,8 Hz, 1H), 6,75-6,65 (m, 2H), 6,52 (d, J=16,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Passaggio 2:

Acido (E)-3-(4-fluoro-2-metossifenil)acrilico (1,22 g, 6,22 mmol), difenilfosfinil azide (1,273 ml, 5,91 mmol), ed Et_3N (1,734 ml, 12,44 mmol) sono stati disciolti in benzene ed agitati per 16 h. La soluzione è stata concentrata sottovuoto ed il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando EtOAc al 20%/esani a dare (E)-3-(4-fluoro-2-metossifenil)acriloilazide (1,0 g, resa del 73%).

Passaggio 3:

Una miscela di (E)-3-(4-fluoro-2-metossifenil)acriloilazide (1 g, 4,52 mmol) in $PhCH_2Ph$ (5 ml) è stata scaldata lentamente a 80°C per 1 h e quindi a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento fino a temperatura ambiente, il solido è stato raccolto e lavato con benzene a dare 7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-olo (383 mg, resa del 46%). MS m/z 194,2 (M^++1).

Passaggio 4:

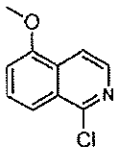
Una soluzione di 7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-olo (383 mg, 1,983 mmol) in $POCl_3$ (2772 µl, 29,7 mmol) è stata portata a riflusso (90°C) per 4 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM ed il pH è stato regolato a 7 con NaOH 4N. La fase organica è stata raccolta ed essiccata su solfato di sodio, filtrata, quindi concentrata sottovuoto a dare 1-cloro-7-fluoro-5-metossiisochinolina (399 mg, resa del 95%).

Passaggio 5:

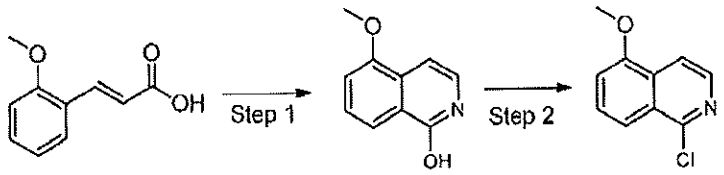
Ad una soluzione di 1-cloro-7-fluoro-5-metossiisochinolina (350 mg, 1,654 mmol) in DMSO (3 ml), è stato aggiunto CsF (502 mg, 3,31 mmol) e la miscela è stata scaldata a 140°C per 4 h. La reazione è stata diluita con EtOAc e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di sodio, e

concentrata sottovuoto a dare 1,7-difluoro-5-metossiisochinolina (340 mg, 105% di resa) che non è stata ulteriormente purificata. MS m/z 196,1 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-5-metossiisochinolina



Schema



1-Cloro-5-metossiisochinolina è stata preparata mediante un metodo simile per la preparazione di 1,7-difluoro-5-metossiisochinolina con le seguenti modifiche:

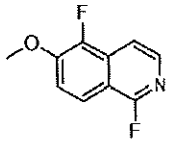
Passaggio 1:

Modifica: sono stati utilizzati 10 g di acido (E)-3-(2-metossifenil)acrilico invece che acido (E)-3-(4-fluoro-2-metossifenil)acrilico, che hanno dato 5-metossiisochinolin-1-olo (5,3 g, resa del 53%). ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 10,92 (s, 1H), 7,43 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); MS m/z 176,1 (M^++1).

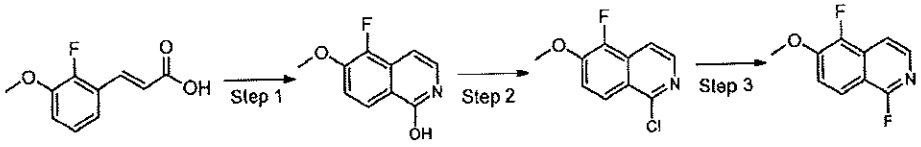
Passaggio 2:

Modifiche: utilizzati 5,3 g 5-metossiisochinolin-1-olo invece che 7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-olo, ottenuti 5,38 g 1-cloro-5-metossiisochinolina (resa del 92%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,25 (d, J=5,9 Hz, 1H) 7,97 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H); MS m/z 194,1 (M^++1).

Preparazione di 1,5-difluoro-6-metossiisochinolina



Schema



1,5-Difluoro-6-metossiisochinolina è stata preparata mediante un metodo simile alla preparazione di 1,7-difluoro-5-metossiisochinolina con le seguenti modifiche:

Passaggio 1:

Modifiche: sono stati utilizzati 3,92 g di acido (E)-3-(2-fluoro-3-metossifenil)acrilico invece dell'acido (E)-3-(4-fluoro-2-metossifenil)acrilico che hanno dato 5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-olo (2,4 g, resa del 61%). ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 (d, J=8,80 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,44 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,34 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,00 (s, 3H).

Passaggio 2:

Modifiche: sono stati utilizzati 1,93 g di 5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-olo invece di 7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-olo, ottenuti 1,7 g di 1-cloro-5-fluoro-6-metossiisochinolina (resa dell'80%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 8,22 (d, J=5,87 Hz, 1H), 8,12 (d, J=9,29 Hz, 1H), 7,75 (d, J=5,87 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=9,29, 7,83 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H); MS m/z 212,1 (M^++1).

Passaggio 3:

Ad una soluzione di 1-cloro-5-fluoro-6-metossiisochinolina (0,5 g, 2,363 mmol) in DMSO (5 ml), è stato aggiunto CsF (0,718 g, 4,73 mmol). La miscela è stata scaldata a 140°C per 2 h. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di sodio,

e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando un gradiente di DCM dal 30% al 50% in esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare 1,5-difluoro-6-metossiisochinolina (340 mg, resa del 74%). MS m/z 196,2 (M^++1).

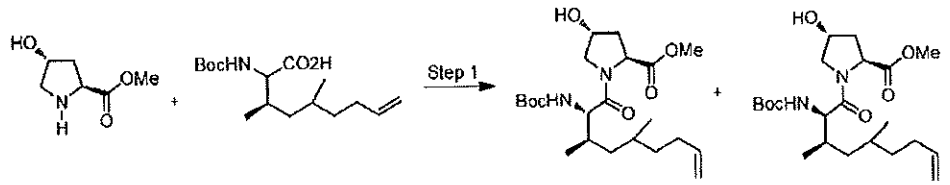
Preparazione di intermedi tripeptidici:

Gli intermedi tripeptidici descritti in questa sezione possono essere utilizzati per preparare i composti di Formula I secondo i metodi qui descritti.

Elementi tripeptidici:

Preparazione di (2S,4R)metil 1-((2S,3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato

Schema



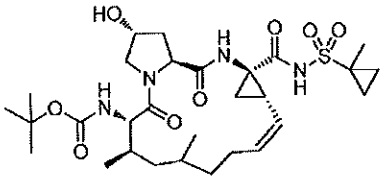
Passaggio 1:

O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato (HATU, 31,7 g, 83 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di (2S,4R)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato di metile HCl (16,68 g, 92 mmol), acido (3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoico (25 g, 83 mmol) e NEt_3 (34,9 ml, 250 mmol) in DCM (250 ml) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La reazione è stata lavata con HCl 1N (3X) e quindi con una soluzione salina satura. Le fasi organiche sono state essiccate con solfato di magnesio, filtrate e concentrate sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando acetone dal 20% al 60% in esani a dare il prodotto desiderato (2S,4R)metil 1-((2S,3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato (10,8 g, resa del 30%), MS: MS m/z 427,2 (M^++1) ed il prodotto indesiderato (2S,4R)metil

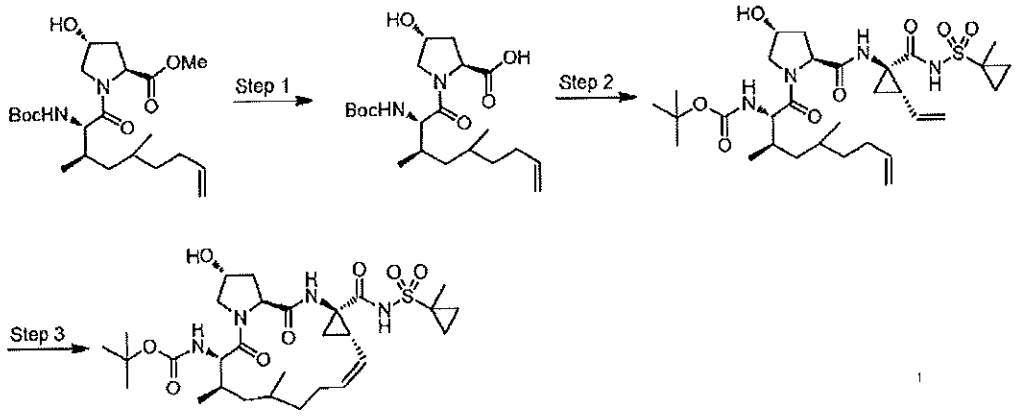
1-((2R,3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato (12 g, resa del 34%), MS: MS m/z 427,2 (M^++1).

Metodo generale per la preparazione di tripeptide

Preparazione di tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-idrossi-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato



Schema



Passaggio 1:

(2S,4R)Metil 1-((2S,3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato (10,8 g, 25,3 mmol) è stato disciolto in THF (50 ml), MeOH (50 ml) ed a questa soluzione è stato aggiunto LiOH (2,425 g, 101 mmol) in acqua (50,0 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. Il

solvente è stato rimosso sottovuoto ed il residuo acquoso risultante è stato diluito con acqua ed EtOAc. La miscela è stata neutralizzata con HCl 1 N ed il pH regolato a ~2,5 e la miscela è stata estratta con EtOAc. La fase organica è stata raccolta, lavata con una soluzione salina satura, essiccata su Na_2SO_4, e concentrato a dare acido (2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico (12 g, 29,1 mmol, resa del 115%) come olio giallo viscoso. MS: MS m/z 413,2 (M^++1).

Passaggio 2:

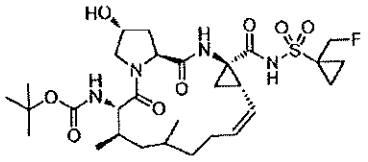
HATU (7,60 g, 20,00 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di acido (2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico (7,86 g, 19,05 mmol), (1R,2S)-1-ammino-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-2-vinilciclopropancarbossammide HCl (5,62 g, 20 mmol), e base di Hünig (13,31 ml, 76 mmol) in DCM (110 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La reazione è stata lavata con HCl 1N (3X), e quindi con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata con solfato di sodio e concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando un gradiente di acetone dal 20% al 60% in esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare tert-butil ((2S,3R)-1-((2S,4R)-4-idrossi-2-(((1R,2S)-1-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato (9 g, resa del 74,0%) come schiuma di colore arancione chiaro. MS: MS m/z 639,3 (M^++1).

Passaggio 3:

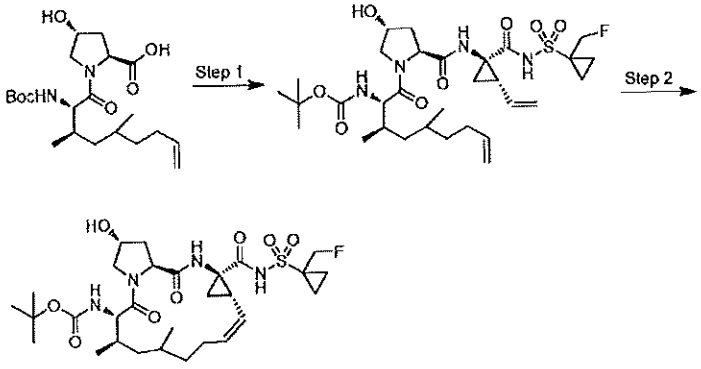
Una soluzione di tert-butil ((2S,3R)-1-((2S,4R)-4-idrossi-2-(((1R,2S)-1-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato (8,4 g, 13,15 mmol) in DCE (1500 ml) vi è stato fatto gorgogliare azoto per 30 min e quindi è stato aggiunto (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(o-isopropossifenilmetilene)rutenio (catalizzatore di Hoveyda-Grubbs di seconda generazione, 0,413 g, 0,657 mmol). La soluzione di reazione è stata scaldata a 80°C per 2 h. La reazione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su gel di silice utilizzando un gradiente di acetone dal 20% al 60% in esani a dare tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-idrossi-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (5,6 g, resa del 70%) come solido marrone. MS: MS m/z 611,3 (M^++1).

Preparazione di tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-idrossi-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato



Schema



Passaggio 1:

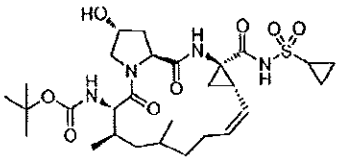
HATU (11,61 g, 30,5 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di acido (2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico (10,50 g, 25,5 mmol), (1R,2S)-1-ammino-N-((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)-2-vinilciclopropancarbossammide HCl (8,37 g, 28 mmol) e trietilammina (14,19 ml, 102 mmol) in DCM (220 ml) e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata lavata con HCl 1N (3X) e quindi con una soluzione salina satura e fatta evaporare su un evaporatore rotante. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando acetone dal 20% al 40%

in esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare il prodotto desiderato tert-butil ((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-idrossipirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato (15 g, resa del 90%). MS: MS m/z 657,3 (M^++1).

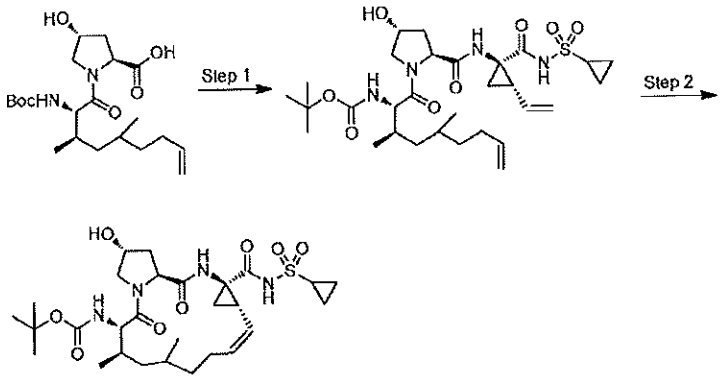
Passaggio 2:

In una soluzione di tert-butil ((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-idrossipirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato (7,5 g, 22,84 mmol) in DCE (2855 ml) è stato fatto gorgogliare azoto per 30 min e quindi è stato aggiunto un catalizzatore di seconda generazione di Hoveyda-Grubbs (0,718 g, 1,142 mmol) e la reazione è stata scaldata a 80°C per 2 h. La reazione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia flash su gel di silice (acetone dal 20% al 60% in esani) a dare tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-idrossi-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (4 g, 6,36 mmol, 27,9% di resa). MS: MS m/z 629,3 (M^++1).

Preparazione di tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-idrossi-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato



Schema



Passaggio 1:

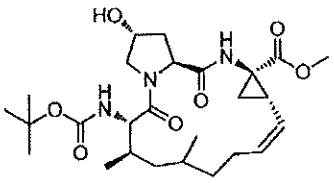
HATU (11,54 g, 30,4 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di acido (2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico (10,44 g, 25,3 mmol), (1R,2S)-1-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-vinilciclopropancarbossammide, sale di p-toluensolfonato (11,17 g, 27,8 mmol), e base di Hünig (17,67 ml, 101 mmol) in DCM (200 ml) ed è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata lavata con HCl 1N (3X) e quindi con una soluzione salina satura e fatta evaporare su evaporatore rotante, e purificata a dare il prodotto finale tert-butil ((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-idrossipirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato (14,8 g, 23,69 mmol, resa del 94%) come schiuma di colore arancione chiaro.

Passaggio 2:

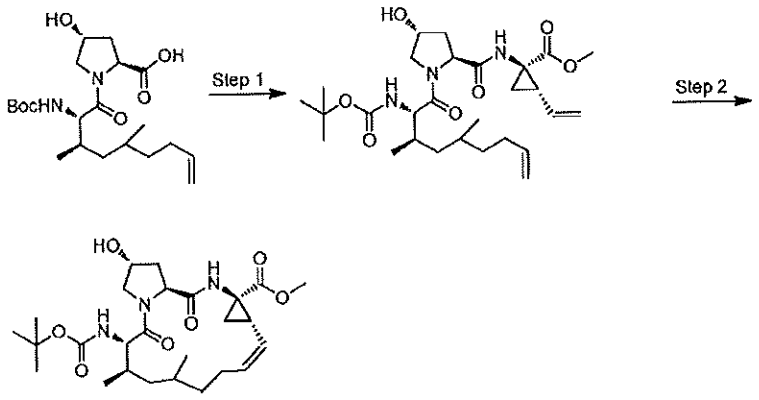
In una soluzione di tert-butil ((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-idrossipirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato (9,5 g, 15,21 mmol) in DCE (2500 ml) è stato fatto gorgogliare azoto per 30 min e quindi è stato aggiunto un catalizzatore di seconda generazione di Hoveyda-Grubbs (0,574 g, 0,912 mmol) e la reazione è stata scaldata a 80°C per 2 h quindi raffreddata a 45°C ed agitata per 2 giorni. La reazione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia flash su gel di silice (acetone dal 20% al 60% in esani) a dare il prodotto tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-

idrossi-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (7 g). MS: MS m/z 597,35 (M^++1).

Preparazione di (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)metil 6-((tert-butossicarbonil)ammino)-2-idrossi-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossilato



Schema



Passaggio 1:

HATU (2,510 g, 6,60 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di acido (2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico (2,269 g, 5,5 mmol), (1R,2S)metil 1-ammino-2-vinilciclopropancarbossilato HCl (1,172 g, 6,60 mmol), e base di Hünig (3,84 ml, 22,00 mmol) in DCM (20 ml) e questa è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata lavata con HCl 1N (3X) e quindi con una soluzione salina satura e fatta evaporare su un evaporatore rotante, quindi purificata tramite cromatografia su gel di

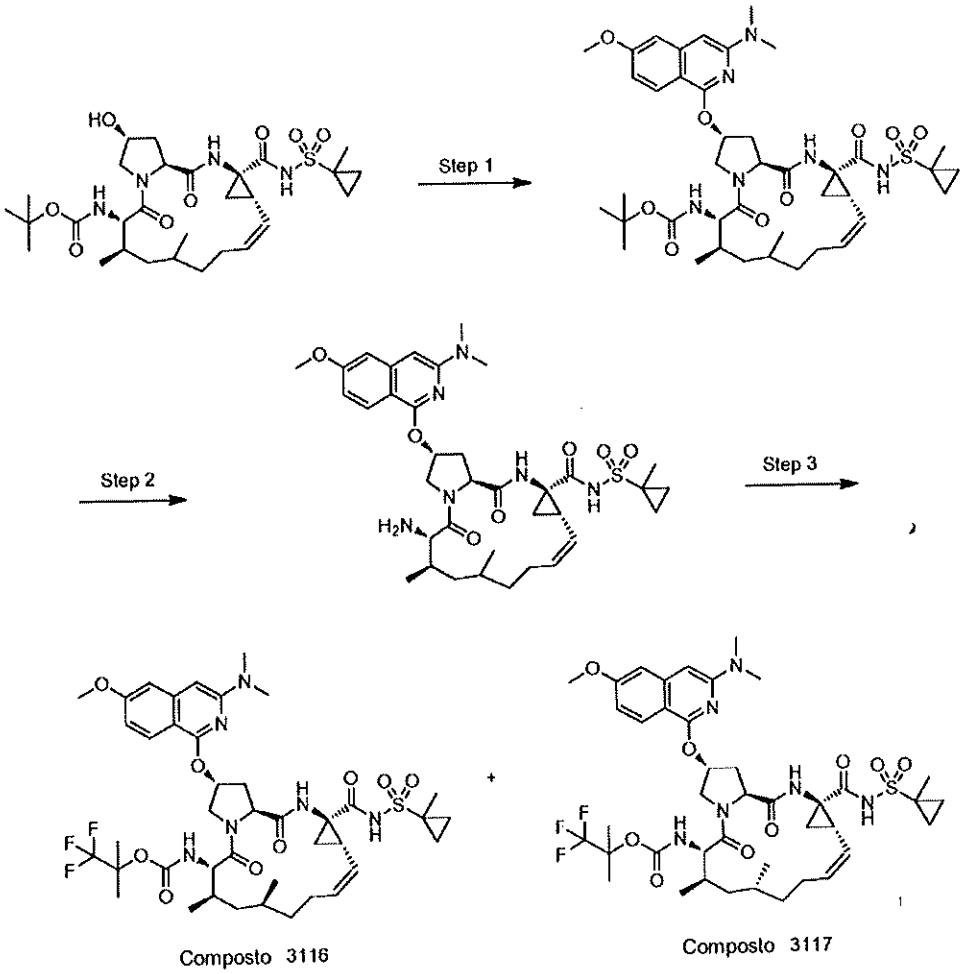
silice a dare il prodotto (1R,2S)metil 1-((2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossammido)-2-vinilciclopropancarbossilato (2,68 g, 5,00 mmol, resa del 91%) come schiuma di colore arancione chiaro.MS: MS m/z 558,16 (M^++23).

Passaggio 2:

In una soluzione di (1R,2S)metil 1-((2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossammido)-2-vinilciclopropancarbossilato (2,68 g, 5 mmol) in DCE (600 ml) è stato fatto gorgogliare azoto per 30 min e quindi è stato aggiunto un catalizzatore di seconda generazione di Hoveyda-Grubbs (0,189 g, 0,300 mmol) e la reazione è stata scaldata a 80°C per 2 h. La reazione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia flash su gel di silice (acetone dal 20% al 60% in esani) a dare 2,1 g del prodotto (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)metil 6-((tert-butossicarbonil)ammino)-2-idrossi-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossilato. MS: MS m/z 530,18 (M^++23).

Preparazione del Composto 3116 e del Composto 3117

Schema



Composto 3116 + Composto 3117

Passaggio 1:

Ad una miscela di tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-idrossi-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (150 mg, 0,246 mmol),1-cloro-6-metossi-N,N-dimetilisochinolin-3-ammina (69,8 mg, 0,295 mmol), e tert-butossido di potassio (138 mg, 1,228 mmol) è stato aggiunto DMSO (5 ml) e quindi la miscela è stata sonicata per 15 min. La soluzione risultante è stata agitata per 4 h a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con acqua, acidificata con HCl 6N a pH = 4, ed estratta con EtOAc. La fase organica è stata raccolta, lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata a dare il tert-butil ((2R,6S,7R,13aS, 14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato grezzo che è stato utilizzato nel passaggio successivo come tale. MS: MS m/z 811,6 (M^++1).

Passaggio 2:

tert-Butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (50 mg, 0,062 mmol) è stato disciolto in DCM (4 ml) ed è stato aggiunto acido trifluoroacetico (TFA, 1 ml, 12,98 mmol). La reazione è stata agitata per 1 h a temperatura ambiente. Le sostanze volatili sono state rimosse sottovuoto a dare (2R,6S,7R,3aS,4aR,16aS,Z)-6-ammino-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide TFA (51 mg) che è stato utilizzato nel passaggio successivo come tale. MS: MS m/z 711,1 (M^++1).

Passaggio 3:

Ad una soluzione di (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide TFA (50 mg, 0,070 mmol) e

piridin-2-il (1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbonato (21,03 mg, 0,084 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) è stata aggiunta N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (base di Hünig, 0,061 ml, 0,352 mmol). La reazione è stata agitata per 16 h. Dopo concentrazione il materiale grezzo è stato purificato attraverso HPLC preparativa come segue: colonna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, particelle da 5 µm; colonna di guardia: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, particelle da 5 µm; fase mobile A: acqua; fase mobile B: acetonitrile; tampone: acetato d'ammonio 20 mM; gradiente: B dal 20% al 95% nel corso di 20,5 minuti, quindi un mantenimento di 7,0 minuti a B al 95%; flusso: 25 ml/min. Il Composto 3116 è eluito per primo nelle condizioni descritte, seguito dal Composto 3117. Le frazioni contenenti il Composto 3116 puro sono state raggruppate e concentrate attraverso evaporazione centrifuga a dare 5,0 mg di Composto 3116 come solido; le frazioni contenenti il Composto 3117 puro sono state raggruppate e concentrate mediante evaporazione centrifuga a dare 8,6 mg di Composto 3117 come solido.

Composto 3116: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 865,5 (M^++1).

Composto 3117: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 11,05 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,60-5,46 (m, 1H), 5,03-4,92 (m, 1H), 4,53-4,40 (m, 2H), 3,95 (dd, J=11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,75-1,08 (m, 17H), 0,99-0,85 (m, 8H), 0,76 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 865,5 (M^++1).

Dati della struttura cristallina del Composto 3117

Condizioni di cristallizzazione per il Composto 3117

10 mg del Composto 3117 sono stati disciolti in 1,5 ml di metanolo. La soluzione risultante è stata fatta lentamente evaporare a 2-5°C a dare la forma cristallina solida.

Dimensioni della cella:

a = 14,7856(2) Å

b = 24,3272(2) Å

c = 25,8319(2) Å

α = 90,0°

β = 90,0°

γ = 90,0°

Gruppo spaziale: $P2_12_12_1$

Molecole di Composto/unità asimmetrica: 2

Volume = 9292(2) $Å^3$

Densità (calcolata) = 1,294 g/cm^3

La misurazione della suddetta forma cristallina è ad una temperatura di circa -123°C.

Misurazioni ai raggi X su singolo cristallo:

Un diffrattometro Bruker SMART APEX II provvisto di radiazione Kα del Mo resa monocromatica con grafite (λ = 0,71073 Å) è stato utilizzato per raccogliere i dati di diffrazione a -123°C. Una serie completa di dati è stata raccolta utilizzando la modalità di scansione ω nell'intervallo 2θ con una distanza dal cristallo al rilevatore di 4,0 cm. Una correzione empirica dell'assorbimento ha utilizzato la procedura routinaria SADABS associata al diffrattometro (Bruker AXS. 1998, SMART e SAINTPLUS. Area detector control and integration software, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA). I parametri finali della cella unitaria sono stati determinati utilizzando l'intera serie di dati.

Tutte le strutture sono state risolte mediante metodi diretti e raffinate mediante le tecniche dei minimi quadrati a matrice "full", utilizzando il pacchetto di programmi SHELXTL (Sheldrick, G.M., 2008, SHELXTL. Structure

Determination Programs. Versione 6.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.). La funzione minimizzata nei raffinamenti è stata $\Sigma w(|Fo|-|Fc|)^2$. R viene definito come $\sum||Fo|-|Fc||/\sum|Fo|$, mentre $R_W = [\sum w(|Fo|-|Fc|)^2/\sum w|Fo|^2]^{1/2}$, dove w è una funzione di pesatura appropriata basata sugli errori nelle intensità osservate. Mappe di differenza di FOURIER® sono state esaminate in tutti gli stadi di raffinamento. Tutti gli atomi diversi dall'idrogeno sono stati raffinati con parametri dello spostamento termico anisotropico. Gli atomi di idrogeno associati al legame a idrogeno sono stati localizzati nelle mappe finali della differenza di FOURIER® mentre le posizioni degli altri atomi di idrogeno sono state calcolate da una geometria idealizzata con lunghezze di legame ed angoli standard. Ad esse sono stati assegnati fattori di temperatura isotropici e sono state incluse nei calcoli di fattori strutturali con parametri fissi.

Tabella 1. Coordinate atomiche frazionarie per il Composto 3117 a T=-123°C

Atomo	x	y	z	Atomo	x	y	z
S(1A)	0,0898(2)	0,2239(1)	0,0621(1)	S(1B)	0,3016(2)	0,1467(1)	0,4300(1)
F(1A)	0,2852(4)	0,6576(2)	0,3427(2)	F(1B)	0,3698(4)	0,5653(3)	0,1181(2)
F(2A)	0,2178(4)	0,7290(2)	0,3719(2)	F(2B)	0,3228(4)	0,6371(2)	0,1560(2)
F(3A)	0,2678(4)	0,7276(2)	0,2935(2)	F(3B)	0,4524(4)	0,6380(3)	0,1207(2)
O(1A)	-0,0071(5)	0,2396(3)	0,0678(2)	O(1B)	0,3293(4)	0,0911(2)	0,4185(2)
O(2A)	0,1222(6)	0,1744(2)	0,0831(2)	O(2B)	0,3596(4)	0,1813(2)	0,4606(2)
O(3A)	0,2893(5)	0,2421(2)	0,0952(2)	O(3B)	0,1978(4)	0,1244(2)	0,3297(2)
O(4A)	0,1992(4)	0,4762(2)	0,1854(2)	O(4B)	0,2902(4)	0,3672(2)	0,2663(2)
O(5A)	0,0818(4)	0,3723(2)	0,1219(2)	O(5B)	0,3271(3)	0,2855(2)	0,3539(2)
O(6A)	-0,0636(4)	0,4491(2)	0,2816(2)	O(6B)	0,6104(3)	0,3665(2)	0,2810(2)
O(7A)	0,0227(5)	0,6145(2)	0,2482(2)	O(7B)	0,4462(4)	0,5345(2)	0,2943(2)
O(8A)	0,1646(4)	0,6437(2)	0,2677(2)	O(8B)	0,3675(3)	0,5559(2)	0,2211(2)
O(9A)	-0,0259(4)	0,5403(2)	0,5073(2)	O(9B)	0,7840(5)	0,4716(2)	0,0805(2)

N(1A)	0,1456(6)	0,2754(3)	0,0901(2)	N(1B)	0,2903(4)	0,1811(2)	0,3753(2)
N(2A)	0,0519(4)	0,4568(2)	0,1952(2)	N(2B)	0,4219(4)	0,3686(2)	0,3084(2)
N(3A)	0,1988(5)	0,3474(2)	0,1729(2)	N(3B)	0,3335(4)	0,2353(2)	0,2809(2)
N(4A)	-0,1351(4)	0,3777(3)	0,3226(2)	N(4B)	0,6583(4)	0,4504(3)	0,3138(3)
N(5A)	-0,2061(5)	0,3052(3)	0,3643(2)	N(5B)	0,7005(5)	0,5342(3)	0,3476(3)
N(6A)	0,1453(4)	0,5867(2)	0,2031(2)	N(6B)	0,3221(4)	0,4865(2)	0,2694(2)
C(1A)	0,1035(11)	0,1759(5)	-0,0317(4)	C(1B)	0,1950(5)	0,1462(3)	0,4586(3)
C(2A)	0,2056(11)	0,2025(5)	-0,0184(5)	C(2B)	0,1837(6)	0,1027(3)	0,5000(3)
C(3A)	0,1146(8)	0,2297(4)	-0,0029(3)	C(3B)	0,1379(6)	0,0977(3)	0,4491(3)
C(4A)	0,814(10)	0,2806(5)	-0,0283(4)	C(4B)	0,1529(7)	0,2016(3)	0,4636(3)
C(5A)	0,2336(8)	0,2767(3)	0,1039(3)	C(5B)	0,2440(6)	0,1651(3)	0,3315(3)
C(6A)	0,2573(6)	0,3297(3)	0,1316(3)	C(6B)	0,2492(5)	0,2067(3)	0,2887(3)
C(7A)	0,3551(7)	0,3455(4)	0,1378(4)	C(7B)	0,1910(5)	0,1966(3)	0,2426(3)
C(8A)	0,2980(7)	0,3758(3)	0,0980(3)	C(8B)	0,1646(5)	0,2413(3)	0,2795(3)
C(9A)	0,3114(7)	0,3684(4)	0,0411(4)	C(9B)	0,0845(5)	0,2373(3)	0,3126(3)
C(10A)	0,2687(9)	0,3925(5)	0,0056(4)	C(10B)	0,0523(5)	0,2766(3)	0,3435(3)
C(11A)	0,1703(8)	0,4224(4)	0,0105(4)	C(11B)	0,0938(5)	0,3313(3)	0,3501(2)
C(12A)	0,1880(8)	0,4797(4)	0,0113(3)	C(12B)	0,1195(6)	0,3422(3)	0,4073(3)
C(13A)	0,1069(7)	0,5171(3)	0,0185(3)	C(13B)	0,1535(6)	0,3988(3)	0,4203(3)
C(14A)	0,0285(8)	0,5055(5)	-0,0183(4)	C(14B)	0,1656(7)	0,4014(4)	0,4796(3)
C(15A)	0,0747(6)	0,5187(3)	0,0753(3)	C(15B)	0,2438(6)	0,4135(3)	0,3931(3)
C(16A)	0,1260(6)	0,5592(3)	0,1111(3)	C(16B)	0,2344(5)	0,4492(3)	0,3445(3)

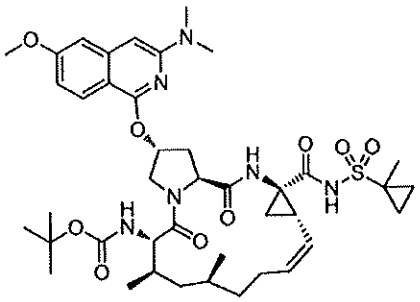
C(17A)	0,1104(6)	0,6193(3)	0,0960(3)	C(17B)	0,2084(6)	0,5076(3)	0,3576(3)
C(18A)	0,0970(5)	0,5502(3)	0,1673(3)	C(18B)	0,3218(5)	0,4491(3)	0,3134(3)
C(19A)	0,1186(6)	0,4917(3)	0,1835(3)	C(19B)	0,3429(6)	0,3914(3)	0,2939(3)
C(20A)	0,0759(5)	0,4002(3)	0,2106(2)	C(20B)	0,4405(5)	0,3109(3)	0,2929(3)
C(21A)	0,1181(6)	0,3719(3)	0,1642(3)	C(21B)	0,3621(5)	0,2766(3)	0,3109(3)
C(22A)	-0,0164(5)	0,3740(3)	0,2235(3)	C(22B)	0,5286(5)	0,2977(3)	0,3228(3)
C(23A)	-0,0799(6)	0,4231(3)	0,2324(3)	C(23B)	0,5715(6)	0,3544(3)	0,3303(3)
C(24A)	-0,0459(5)	0,4651(3)	0,1937(3)	C(24B)	0,4931(5)	0,3910(3)	0,3416(3)
C(25A)	-0,0946(5)	0,4256(3)	0,3254(3)	C(25B)	0,6502(5)	0,4174(3)	0,2744(3)
C(26A)	-0,1578(5)	0,3532(3)	0,3686(3)	C(26B)	0,6960(6)	0,5010(3)	0,3049(3)
C(27A)	-0,1358(5)	0,3769(3)	0,4164(3)	C(27B)	0,7248(5)	0,5162(3)	0,2575(3)
C(28A)	-0,0966(5)	0,4295(3)	0,4175(3)	C(28B)	0,7177(5)	0,4812(3)	0,2153(3)
C(29A)	-0,0785(5)	0,4563(3)	0,4652(3)	C(29B)	0,7467(6)	0,4941(3)	0,1645(3)
C(30A)	-0,0461(6)	0,5090(3)	0,4644(3)	C(30B)	0,7449(6)	0,4559(4)	0,1269(3)
C(31A)	-0,0308(5)	0,5365(3)	0,4173(3)	C(31B)	0,7103(7)	0,4039(4)	0,1349(3)
C(32A)	-0,0447(5)	0,5105(3)	0,3718(3)	C(32B)	0,6767(6)	0,3900(3)	0,1834(3)
C(33A)	-0,0779(5)	0,4561(3)	0,3710(3)	C(33B)	0,6772(5)	0,4280(3)	0,2232(3)
C(34A)	-0,0323(7)	0,5132(3)	0,5565(3)	C(34B)	0,7814(11)	0,4346(5)	0,0391(4)
C(35A)	-0,2071(6)	0,2750(3)	0,3159(3)	C(35B)	0,7480(7)	0,5860(3)	0,3432(3)
C(36A)	-0,2215(7)	0,2722(3)	0,4097(3)	C(36B)	0,6922(7)	0,5117(3)	0,3994(3)
C(37A)	0,1024(7)	0,6141(3)	0,2403(3)	C(37B)	0,3851(7)	0,5253(3)	0,2654(3)
C(38A)	0,1363(7)	0,6754(3)	0,3129(3)	C(38B)	0,4409(6)	0,5870(3)	0,1979(3)

C(39A)	0,0971(6)	0,6402(3)	0,3541(3)	C(39B)	0,5194(6)	0,5509(5)	0,1869(4)
C(40A)	0,0757(6)	0,7230(3)	0,2987(3)	C(40B)	0,4628(8)	0,6372(4)	0,2310(4)
C(41A)	0,2262(8)	0,6972(4)	0,3292(4)	C(41B)	0,3965(7)	0,6065(4)	0,1477(4)
O(1W)	0,4115(4)	0,2148(2)	0,1796(2)	O(4W)	0,4776(5)	0,1146(3)	0,1411(2)
O(2W)	-0,0760(20)	0,3406(11)	0,0561(8)	O(5W)	0,4208(12)	0,3006(6)	0,4566(5)
O(3W)	0,3819(15)	0,1445(8)	0,0508(6)	H(1B)	0,3170	0,2135	0,3739
H(1A)	0,1140	0,3052	0,0967	H(2BA)	0,2356	0,0781	0,5071
H(1AA)	0,0835	0,1433	-0,0118	H(2BB)	0,1461	0,1118	0,5305
H(1AB)	0,0820	0,1773	-0,0680	H(3B)	0,3680	0,2251	0,2548
H(2AA)	0,2422	0,1849	0,0092	H(3BA)	0,1610	0,0695	0,4247
H(2AB)	0,2406	0,2190	-0,0471	H(3BB)	0,0716	0,1032	0,4481
H(3A)	0,2163	0,3421	0,2051	H(4BA)	0,1382	0,2158	0,4292
H(4AA)	0,0152	0,2818	-0,0265	H(4BB)	0,0975	0,1988	0,4843
H(4AB)	0,1006	0,2809	-0,0646	H(4BC)	0,1953	0,2266	0,4808
H(4AC)	0,1066	0,3128	-0,0105	H(6B)	0,2803	0,4834	0,2453
H(6A)	0,2042	0,5906	0,1998	H(7BA)	0,1538	0,1627	0,2423
H(7AA)	0,4013	0,3196	0,1248	H(7BB)	0,2148	0,2077	0,2083
H(7AB)	0,3724	0,3657	0,1696	H(8B)	0,1773	0,2792	0,2666
H(8A)	0,2797	0,4138	0,1085	H(9B)	0,0524	0,2035	0,3120
H(9A)	0,3566	0,3429	0,0307	H(10)	0,2967	0,3934	-0,0275
H(10A)	-0,0011	0,2688	0,3626	H(11A)	0,1315	0,4128	-0,0194
H(11C)	0,1487	0,3338	0,3283	H(11B)	0,1393	0,4109	0,0427

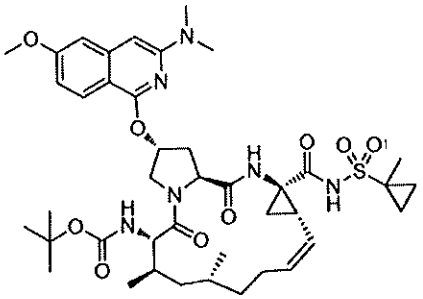
H(11D)	0,0508	0,3599	0,3383	H(12A)	0,2180	0,4897	-0,0216
H(12C)	0,1667	0,3153	0,4174	H(12B)	0,2314	0,4872	0,0396
H(12D)	0,0657	0,3347	0,4290	H(13)	0,1283	0,5551	0,0102
H(13A)	0,1066	0,4262	0,4099	H(14A)	-0,065	0,4742	-0,0053
H(14D)	0,2127	0,3755	0,4903	H(14B)	0,0522	0,4969	-0,0527
H(14E)	0,1084	0,3918	0,4966	H(14C)	-0,0106	0,5379	-0,0203
H(14F)	0,1832	0,4388	0,4897	H(15A)	0,0803	0,4812	0,0899
H(15C)	0,2749	0,3790	0,3835	H(15B)	0,0097	0,5285	0,0756
H(15D)	0,2830	0,4331	0,4182	H(16)	0,1922	0,5512	0,1083
H(16A)	0,1855	0,4332	0,3224	H(17A)	0,1196	0,6237	0,0586
H(17D)	0,2012	0,5289	0,3257	H(17B)	0,0485	0,6300	0,1050
H(17E)	0,1513	0,5077	0,3769	H(17C)	0,1533	0,6428	0,1147
H(17F)	0,2559	0,5243	0,3789	H(18)	0,0304	0,5566	0,1706
H(18A)	0,3719	0,4605	0,3372	H(20)	0,1174	0,3998	0,2412
H(20A)	0,4495	0,3076	0,2546	H(22A)	-0,0381	0,3510	0,1944
H(22C)	0,5686	0,2732	0,3024	H(22B)	-0,0123	0,3509	0,2550
H(22D)	0,5152	0,2801	0,3565	H(23)	-0,1450	0,4135	0,2270
H(23A)	0,6174	0,3547	0,3587	H(24A)	-0,0704	0,4580	0,1587
H(24C)	0,4758	0,3890	0,3786	H(24B)	-0,0623	0,5029	0,2044
H(24D)	0,5068	0,4296	0,3325	H(27)	-0,1472	0,3576	0,4477
H(27A)	0,7505	0,5516	0,2528	H(29)	-0,0887	0,4379	0,4971
H(29A)	0,7678	0,5301	0,1569	H(31)	-0,0106	0,5735	0,4176

H(31A)	0,7094	0,3779	0,1075	H(32)	-0,0322	0,5290	0,3402
H(32A)	0,6532	0,3542	0,1892	H(34A)	0,0115	0,4830	0,5579
H(34D)	0,7334	0,4076	0,0450	H(34B)	-0,0935	0,4986	0,5611
H(34E)	0,7694	0,4547	0,0070	H(34C)	-0,0191	0,5396	0,5842
H(34F)	0,8398	0,4157	0,0365	H(35A)	-0,1510	0,2538	0,3125
H(35D)	0,7141	0,6107	0,3203	H(35B)	-0,2589	0,2499	0,3154
H(35E)	0,8084	0,5796	0,3287	H(35C)	-0,2119	0,3008	0,2869
H(35F)	0,7537	0,6028	0,3775	H(36A)	-0,2703	0,2460	0,4028
H(36D)	0,6553	0,4782	0,3983	H(36B)	-0,1660	0,2521	0,4184
H(36E)	0,6633	0,5388	0,4220	H(36C)	-0,2385	0,2960	0,4387
H(36F)	0,7525	0,5028	0,4128	H(39A)	0,0391	0,6252	0,3424
H(39D)	0,4979	0,5156	0,1733	H(39B)	0,1388	0,6099	0,3618
H(39E)	0,5535	0,5446	0,2189	H(39C)	0,0876	0,6621	0,3855
H(39F)	0,5587	0,5685	0,1613	H(40A)	0,0179	0,7089	0,2857
H(40D)	0,4064	0,6540	0,2433	H(40B)	0,1048	0,7452	0,2719
H(40E)	0,4994	0,6260	0,2608	H(40C)	0,0649	0,7457	0,3294
H(40F)	0,4966	0,6640	0,2103				

Preparazione del Composto 3108 e del Composto 3109



Composto 3108



Composto 3109

Passaggio 1:

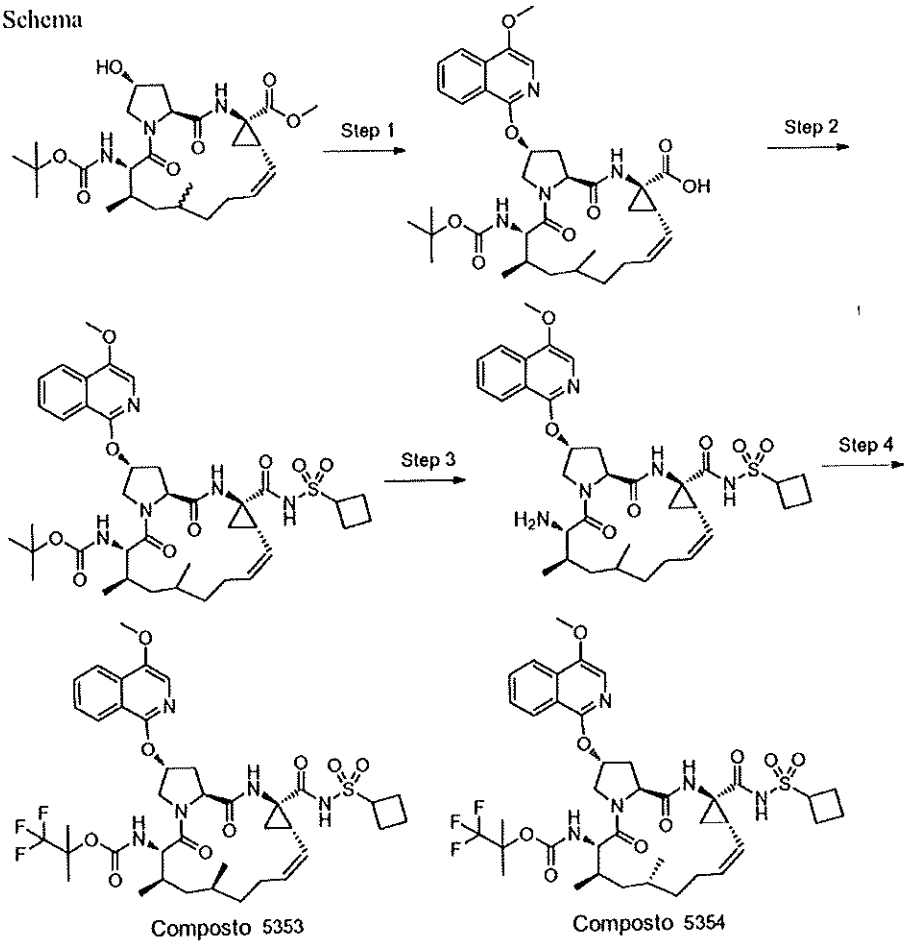
Una miscela diastereoisomerica di tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (50 mg) è stata purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: colonna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, particelle da 5 µm; colonna di guardia: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, particelle da 5 µm; fase mobile A: acqua con acetato d'ammonio 20 mM; fase mobile B: acetonitrile:acqua 95:5 con acetato d'ammonio 20 mM; gradiente: B dal 60% al 100% nel corso di 12 min, quindi un mantenimento di 5 min a B al 100%; flusso: 20 ml/min. I diastereoisomeri sono stati separati e concentrati sotto evaporazione centrifuga a dare il Composto 3108 (6,9 mg) ed il Composto 3109 (8,0 mg) rispettivamente.

Composto 3108: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 811,7 (M^++1).

Composto 3109: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s largo, 1H), 9,07 (s largo, 1H), 7,79 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,59-5,46 (m, 1H), 5,08-4,94 (m, 1H), 4,58-4,36 (m, 2H), 3,95 (dd, J=11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (dd, J=10,4, 8,9 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,41-2,23 (m, 2H), 1,96-0,81 (m, 30H), 0,73 (t largo, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 811,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 5353 e del Composto 5354

Schema



Passaggio 1

Ad una miscela di (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)metil 6-((tert-butossicarbonil)ammino)-2-idrossi-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossilato (152 mg, 0,3 mmol),1-fluoro-4-metossiisochinolina (128 mg, 0,720 mmol), e t-BuOK (168 mg, 1.500 mmol) è stato aggiunto DMSO (5 ml) e quindi è stata sonicata per 15 min. La soluzione risultante è stata agitata per 4 h. La reazione è stata spenta con acqua, acidificata con HCl 6 N, estratta con EtOAc, lavata con una soluzione salina satura, essiccata su MgSO4. Dopo la concentrazione, l'acido (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((tert-butossicarbonil)ammino)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossilico residuo è stato ottenuto come solido (150 mg) che sarà utilizzato come tale. LC-MS: MS m/z $(M+H)^+$ 651,23.

Passaggio 2

Una miscela di acido (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((tert-butossicarbonil)ammino)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossilico (70 mg, 0,108 mmol), CDI (34,9 mg, 0,215 mmol) in tetraidrofurano (3 ml) è stata fatta rifluire per 2 h. È stata quindi raffreddata a temperatura ambiente ed è stata aggiunta ciclobutanesolfonammide (32,0 mg, 0,237 mmol) e seguita da DBU (0,036 ml, 0,237 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. È stata quindi concentrata e purificata mediante cromatografia su gel di silice, eluendo con acetone al 40%/esano per isolare 70 mg dei diastereoisomeri tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclobutilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato che è stato utilizzato come tale.

Passaggio 3

Ad una soluzione di tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclobutilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (50 mg, 0,065 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) è stato aggiunto TFA (0,050 ml, 0,651 mmol). La soluzione risultante è stata agitata per 1 h e concentrata a dare 51 mg di un prodotto grezzo (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclobutilsolfonil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide TFA che è stato utilizzato nel passaggio successivo come tale. LC-MS: MS m/z $(M+H)^+$ 668,32.

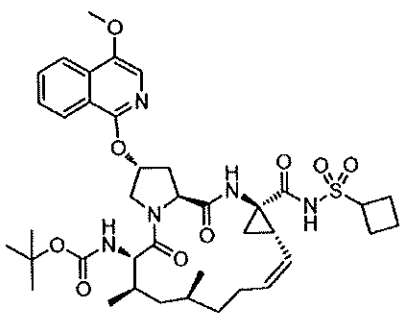
Passaggio 4

Una soluzione di (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclobutilsolfonil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide, TFA (46,9 mg, 0,06 mmol), piridin-2-il (1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il) carbonato (17,94 mg, 0,072 mmol), ed N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,052 ml, 0,300 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) è stata agitata per 16 h. Dopo la concentrazione, il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare 12,2 mg del Composto 5353 come solido e 17,2 mg del Composto 5354 come solido, rispettivamente.

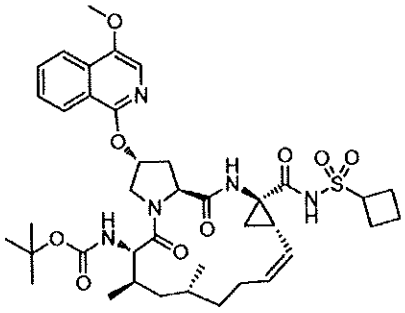
Composto 5353: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclobutilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. LC-MS: MS m/z $(M+H)^+$ 822,5.

Composto 5354: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclobutilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,05 (s, 1H), 9,05 (s largo, 1H), 8,08 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 2H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,69-7,55 (m, 2H), 5,77 (s largo, 1H), 5,53 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,00 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,61-4,45 (m, 2H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (dd, J=11,7, 3,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J=10,8, 8,1 Hz, 1H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,43-2,14 (m, 7H), 2,02-1,79 (m, 5H), 1,75-1,01 (m, 10H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,4 Hz, 1H); LC-MS: MS m/z $(M+H)^+$ 822,5.

Preparazione del Composto 5351 e del Composto 5352



Composto 5351



Composto 5352

Passaggio 1

Una miscela di diastereoisomeri di tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclobutilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (23,6 mg) è stata purificata mediante HPLC preparativa a dare 1,6 mg di Composto 5351 come solido e 6,1 mg del Composto 5352 come solido, rispettivamente.

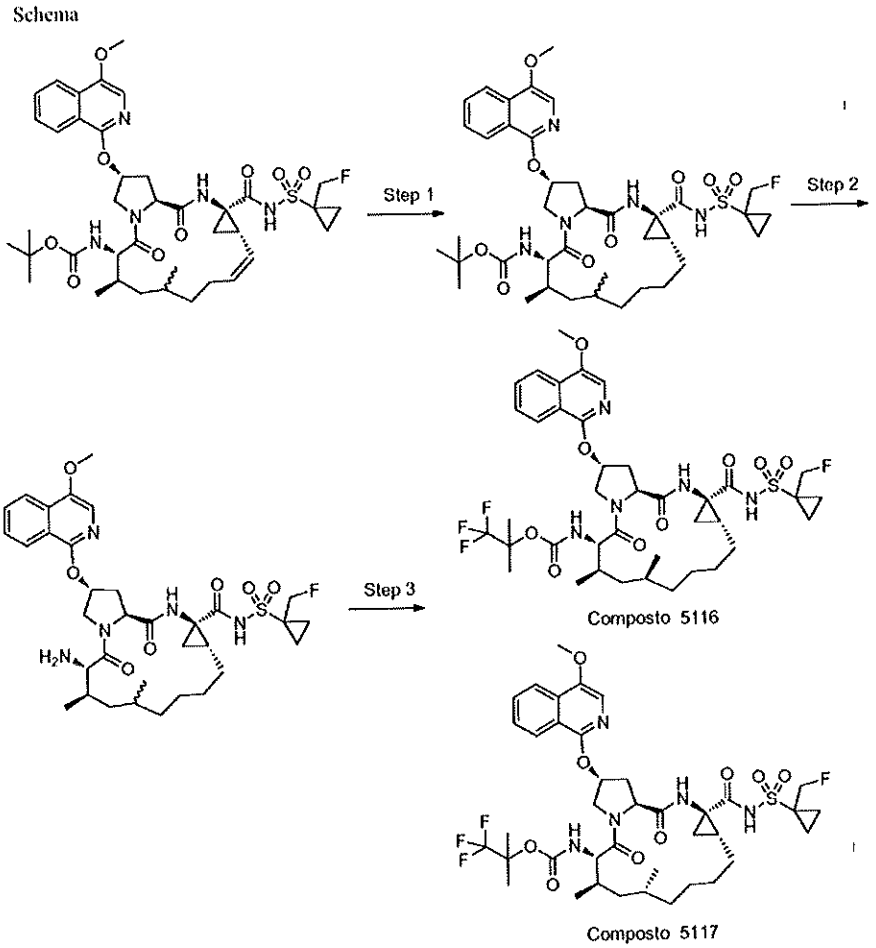
Composto 5351: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclobutilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. LC-MS: MS m/z $(M+H)^+$ 768,5.

Composto 5352: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclobutilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,79 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,00 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,22 (t, J=7,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,18 (d, J=5,2 Hz,

1H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,41-2,14 (m, 7H), 2,01-1,00 (m, 17H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,72 (t, J=12,1 Hz, 1H); LC-MS: MS m/z $(M+H)^+$ 768,5.

Preparazione del Composto 5116 e del Composto 5117

Schema



Passaggio 1

Una sospensione di tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (220 mg, 0,280 mmol) e Pt(S)/C al 5% (27,3 mg, 7,00 µmol) in AcOEt (5 ml)) è stata idrogenata sotto atmosfera a 50 PSI di H2 per 1 h. Dopo filtrazione attraverso uno strato contenente Celite lavando con AcOEt, il filtrato è stato concentrato a dare 220 mg di un prodotto grezzo che sarà utilizzato nel passaggio successivo come tale. LC-MS: MS m/z $(M+H)^+$ 788,40.

Passaggio 2

Ad una soluzione di tert-butil ((2R,6S,7R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (240 mg, 0,305 mmol) in CH2Cl2 (1 ml) è stato aggiunto TFA (0,235 ml, 3,05 mmol). La soluzione risultante è stata agitata per 1 h e concentrata a dare 244 mg di un prodotto grezzo come sale con TFA che è stato utilizzato nel passaggio successivo come tale. LC-MS: MS m/z $(M+H)^+$ 688,24.

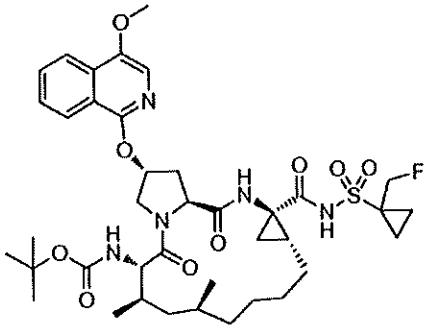
Passaggio 3

Una soluzione di (2R,6S,7R,13aR,14aR,16aS)-6-ammino-N-((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide (34,4 mg, 0,05 mmol), piridin-2-il (1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il) carbonato (14,95 mg, 0,060 mmol), ed N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,044 ml, 0,250 mmol) in CH2Cl2 (1 ml) è stata agitata per 16 h. Dopo la concentrazione, il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa a 9,3 mg del Composto 5116 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato come solido e 11,3 mg del Composto 5117 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-

il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato come solido.

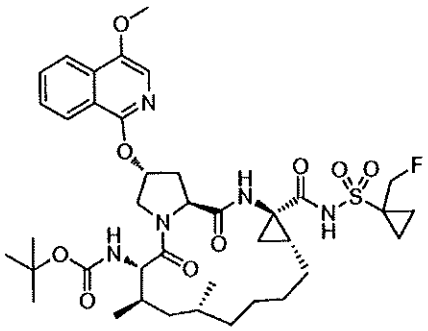
Composto 5116: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 842,3 (M^++1).

Composto 5117: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,38 (s, 1H), 8,99 (s largo, 1H), 8,07 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 4,84-4,74 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,69-4,59 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,57-4,43 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,8, 8,1 Hz, 1H), 2,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,78 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,69 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,56 (s largo, 4H), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (d, J=11,6 Hz, 1H), 0,95 (d, J=6,7 Hz, 4H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,71 (t, J=12,2 Hz, 1H);



Composto 5114

MS: MS *m/z* 842.3 (M^++1).



Composto 5115

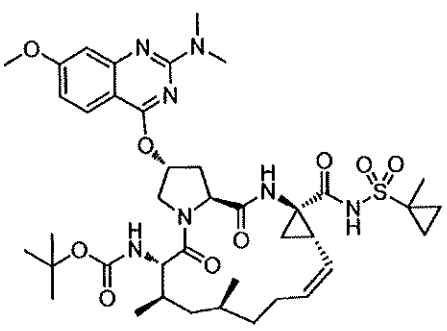
Preparazione del Composto 5114 e del Composto 5115

Una sospensione di tert-butil (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (15 mg, 0,019 mmol) e Pt(S)/C al 5% (1,862 mg, 0,477 µmol) in AcOEt (5 ml)) è stata idrogenata sotto un'atmosfera di 50 PSI di H2 per 1 h. Dopo filtrazione attraverso uno strato contenente Celite lavando con AcOEt, il filtrato è stato concentrato, il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa a 0,4 mg di Composto 5114 tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato come solido e 9,9 mg di Composto 5115 tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato come solido, rispettivamente.

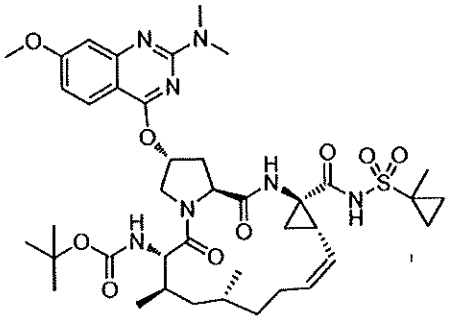
Composto 5114: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 788,4 (M^++1).

Composto 5115: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,38 (s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,79 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,59 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 4,79-4,65 (m, 1H), 4,59 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,27 (t, J=10,4 Hz, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,76 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,69 (d, J=10,7 Hz, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,56 (s largo, 2H), 1,38 (s largo, 1H), 1,31 (s largo, 3H), 1,29-1,20 (m, 6H), 1,15 (s, 8H), 1,07-0,98 (m, 2H), 0,95 (d, J=6,7 Hz, 4H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,79 (d, J=6,4 Hz, 1H), 0,73-0,64 (m, 1H); MS: MS m/z 788,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3001 e del Composto 3002



Composto 3001



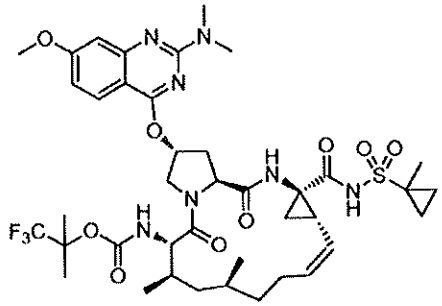
Composto 3002

Il Composto 3001 ed il Composto 3002 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

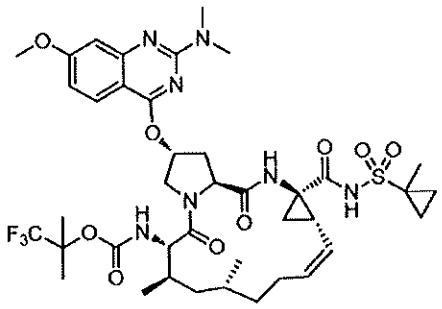
Composto 3001: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 812,5 (M^++1).

Composto 3002: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 7,72 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 5,04-4,93 (m, 1H), 4,57 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,45 (t, J=8,5 Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 3,24-3,16 (m, 6H), 2,75-2,58 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 2H), 1,98-0,67 (m, 31H); MS: MS m/z 812,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3003 e del Composto 3004



Composto 3003



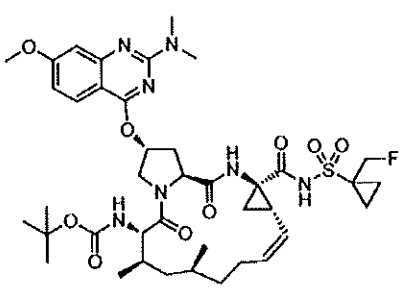
Composto 3004

Il Composto 3003 ed il Composto 3004 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

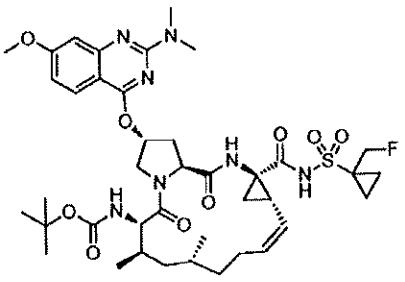
Composto 3003: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 866,5 (M^++1).

Composto 3004: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,13 (s largo, 1H), 7,87 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 5,03-4,92 (m, 1H), 4,60-4,42 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 3,25-3,14 (m, 6H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,39-2,24 (m, 2H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,74-0,70 (m, 26H); MS: MS m/z 866,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3005 e del Composto 3006



Composto 3005



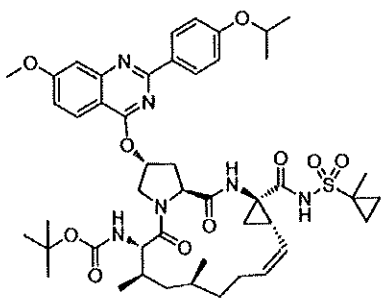
Composto 3006

Il Composto 3005 ed il Composto 3006 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

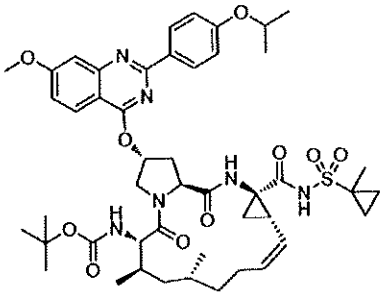
Composto 3005: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 830,5 (M^++1).

Composto 3006: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 7,72 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,58-5,44 (m, 1H), 5,00 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,88-4,72 (m, 1H), 4,65-4,46 (m, 2H), 4,42 (t, J=8,1 Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,73-0,66 (m, 26H); MS: MS m/z 830,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3007 e del Composto 3008



Composto 3007



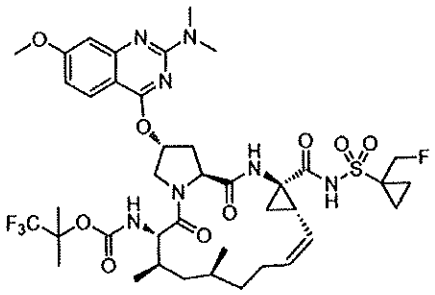
Composto 3008

Il Composto 3007 ed il Composto 3008 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

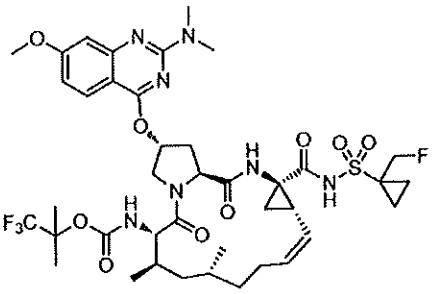
Composto 3007: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 903,5 (M^++1).

Composto 3008: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,51-8,41 (m, 2H), 7,98 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,14-7,04 (m, 3H), 6,06 (s largo, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 4,99 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,83-4,72 (m, 1H), 4,69 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,53 (dd, J=9,3, 7,5 Hz, 1H), 4,02-3,93 (m, 4H), 3,70 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,78-2,61 (m, 2H), 2,46-2,24 (m, 2H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,49-0,69 (m, 32H); MS: MS m/z 903,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3009 e del Composto 3010



Composto 3009



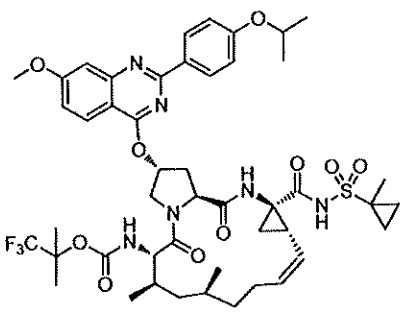
Composto 3010

Il Composto 3009 ed il Composto 3010 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

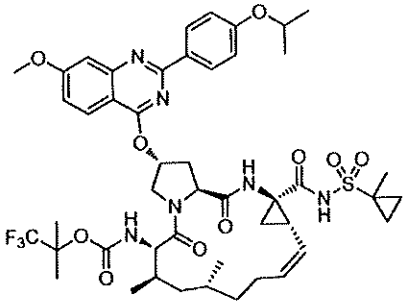
Composto 3009: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 884,4 (M^++1).

Composto 3010: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,56-5,47 (m, 1H), 5,01 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,88-4,72 (m, 1H), 4,63-4,42 (m, 3H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,72 (dd, J=10,8, 8,1 Hz, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,41-2,23 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,61-1,08 (m, 18H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 884,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3011 e del Composto 3012



Composto 3011



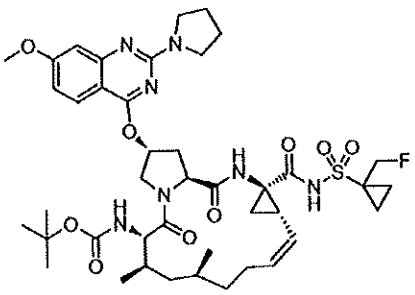
Composto 3012

I Composti 3011 e 3012 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

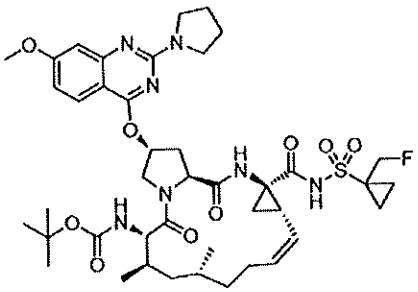
Composto 3011: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 957,5 (M^++1).

Composto 3012: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,47 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,95 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,06 (s largo, 1H), 5,60-5,47 (m, 1H), 5,06-4,94 (m, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,68-4,48 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,69 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,46-2,26 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,76-0,69 (m, 33H); MS: MS m/z 957,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3013 e del Composto 3014



Composto 3013



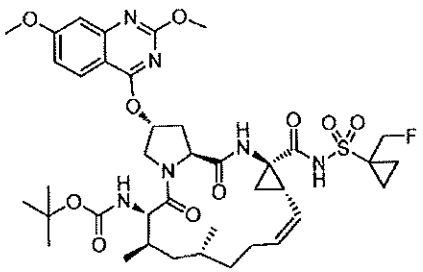
Composto 3014

I Composti 3013 e 3014 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 3013: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 856,4 (M^++1).

Composto 3014: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s largo, 1H), 9,02 (s largo, 1H), 7,72 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,57-5,45 (m, 1H), 5,08-4,93 (m, 1H), 4,90-4,69 (m, 1H), 4,65-4,38 (m, 3H), 3,95 (dd, J=11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 3,58 (s largo, 4H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,02-1,07 (m, 25H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,73 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 856,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3015

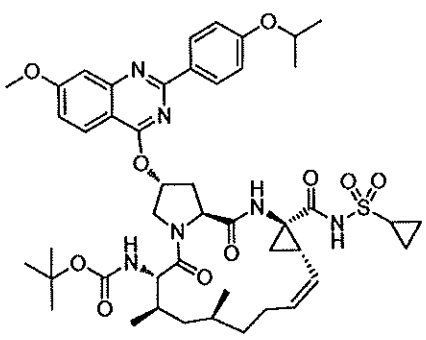


Composto 3015

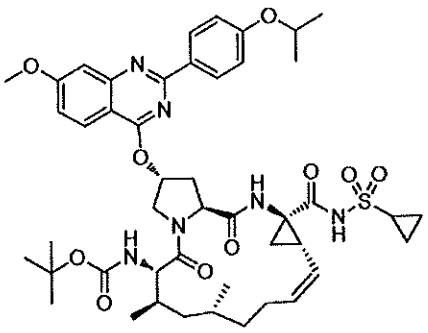
Il Composto 3015 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 3015: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-dimetossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 7,88 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,19 (s largo, 1H), 7,11 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,58-5,45 (m, 1H), 5,09-4,95 (m, 1H), 4,89-4,72 (m, 1H), 4,70-4,40 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,94-3,87 (m, 4H), 3,67 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,41-2,22 (m, 2H), 1,95-0,66 (m, 28H); MS: MS m/z 817,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3016 e del Composto 3017



Composto 3016



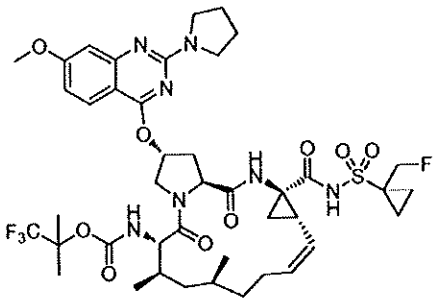
Composto 3017

I Composti 3016 e 3017 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

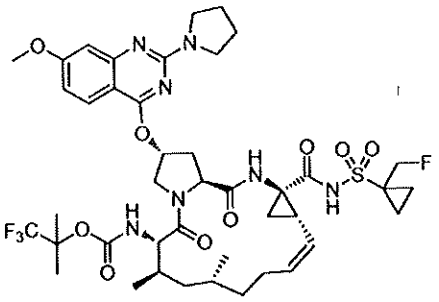
Composto 3016: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 889,5 (M^++1).

Composto 3017: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 8,47 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,98 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,03 (s largo, 1H), 5,59-5,46 (m, 1H), 5,14-5,02 (m, 1H), 4,76 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,48 (t, J=8,5 Hz, 1H), 4,02-3,93 (m, 4H), 3,70 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,98-0,65 (m, 34H); MS: MS m/z 889,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3018 e del Composto 3019



Composto 3018

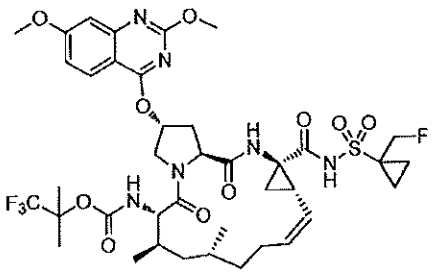


Composto 3019

I Composti 3018 e 3019 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 3018: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 910,4 (M^++1). Composto 3019: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s largo, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,58-5,45 (m, 1H), 5,03 (s largo, 1H), 4,89-4,70 (m, 1H), 4,65-4,42 (m, 3H), 3,94 (dd, J=11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 3,59 (s largo, 4H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 2H), 2,02-1,09 (m, 22H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 910,4 (M^++1).

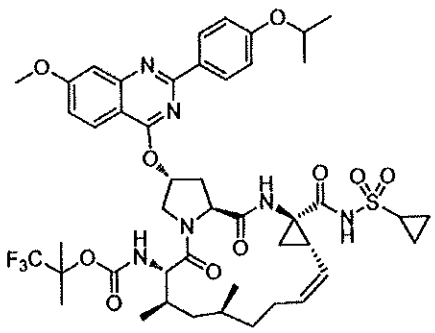
Preparazione del Composto 3020



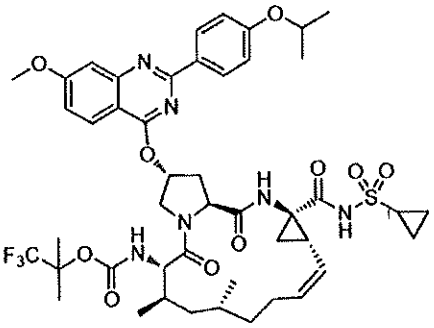
Composto 3020

Il Composto 3020 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117: Composto 3020: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-dimetossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s largo, 1H), 7,86 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,51 (t, J=9,6 Hz, 1H), 5,35 (td, J=10,1, 5,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,53 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=9,5, 7,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,66 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,40-2,18 (m, 3H), 1,89-1,75 (m, 3H), 1,43 (dd, J=8,1, 3,8 Hz, 1H), 1,38-1,17 (m, 12H), 1,05 (s, 3H), 0,92 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,90-0,82 (m, 5H), 0,66 (t, J=11,3 Hz, 1H); MS: MS m/z 871,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3021 e del Composto 3022



Composto 3021

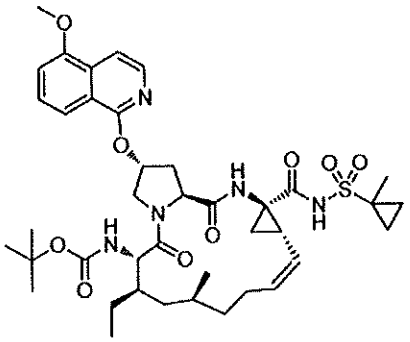


Composto 3022

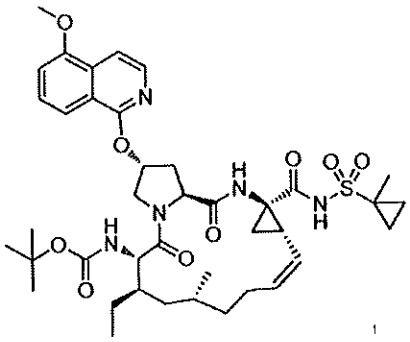
I Composti 3021 e 3022 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 3021: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 943,5 (M^++1). Composto 3022: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s largo, 1H), 9,00 (s largo, 1H), 8,47 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,95 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J=9,2 Hz, 2H), 6,04 (s largo, 1H), 5,61-5,46 (m, 1H), 5,18-5,01 (m, 1H), 4,76 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 4,61 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,52 (t, J=8,5 Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 4H), 3,69 (dd, J=10,7, 7,6 Hz, 1H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,29 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,99-0,67 (m, 31H); MS: MS m/z 943,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3023 e del Composto 3024



Composto 3023



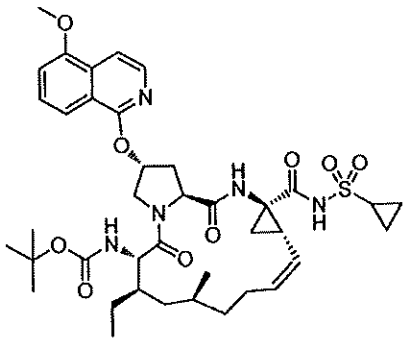
Composto 3024

I Composti 3023 e 3024 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

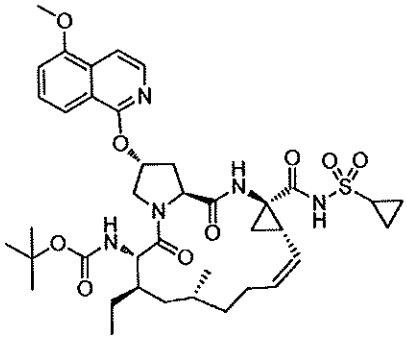
Composto 3023: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 782,4 (M^++1).

Composto 3024: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 5,84 (s largo, 1H), 5,59-5,46 (m, J=4,6 Hz, 1H), 4,98 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 5H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 2H), 2,01-0,67 (m, 33H); MS: MS m/z 782,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3025 e del Composto 3026



Composto 3025



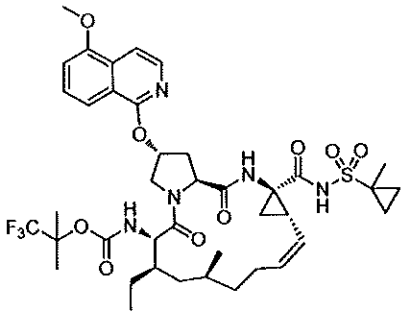
Composto 3026

I Composti 3025 e 3026 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

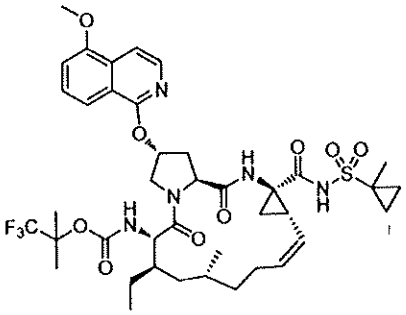
Composto 3025: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Composto 3026: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,03 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 5,83 (s largo, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 5,05 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,63 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,02-3,87 (m, 5H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,67-0,67 (m, 28H); MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3027 e del Composto 3028



Composto 3027



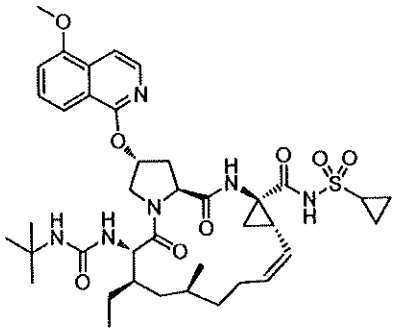
Composto 3028

I Composti 3027 e 3028 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

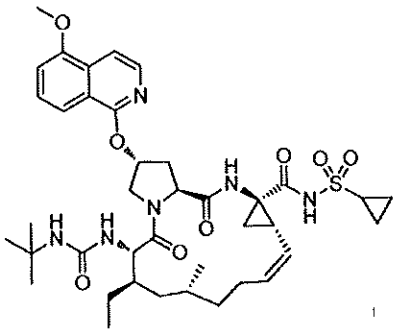
Composto 3027: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 836,4 (M^++1).

Composto 3028: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,13 (s largo, 1H), 8,04 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 5,05-4,91 (m, 1H), 4,62-4,47 (m, 2H), 4,01-3,86 (m, 5H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,42-2,26 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,68-0,68 (m, 28H); MS: MS m/z 836,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3029 e del Composto 3030



Composto 3029



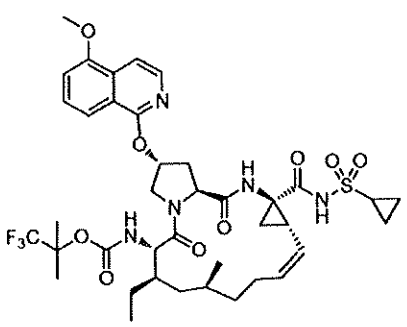
Composto 3030

I Composti 3029 e 3030 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

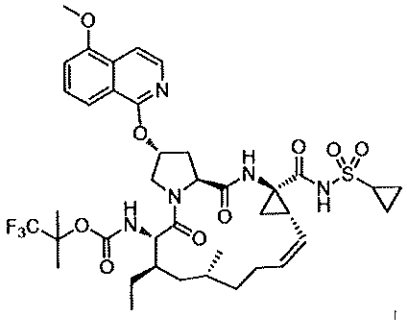
Composto 3029: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; MS: MS m/z 767,4 (M^++1).

Composto 3030: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s largo, 1H), 8,93 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,44 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,96 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,88-5,79 (m, 1H), 5,56-5,46 (m, 1H), 5,12-5,00 (m, 1H), 4,63 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,40 (dd, J=9,9, 7,2 Hz, 1H), 4,07 (t, J=10,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 2H), 2,00-0,69 (m, 31H); MS: MS m/z 767,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3031 e del Composto 3032



Composto 3031



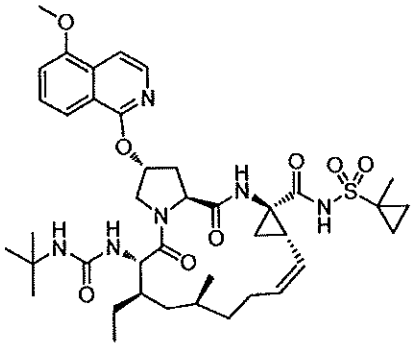
Composto 3032

I Composti 3031 e 3032 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

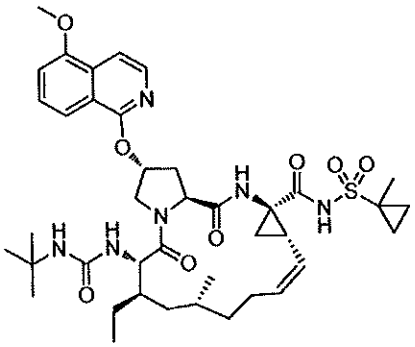
Composto 3031: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 822,4 (M^++1).

Composto 3032: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,04 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,60-5,47 (m, 1H), 5,06 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,86 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,67-0,67 (m, 25H); MS: MS m/z 822,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3033 e del Composto 3034



Composto 3033



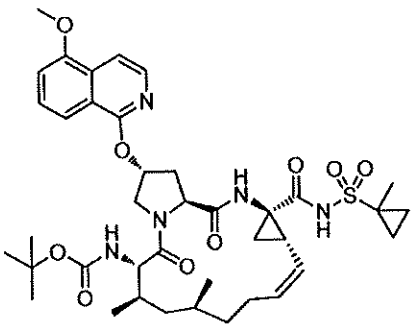
Composto 3034

I Composti 3033 e 3034 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

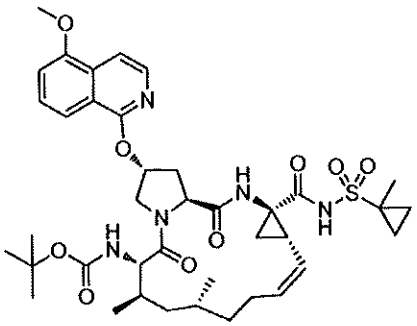
Composto 3033: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-N-(((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; MS: MS m/z 781,5 (M^++1).

Composto 3034: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 8,02 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,96 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,56-5,47 (m, 1H), 4,98 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,64 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,07 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,01-3,89 (m, 4H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,42-2,24 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,76 (s largo, 1H), 1,66-0,73 (m, 32H); MS: MS m/z 781,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3035 e del Composto 3036



Composto 3035



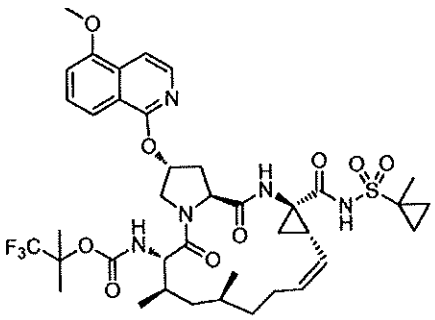
Composto 3036

I Composti 3035 e 3036 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

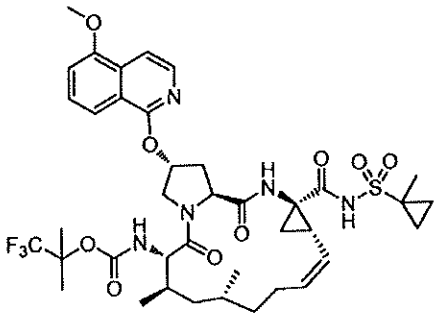
Composto 3035: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Composto 3036: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,02 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 5,09-4,90 (m, 1H), 4,61 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,04-3,88 (m, 4H), 3,72 (t, J=9,5 Hz, 1H), 2,79-2,56 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,99-0,63 (m, 31H); MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3037 e del Composto 3038



Composto 3037



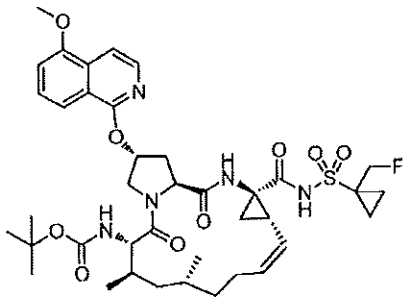
Composto 3038

I Composti 3037 e 3038 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 3037: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 822,4 (M^++1).

Composto 3038: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,03 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,54 (td, J=10,1, 6,1 Hz, 1H), 4,98 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,61-4,49 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,71 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,40-2,26 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,70 (dd, J=12,8, 7,3 Hz, 1H), 1,62 (dd, J=8,2, 5,2 Hz, 1H), 1,52 (dd, J=9,3, 5,3 Hz, 1H), 1,48-0,84 (m, 22H), 0,76 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 822,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3039

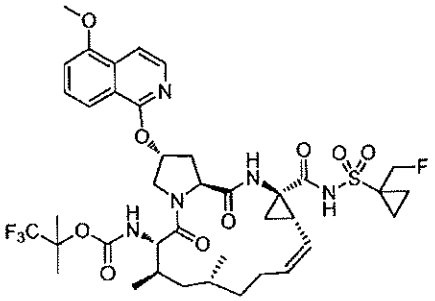


Composto 3039

Il Composto 3039 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 3039: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,02 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 5,07-4,95 (m, 1H), 4,91-4,73 (m, 1H), 4,67-4,40 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,73 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 2,73-2,57 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,96-1,75 (m, 2H), 1,69 (s largo, 1H), 1,60-0,83 (m, 24H), 0,73 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 786,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3040

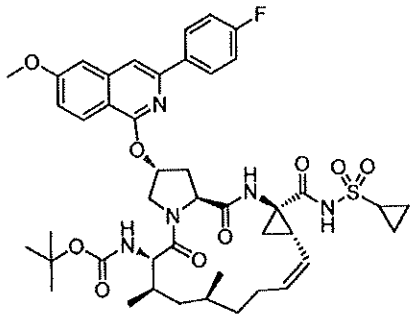


Composto 3040

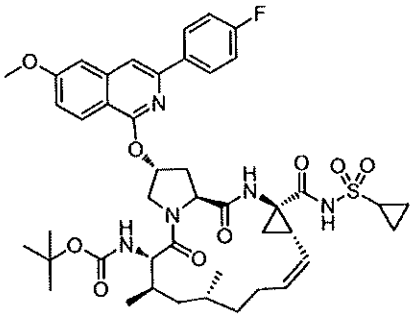
Il Composto 3040 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 3040: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,04 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,57-5,46 (m, 1H), 5,00 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,92-4,71 (m, 1H), 4,65-4,44 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,71 (dd, J=10,8, 8,1 Hz, 1H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,75-1,03 (m, 16H), 0,99-0,85 (m, 6H), 0,75 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 840,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3041 e del Composto 3042



Composto 3041



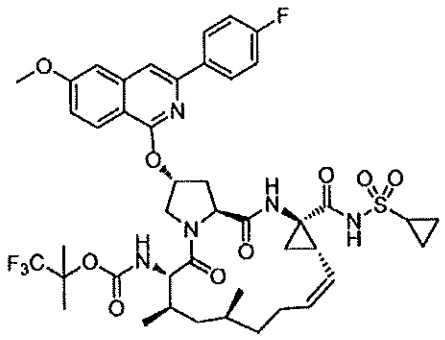
Composto 3042

I Composti 3041 e 3042 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

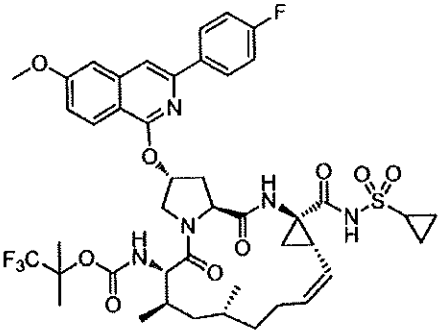
Composto 3041: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 848,5 (M^++1).

Composto 3042: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s largo, 1H), 8,94 (s largo, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,22 (s largo, 1H), 7,10 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,97 (s largo, 1H), 5,60-5,46 (m, 1H), 5,15-5,00 (m, 1H), 4,71-4,57 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 4H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,44-2,23 (m, 2H), 2,00-0,67 (m, 28H); MS: MS m/z 848,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3043 e del Composto 3044



Composto 3043



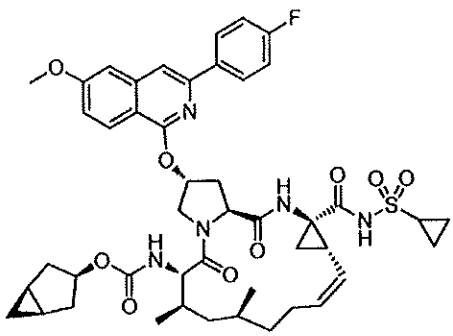
Composto 3044

I Composti 3043 e 3044 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

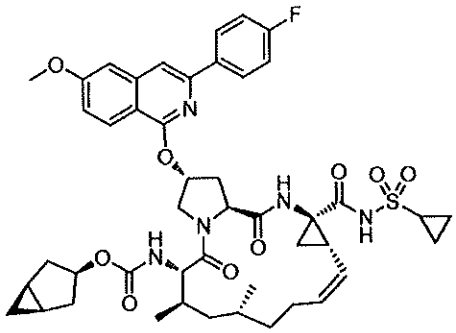
Composto 3043: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 902,4 (M^++1).

Composto 3044: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28-8,21 (m, 2H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,13 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,99 (s largo, 1H), 5,59-5,48 (m, 1H), 5,07 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,57 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=10,1, 7,0 Hz, 1H), 4,01-3,89 (m, 4H), 3,74 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,43-2,25 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,73 (dd, J=12,7, 6,6 Hz, 1H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,50-0,84 (m, 19H), 0,76 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 902,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3045 e del Composto 3046



Composto 3045



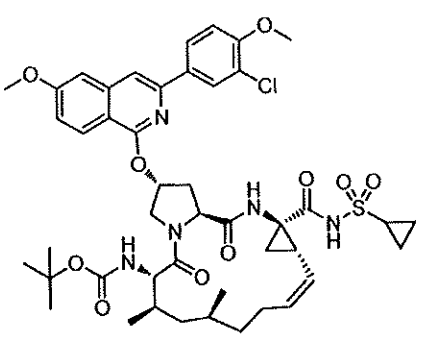
Composto 3046

I Composti 3045 e 3046 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

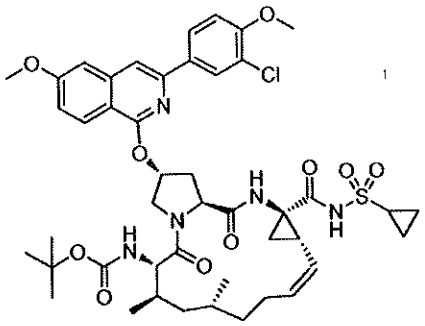
Composto 3045: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 872,5 (M^++1).

Composto 3046: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s largo, 1H), 8,91 (s largo, 1H), 8,29-8,20 (m, 2H), 8,04 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 4H), 7,16 (dd, J=9,0, 2,6 Hz, 1H), 5,97 (s largo, 1H), 5,59-5,41 (m, 1H), 5,19-4,99 (m, 1H), 4,70 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,60-4,38 (m, 2H), 3,99 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (t, J=9,6 Hz, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,79-2,60 (m, 2H), 2,45-2,20 (m, 2H), 2,05-0,29 (m, 27H); MS: MS m/z 872,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3047 e del Composto 3048



Composto 3047



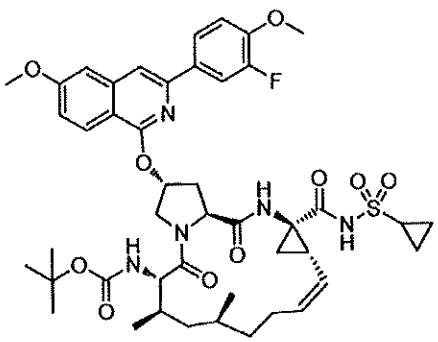
Composto 3048

I Composti 3047 e 3048 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

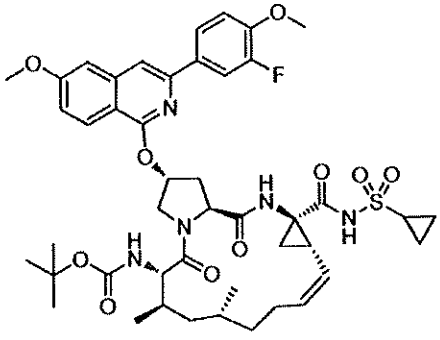
Composto 3047: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 894,6 (M^++1).

Composto 3048: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s largo, 1H), 8,78 (s largo, 1H), 8,22 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,16 (dd, J=8,5, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,96 (s largo, 1H), 5,55-5,40 (m, 1H), 5,34-5,06 (m, 1H), 4,58 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,43 (t, J=8,2 Hz, 1H), 4,01-3,89 (m, 7H), 3,81-3,72 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,43-2,23 (m, 2H), 1,99-0,63 (m, 28H); MS: MS m/z 894,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3049 e del Composto 3050



Composto 3049



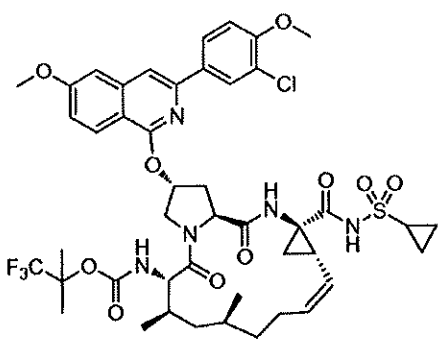
Composto 3050

I Composti 3049 e 3050 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

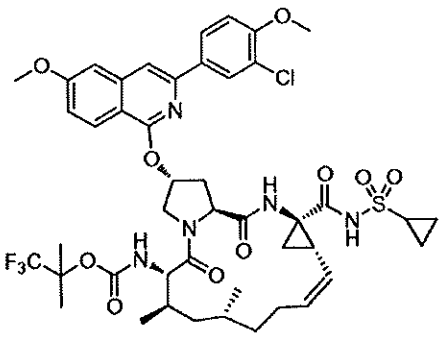
Composto 3049: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 878,5 (M^++1).

Composto 3050: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s largo, 1H), 8,89 (s largo, 1H), 8,08-7,98 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,96 (s largo, 1H), 5,56-5,40 (m, 1H), 5,30-5,05 (m, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,43 (t, J=8,5 Hz, 1H), 4,02-3,89 (m, 7H), 3,76 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,44-2,23 (m, 2H), 2,00-0,62 (m, 28H); MS: MS m/z 878,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3051 e del Composto 3052



Composto 3051



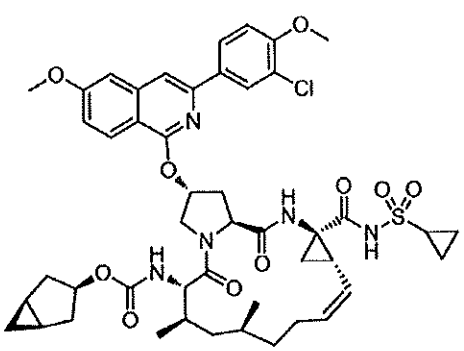
Composto 3052

I Composti 3051 e 3052 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

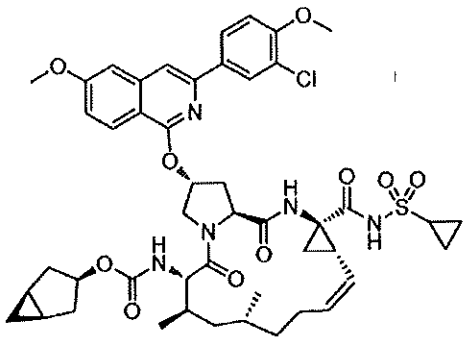
Composto 3051: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 948,6 (M^++1).

Composto 3052: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 8,16 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,99 (s largo, 1H), 5,61-5,52 (m, 1H), 4,74 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,66-4,58 (m, 2H), 4,08 (dd, J=11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J=8,9 Hz, 6H), 3,87 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,79 (dd, J=13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,80 (dd, J=13,1, 5,2 Hz, 1H), 1,74 (dd, J=8,1, 5,3 Hz, 1H), 1,57 (dd, J=9,5, 5,2 Hz, 1H), 1,54-0,77 (m, 20 h); MS: MS m/z 948,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3053 e del Composto 3054



Composto 3053



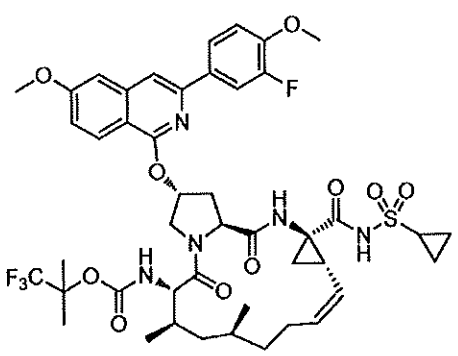
Composto 3054

I Composti 3053 e 3054 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

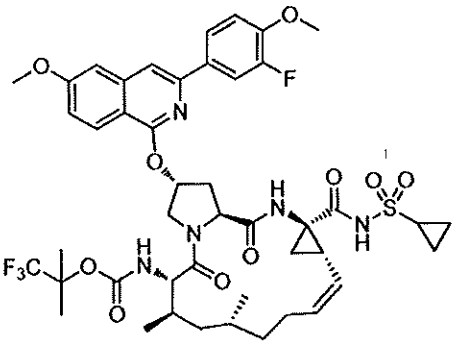
Composto 3053: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 918,5 (M^++1).

Composto 3054: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 8,16 (s, 1H), 8,08 (dd, J=8,9, 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,23 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,02 (s largo, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 4,67 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,10 (dd, J=11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,99-3,91 (m, 7H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,80 (dd, J=13,7, 7,0 Hz, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,07-0,76 (m, 26H), 0,41-0,29 (m, 2H); MS: MS m/z 918,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3055 e del Composto 3056



Composto 3055



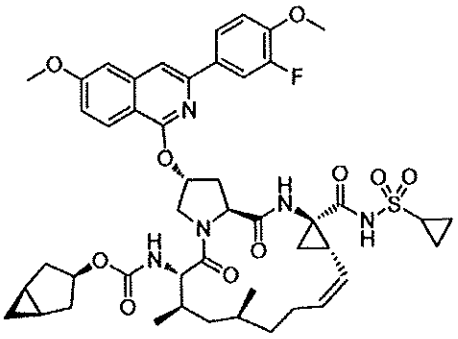
Composto 3056

I Composti 3055 e 3056 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

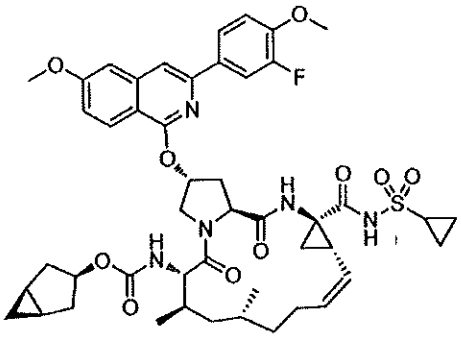
Composto 3055: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 932,5 (M^++1).

Composto 3056: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 8,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,01-7,89 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J=8,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,00 (s largo, 1H), 5,57 (td, J=9,9, 6,1 Hz, 1H), 4,74 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,67-4,58 (m, 2H), 4,09 (dd, J=11,6, 3,7 Hz, 1H), 3,95 (d, J=2,7 Hz, 6H), 3,87 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,79 (dd, J=13,7, 7,3 Hz, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,49 (ddd, J=13,9, 10,1,4,1 Hz, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,80 (dd, J=13,1, 5,5 Hz, 1H), 1,74 (dd, J=8,4, 5,3 Hz, 1H), 1,60-0,92 (m, 20 h), 0,83 (t, J=11,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 932,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3057 e del Composto 3058



Composto 3057



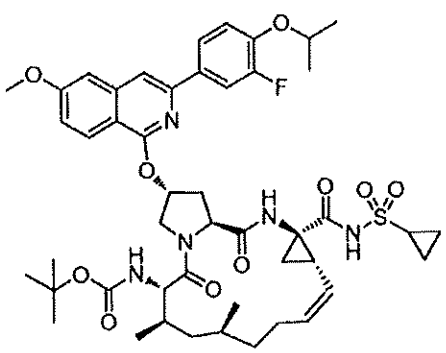
Composto 3058

I Composti 3057 e 3058 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

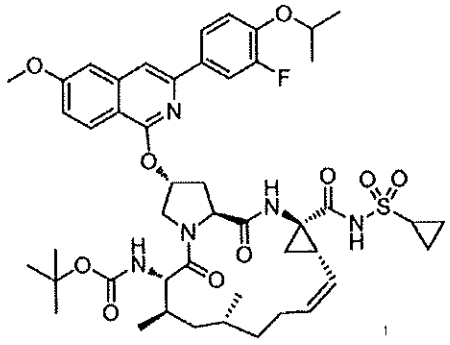
Composto 3057: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 902,6 (M^++1).

Composto 3058: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 8,04 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,00-7,88 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,19 (t, J=8,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,01 (s largo, 1H), 5,54-5,45 (m, 1H), 4,67 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,64-4,55 (m, 2H), 4,12 (dd, J=11,4, 3,5 Hz, 1H), 4,00-3,92 (m, 7H), 2,91-2,76 (m, 2H), 2,60-2,47 (m, 2H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,06-0,74 (m, 26H), 0,41-0,29 (m, 2H); MS: MS m/z 902,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3059 e del Composto 3060



Composto 3059



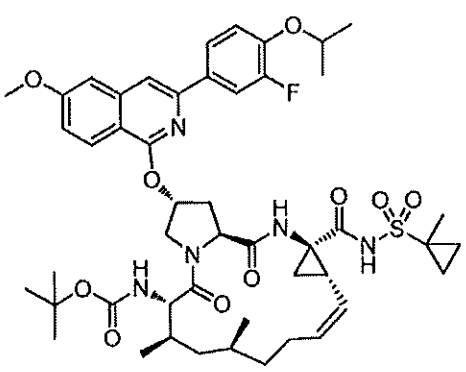
Composto 3060

I Composti 3059 e 3060 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

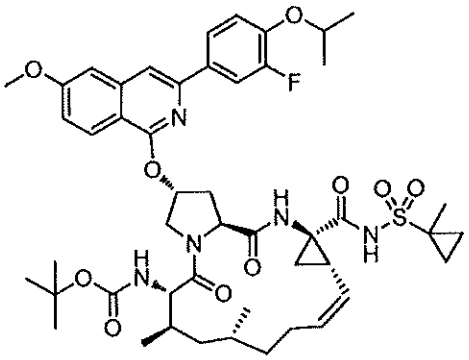
Composto 3059: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 906,8 (M^++1).

Composto 3060: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s largo, 1H), 8,94 (s largo, 1H), 8,08-7,95 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,21 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,98 (s largo, 1H), 5,61-5,46 (m, 1H), 5,13-5,00 (m, 1H), 4,75 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,45 (t, J=8,5 Hz, 1H), 4,01-3,88 (m, 4H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,43-2,24 (m, 2H), 2,02-0,63 (m, 34H); MS: MS m/z 906,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3061 e del Composto 3062



Composto 3061



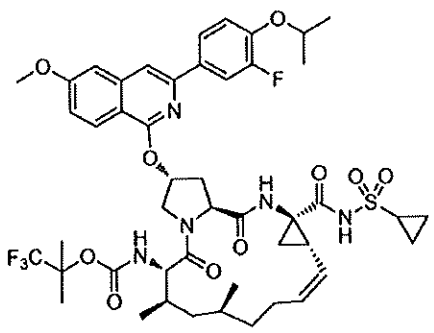
Composto 3062

I Composti 3061 e 3062 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

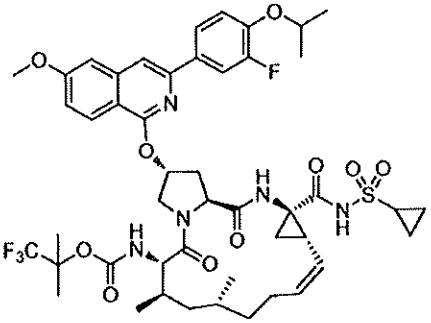
Composto 3061: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 920,7 (M^++1).

Composto 3062: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s largo, 1H), 9,08 (s largo, 1H), 8,08-7,94 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,21 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,00 (s largo, 1H), 5,59-5,48 (m, 1H), 4,99 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,75 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 4,61 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,49 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 2H), 1,99-0,84 (m, 35H), 0,76 (t, J=12,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 920,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3063 e del Composto 3064



Composto 3063



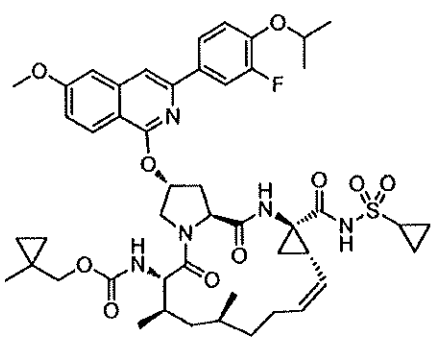
Composto 3064

I Composti 3063 e 3064 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

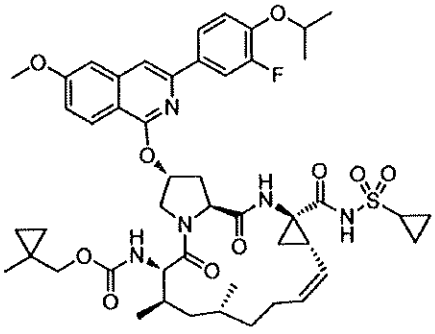
Composto 3063: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 960,8 (M^++1).

Composto 3064: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,98 (s largo, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,12 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,00 (s largo, 1H), 5,59-5,48 (m, 1H), 5,07 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,75 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 4,62-4,45 (m, 2H), 4,01-3,89 (m, 4H), 3,74 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,42-2,24 (m, 2H), 1,99-0,70 (m, 31H); MS: MS m/z 960,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3065 e del Composto 3066



Composto 3065



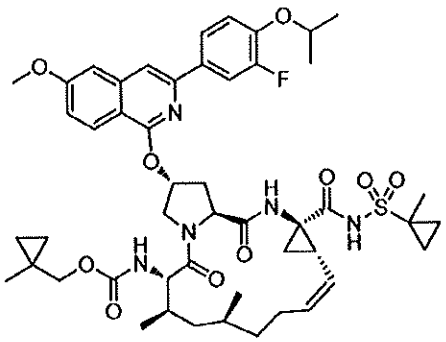
Composto 3066

I Composti 3065 e 3066 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

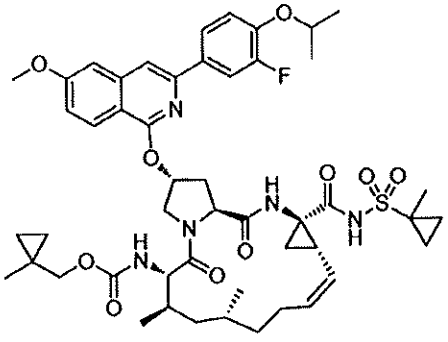
Composto 3065: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 918,8 (M^++1).

Composto 3066: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s largo, 1H), 8,93 (s largo, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (s largo, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,11 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,99 (s largo, 1H), 5,63-5,42 (m, 1H), 5,19-5,00 (m, 1H), 4,75 (spt, J=6,1 Hz, 2H), 4,61-4,38 (m, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,77-2,61 (m, 2H), 2,45-2,22 (m, 2H), 2,01-0,65 (m, 27H), 0,35-0,18 (m, 4H); MS: MS m/z 918,9 (M^++1).

Preparazione del Composto 3067 e del Composto 3068



Composto 3067



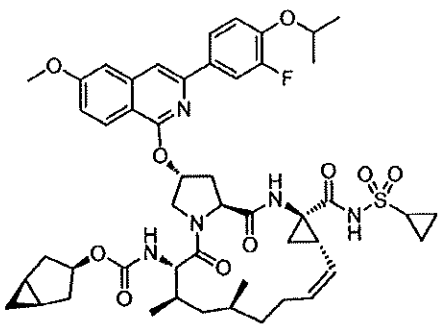
Composto 3068

I Composti 3067 e 3068 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

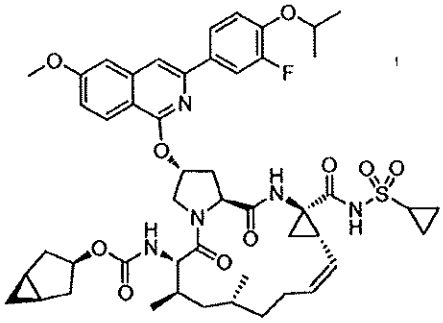
Composto 3067: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 932,8 (M^++1).

Composto 3068: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s largo, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 8,05-7,93 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,11 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,02 (s largo, 1H), 5,61-5,48 (m, 1H), 5,07-4,95 (m, 1H), 4,75 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 4,61-4,45 (m, 2H), 4,01 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,96-3,90 (m, 3H), 3,78 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,00-0,67 (m, 31H), 0,34-0,17 (m, 4H); MS: MS m/z 932,9 (M^++1).

Preparazione del Composto 3069 e del Composto 3070



Composto 3069



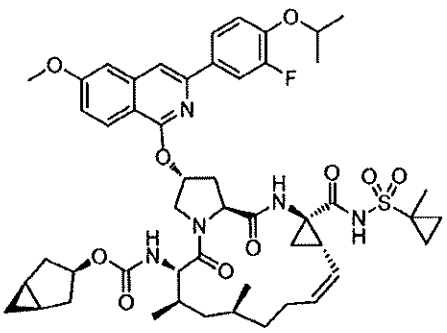
Composto 3070

I Composti 3069 e 3070 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

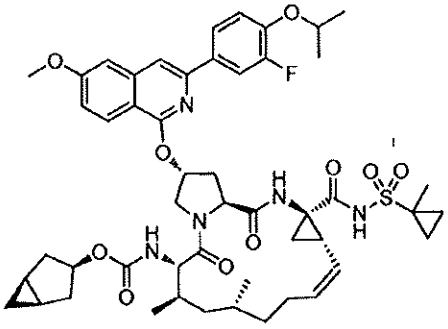
Composto 3069: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 930,8 (M^++1).

Composto 3070: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s largo, 1H), 8,90 (s largo, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,14 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,99 (s largo, 1H), 5,60-5,44 (m, 1H), 5,17-5,02 (m, 1H), 4,82-4,66 (m, 2H), 4,57-4,40 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83-3,73 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,79-2,60 (m, 2H), 2,44-2,20 (m, 2H), 2,04-0,66 (m, 31H), 0,45-0,32 (m, 2H); MS: MS m/z 930,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3071 e del Composto 3072



Composto 3071



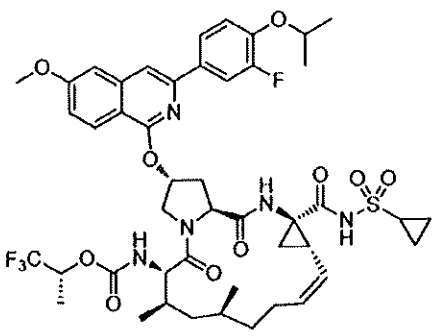
Composto 3072

I Composti 3071 e 3072 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

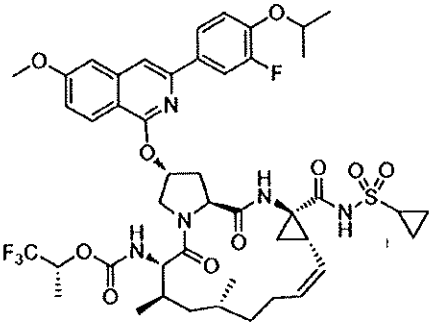
Composto 3071: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 944,8 (M^++1).

Composto 3072: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,14 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,02 (s largo, 1H), 5,59-5,49 (m, 1H), 5,06-4,94 (m, 1H), 4,75 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 4,68 (t, J=6,6 Hz, 1H), 4,55-4,46 (m, 2H), 4,01 (dd, J=11,1, 3,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83-3,75 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 4H), 1,72-0,71 (m, 30H), 0,44-0,32 (m, 2H); MS: MS m/z 944,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3073 e del Composto 3074



Composto 3073



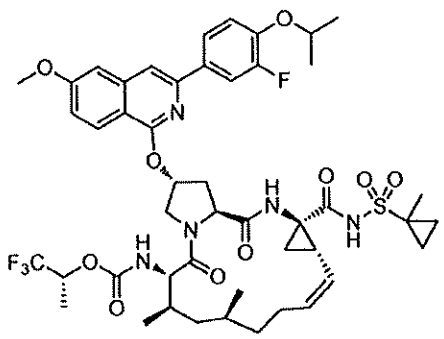
Composto 3074

I Composti 3073 e 3074 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

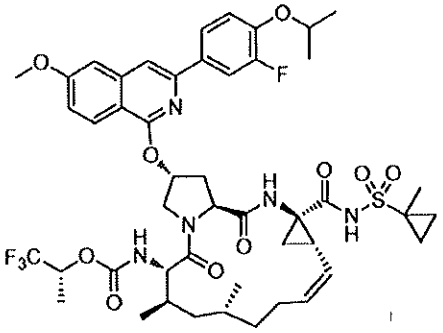
Composto 3073: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 946,7 (M^++1).

Composto 3074: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s largo, 1H), 8,93 (s largo, 1H), 8,10 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,05-7,95 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,06 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,99 (s largo, 1H), 5,60-5,45 (m, 1H), 5,18-5,01 (m, 1H), 4,82 (quin, J=6,9 Hz, 1H), 4,75 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,46 (t, J=8,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,78-2,59 (m, 2H), 2,44-2,23 (m, 2H), 2,01-0,66 (m, 28H); MS: MS m/z 946,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3075 e del Composto 3076



Composto 3075



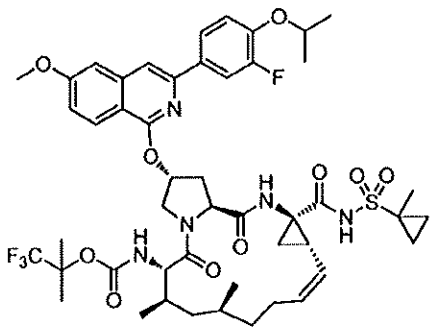
Composto 3076

I Composti 3075 e 3076 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

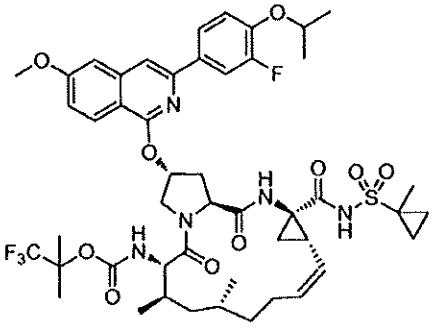
Composto 3075: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 960,7 (M^++1).

Composto 3076: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,07 (s largo, 1H), 8,10 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,06 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,01 (s largo, 1H), 5,60-5,47 (m, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,86-4,69 (m, 2H), 4,64-4,44 (m, 2H), 4,01 (dd, J=11,0, 3,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,44-2,27 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,80-0,67 (m, 29H); MS: MS m/z 960,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3077 e del Composto 3078



Composto 3077



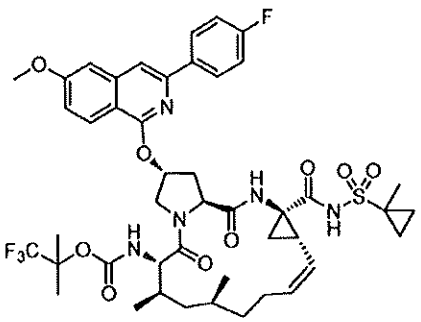
Composto 3078

I Composti 3077 e 3078 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

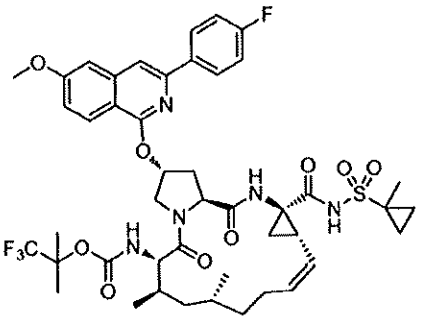
Composto 3077: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 974,8 (M^++1).

Composto 3078: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,07 (s largo, 1H), 8,10 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,06 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,01 (s largo, 1H), 5,60-5,47 (m, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,86-4,69 (m, 2H), 4,64-4,44 (m, 2H), 4,01 (dd, J=11,0, 3,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,44-2,27 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,80-0,67 (m, 29H); MS: MS m/z 974,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3079 e del Composto 3080



Composto 3079



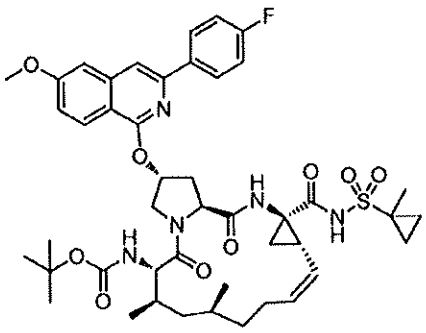
Composto 3080

I Composti 3079 e 3080 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

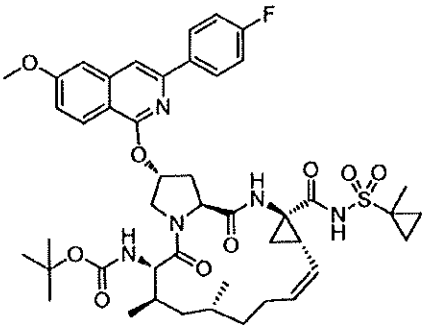
Composto 3079: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 916,7 (M^++1).

Composto 3080: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 8,24 (dd, J=8,9, 5,5 Hz, 2H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,14 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,00 (s largo, 1H), 5,61-5,47 (m, 1H), 5,08-4,94 (m, 1H), 4,64-4,47 (m, 2H), 3,98 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 2H), 1,96-0,70 (m, 28H); MS: MS m/z 916,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3081 e del Composto 3082



Composto 3081



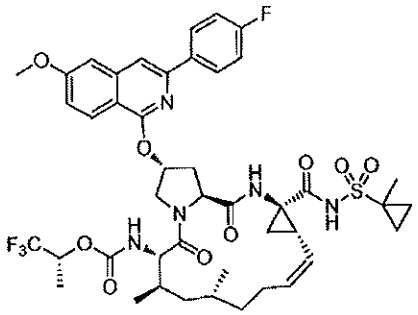
Composto 3082

I Composti 3081 e 3082 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 3081: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 862,7 (M^++1).

Composto 3082: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s largo, 1H), 9,08 (s largo, 1H), 8,23 (dd, J=8,9, 5,8 Hz, 2H), 8,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,21 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,99 (s largo, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 5,05-4,93 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 3,98 (dd, J=11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (dd, J=10,8, 8,4 Hz, 1H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 2H), 1,99-0,69 (m, 31H); MS: MS m/z 862,7 (M^++1).

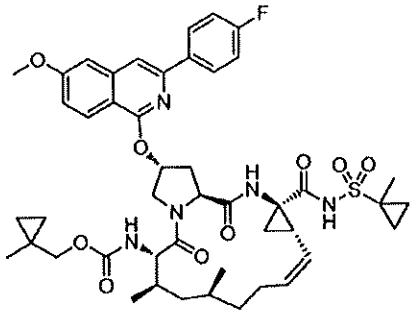
Preparazione del Composto 3083



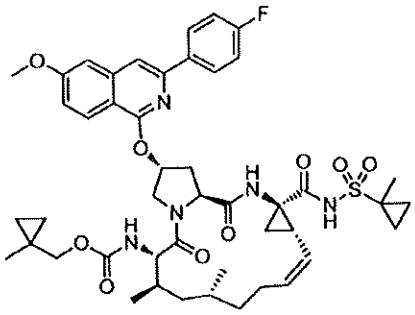
Composto 3083

Il Composto 3083 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117: Composto 3083: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,08 (s largo, 1H), 8,27-8,21 (m, 2H), 8,11 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,07 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,01 (s largo, 1H), 5,59-5,48 (m, 1H), 5,00 (t, J=9,2 Hz, 1H), 4,80 (dt, J=13,4, 6,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,00 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,76-0,72 (m, 23H); MS: MS m/z 902,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3084 e del Composto 3085



Composto 3084



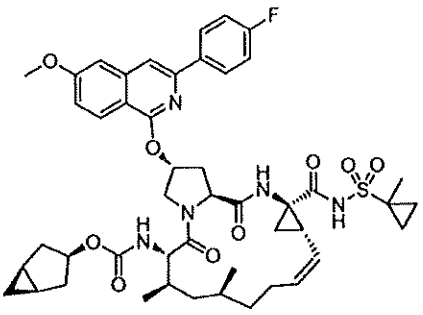
Composto 3085

I Composti 3084 e 3085 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

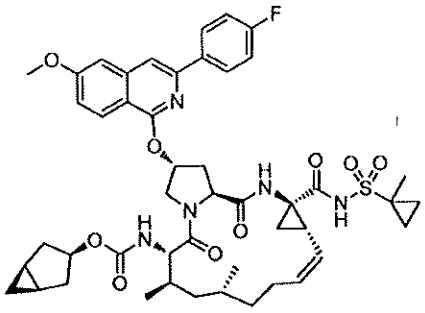
Composto 3084: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 874,8 (M^++1).

Composto 3085: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s largo, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 8,23 (dd, J=8,5, 5,5 Hz, 2H), 8,04 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, J=17,7 Hz, 3H), 7,13 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,01 (s largo, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 5,06-4,94 (m, 1H), 4,58 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,51 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,00 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (dd, J=10,2, 8,7 Hz, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,77-0,66 (m, 23H), 0,37-0,16 (m, 4H); MS: MS m/z 874,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3086 e del Composto 3087



Composto 3086



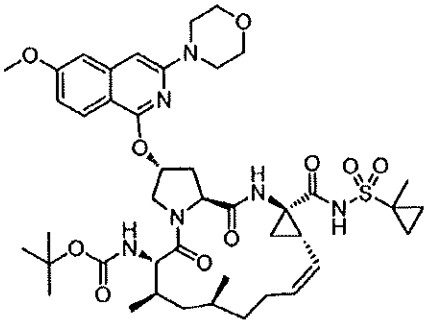
Composto 3087

I Composti 3086 e 3087 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

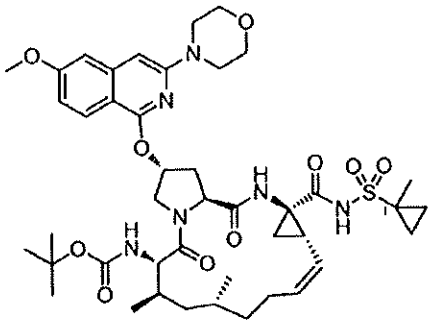
Composto 3086: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 886,7 (M^++1).

Composto 3087: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,29-8,19 (m, 2H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,16 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,00 (s largo, 1H), 5,59-5,46 (m, 1H), 5,08-4,94 (m, 1H), 4,69 (t, J=6,6 Hz, 1H), 4,58-4,44 (m, 2H), 4,00 (dd, J=11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 3H), 3,79 (t, J=9,8 Hz, 1H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,03-1,77 (m, 4H), 1,75-0,69 (m, 24H), 0,43-0,32 (m, 2H); MS: MS m/z 886,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3088 e del Composto 3089



Composto 3088



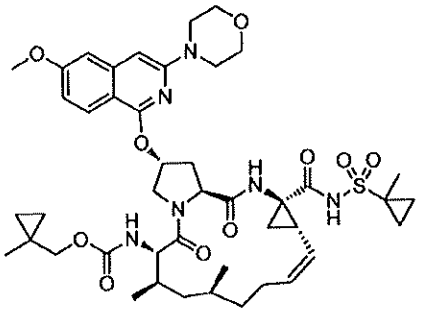
Composto 3089

I Composti 3088 e 3089 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

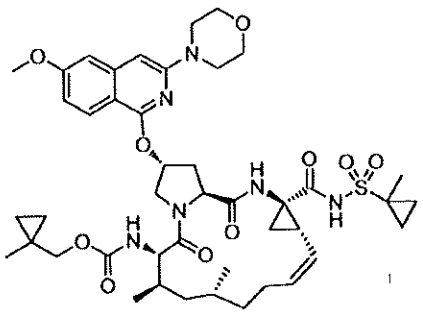
Composto 3088: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 853,8 (M^++1).

Composto 3089: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s largo, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 7,84 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,61-5,47 (m, 1H), 5,04-4,91 (m, 1H), 4,52 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J=8,4 Hz, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,72 (m, 5H), 3,51-3,39 (m, 4H), 2,71 (s largo, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,40-2,22 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,76-0,83 (m, 28H), 0,74 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 853,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3090 e del Composto 3091



Composto 3090



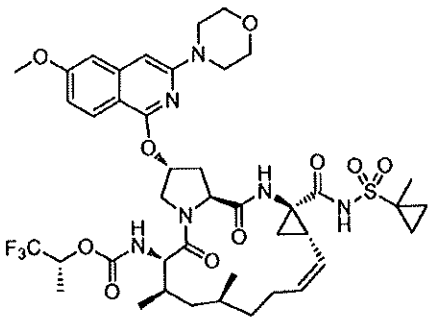
Composto 3091

I Composti 3090 e 3091 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

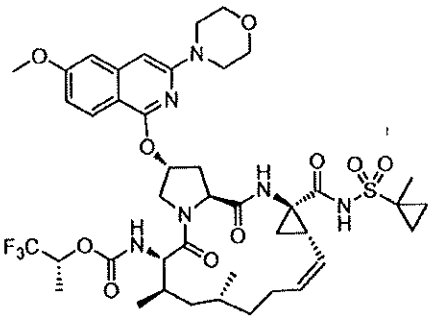
Composto 3090: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 865,8 (M^++1).

Composto 3091: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 7,81 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,79-6,73 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,57-5,45 (m, 1H), 5,12-4,94 (m, 1H), 4,42 (s largo, 1H), 3,95 (dd, J=11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (t, J=4,7 Hz, 5H), 3,50-3,40 (m, 4H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H), 1,98-0,65 (m, 31H), 0,40-0,19 (m, 4H); MS: MS m/z 865,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3092 e del Composto 3093



Composto 3092



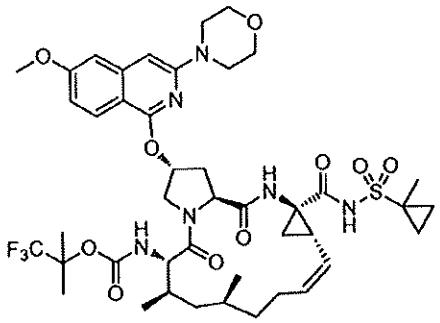
Composto 3093

I Composti 3092 e 3093 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

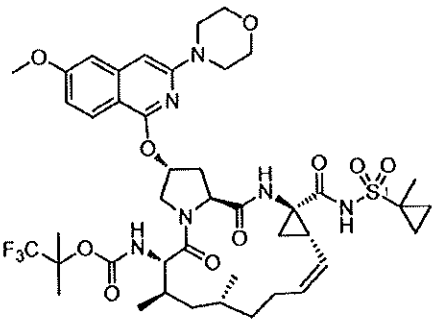
Composto 3092: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 893,6 (M^++1).

Composto 3093: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 5,03-4,92 (m, 2H), 4,51-4,39 (m, 2H), 3,95 (dd, J=11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,87-3,80 (m, 4H), 3,79-3,75 (m, 4H), 3,50-3,39 (m, 4H), 2,72-2,56 (m, 2H), 2,41-2,22 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,55-0,70 (m, 21H); MS: MS m/z 893,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3094 e del Composto 3095



Composto 3094



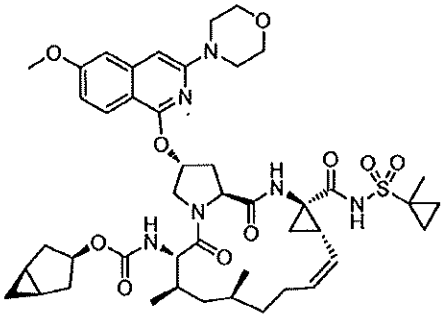
Composto 3095

I Composti 3094 e 3095 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

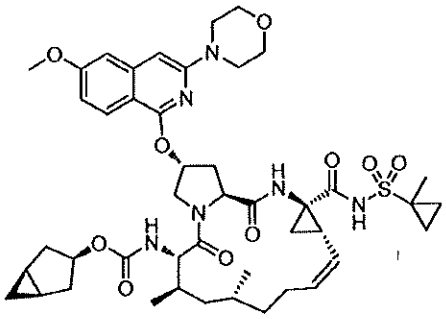
Composto 3094: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 907,7 (M^++1).

Composto 3095: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,08 (s largo, 1H), 7,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,57-5,45 (m, 1H), 5,15-4,90 (m, 1H), 4,53-4,39 (m, 2H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 5H), 3,51-3,39 (m, 4H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,42-2,23 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,77-0,68 (m, 26H); MS: MS m/z 907,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3096 e del Composto 3097



Composto 3096



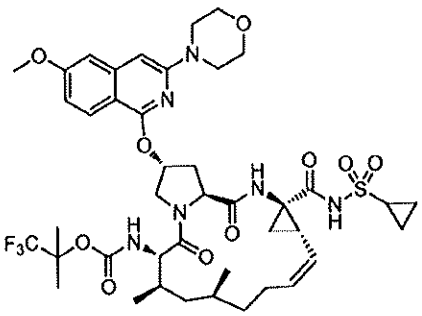
Composto 3097

I Composti 3096 e 3097 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

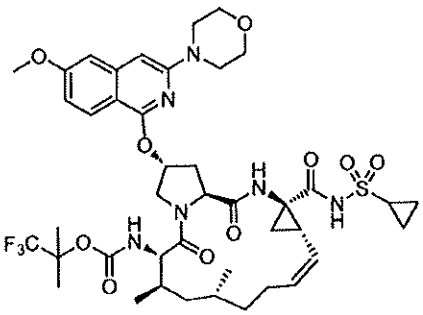
Composto 3096: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 877,8 (M^++1).

Composto 3097: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s largo, 1H), 9,00 (s largo, 1H), 7,81 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,58-5,45 (m, 1H), 5,13-4,96 (m, 1H), 4,81 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,48-4,36 (m, 2H), 3,95 (dd, J=11,0, 3,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83-3,75 (m, 5H), 3,50-3,41 (m, 4H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 2H), 2,08-1,79 (m, 4H), 1,72-1,09 (m, 15H), 0,99-0,67 (m, 9H), 0,46-0,33 (m, 2H); MS: MS m/z 877,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3098 e del Composto 3099



Composto 3098



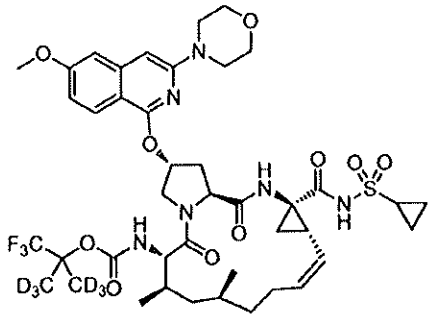
Composto 3099

I Composti 3098 e 3099 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

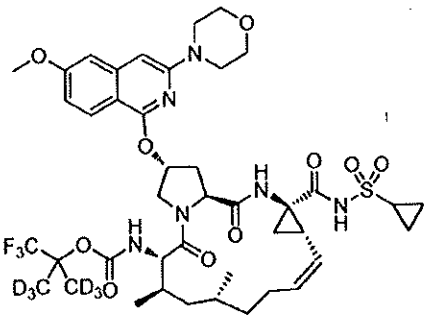
Composto 3098: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 893,8 (M^++1).

Composto 3099: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,58-5,46 (m, 1H), 5,13-4,99 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 5H), 3,50-3,41 (m, 4H), 2,91 (s, 1H), 2,71-2,55 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,63-0,84 (m, 21H), 0,74 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 893,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3100 e del Composto 3101



Composto 3100



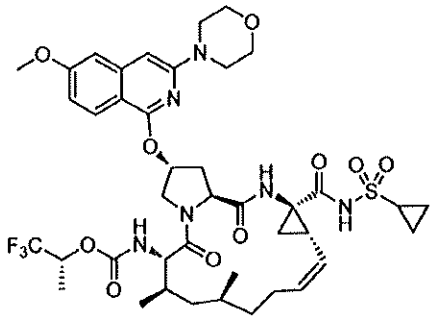
Composto 3101

I Composti 3100 e 3101 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

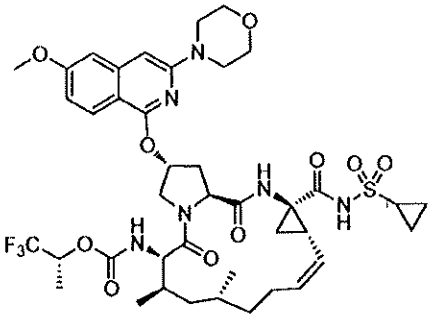
Composto 3100: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 899,8 (M^++1).

Composto 3101: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s largo, 1H), 8,95 (s largo, 1H), 7,85 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,58-5,45 (m, 1H), 5,18-5,04 (m, 1H), 4,53-4,38 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 5H), 3,51-3,40 (m, 4H), 2,91 (s, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,65-0,85 (m, 15H), 0,73 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 899,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3102 e del Composto 3103



Composto 3102



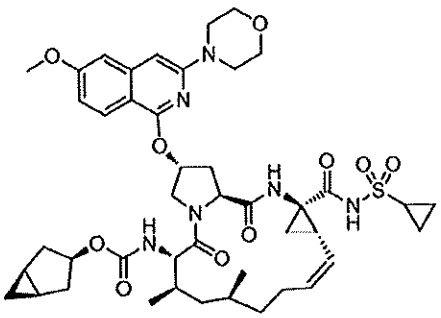
Composto 3103

I Composti 3102 e 3103 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

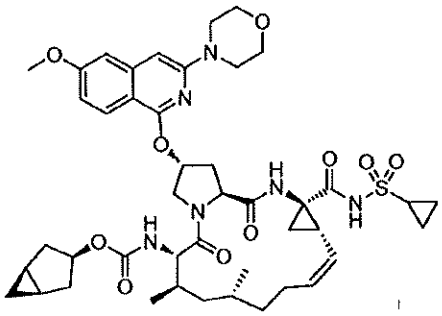
Composto 3102: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 879,7 (M^++1).

Composto 3103: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s largo, 1H), 8,91 (s largo, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 5,04-4,93 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,79-3,75 (m, 4H), 3,53-3,39 (m, 4H), 2,91 (s, 1H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,63-0,81 (m, 18H), 0,75 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 879,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3104 e del Composto 3105



Composto 3104



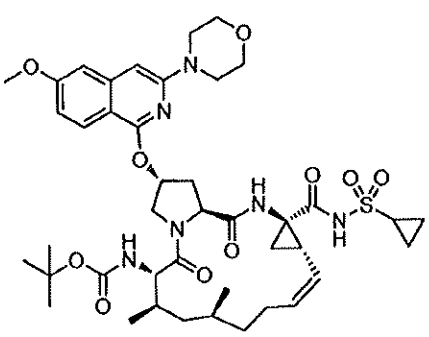
Composto 3105

I Composti 3104 e 3105 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

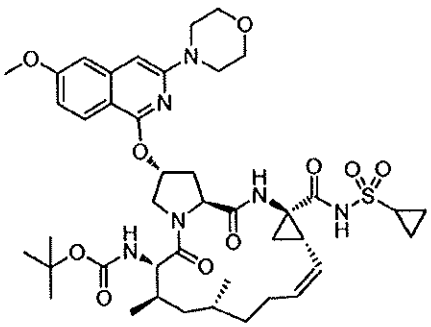
Composto 3104: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 863,8 (M^++1).

Composto 3105: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s largo, 1H), 8,89 (s largo, 1H), 7,81 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,61-5,44 (m, 1H), 5,23-4,98 (m, 1H), 4,82 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, J=3,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83-3,73 (m, 5H), 3,52-3,40 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,34-2,22 (m, 2H), 2,08-1,80 (m, 4H), 1,74-0,84 (m, 20 h), 0,72 (t, J=12,4 Hz, 1H), 0,47-0,34 (m, 2H); MS: MS m/z 863,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3106 e del Composto 3107



Composto 3106



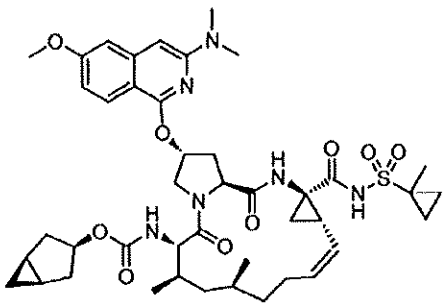
Composto 3107

I Composti 3106 e 3107 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

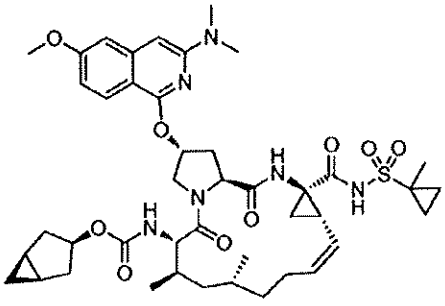
Composto 3106: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 839,7 (M^++1).

Composto 3107: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s largo, 1H), 8,93 (s largo, 1H), 7,84 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,73 (s largo, 1H), 5,63-5,44 (m, 1H), 5,20-5,00 (m, 1H), 4,58-4,45 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81-3,73 (m, 5H), 3,52-3,39 (m, 4H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 2H), 2,01-0,84 (m, 31H), 0,71 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 839,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3110 e Composto 3111



Composto 3110



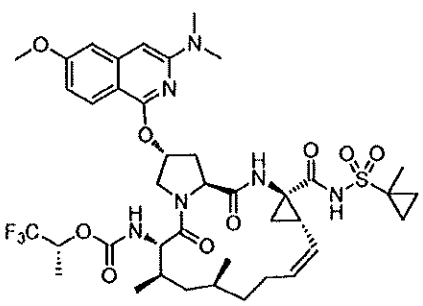
Composto 3111

I Composti 3110 e 3111 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

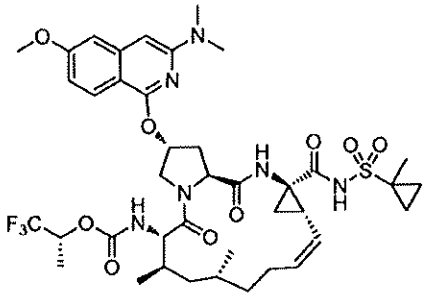
Composto 3110: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 835,6 (M^++1).

Composto 3111: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 7,76 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=79,0, 2,3 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 5,04-4,94 (m, 1H), 4,81 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,99 (dd, J=11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,87-3,77 (m, 4H), 3,11-3,05 (m, 6H), 2,74-2,58 (m, 2H), 2,37-2,24 (m, 2H), 2,08-1,80 (m, 4H), 1,72-1,09 (m, 16H), 0,97-0,85 (m, 8H), 0,75 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,47-0,32 (m, 2H); MS: MS m/z 835,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3112 e del Composto 3113



Composto 3112



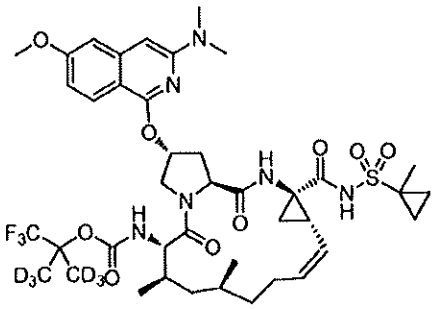
Composto 3113

I Composti 3112 e 3113 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

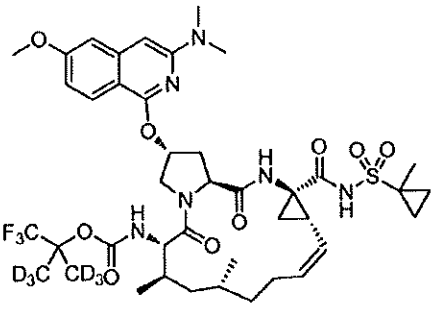
Composto 3112: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 851,5 (M^++1).

Composto 3113: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 9,07 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 5,05-4,92 (m, 2H), 4,49-4,40 (m, 2H), 3,99 (dd, J=11,0, 3,7 Hz, 1H), 3,87-3,78 (m, 4H), 3,07 (s, 6H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,39-2,24 (m, 2H), 1,99-1,84 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,60 (d, J=5,5 Hz, 1H), 1,55-1,09 (m, 12H), 0,97-0,73 (m, 9H); MS: MS m/z 851,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3114 e Composto 3115



Composto 3114



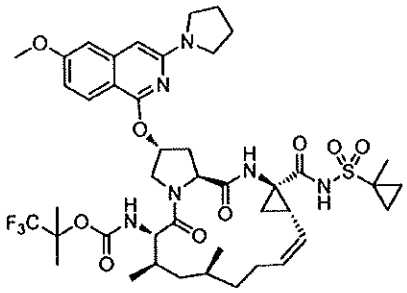
Composto 3115

I Composti 3114 e 3115 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

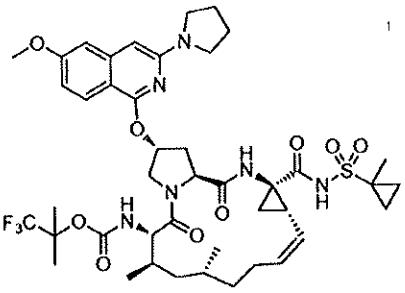
Composto 3114: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 871,6 (M^++1).

Composto 3115: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,53-4,39 (m, 2H), 3,95 (dd, J=11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,76-1,10 (m, 11H), 0,97-0,84 (m, 8H), 0,76 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 871,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3118 e del Composto 3119



Composto 3118



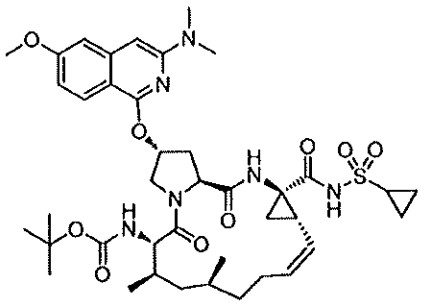
Composto 3119

I Composti 3118 e 3119 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

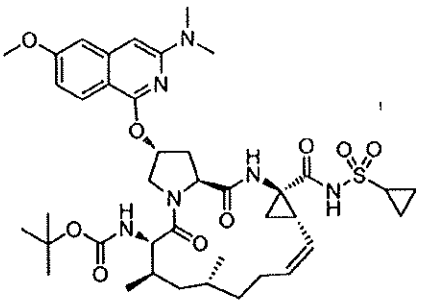
Composto 3118: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-(pirrolidin-1-il)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 891,5 (M^++1).

Composto 3119: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-(pirrolidin-1-il)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 7,87 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,59-5,49 (m, 1H), 4,97 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 3,97 (dd, J=11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 3,52-3,39 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,04-1,82 (m, 6H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,56-1,23 (m, 14H), 1,20-1,09 (m, 1H), 0,98-0,86 (m, 8H), 0,76 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 891,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3120 e del Composto 3121



Composto 3120



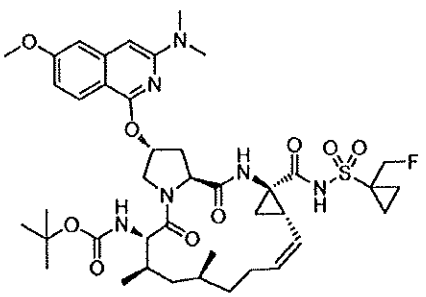
Composto 3121

I Composti 3120 e 3121 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

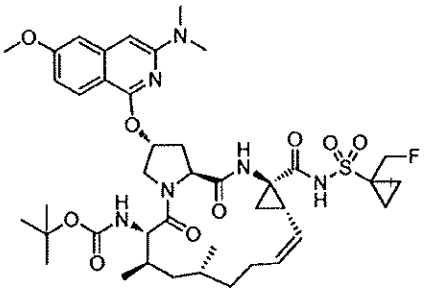
Composto 3120: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossilsochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 797,5 (M^++1).

Composto 3121: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8 11,21 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 5,05 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,49 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,94 (dd, J=11,3, 3,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,71 (dd, J=12,5, 7,3 Hz, 1H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,49-0,85 (m, 22H), 0,73 (t, J=12,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 797,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3122 e del Composto 3123



Composto 3122



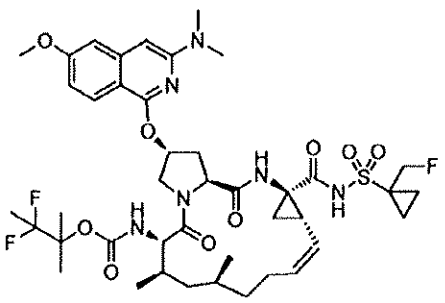
Composto 3123

I Composti 3122 e 3123 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

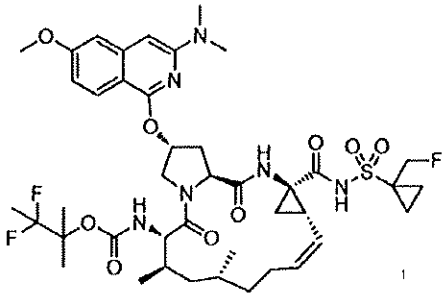
Composto 3122: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 829,5 (M^++1).

Composto 3123: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 7,81 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,52 (td, J=10,0, 6,0 Hz, 1H), 5,07 (s largo, 1H), 4,86-4,72 (m, 1H), 4,64-4,49 (m, 3H), 4,06 (dd, J=11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 2,72 (dd, J=13,7, 7,3 Hz, 1H), 2,63 (q, J=9,3 Hz, 1H), 2,45-2,31 (m, 2H), 1,97-1,08 (m, 21H), 1,02-0,95 (m, 6H), 0,85-0,76 (m, 1H); MS: MS m/z 829,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3124 e del Composto 3125



Composto 3124



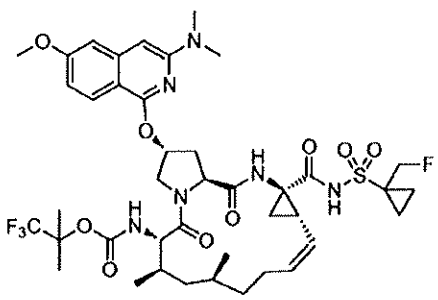
Composto 3125

I Composti 3125 e 3126 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

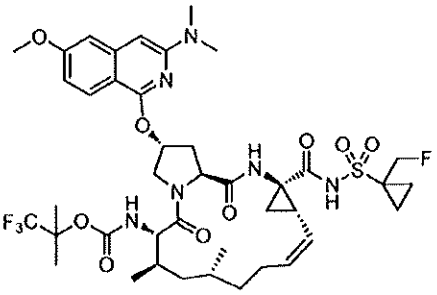
Composto 3125: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 879,5 (M^++1).

Composto 3126: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,57-5,45 (m, 1H), 5,01 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,88-4,72 (m, 1H), 4,62-4,47 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 3,96 (dd, J=11,1, 3,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 2H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,75-1,08 (m, 19H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 879,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3126 e del Composto 3127



Composto 3126



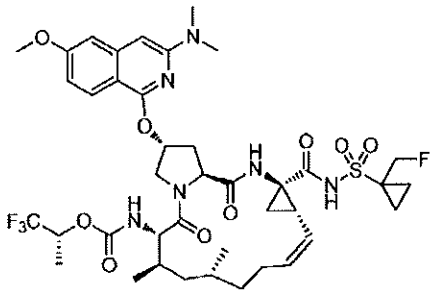
Composto 3127

I Composti 3126 e 3127 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 3126: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 883,4 (M^++1).

Composto 3127: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 7,81 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,57 (td, J=10,1, 5,8 Hz, 1H), 5,07 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,87-4,73 (m, 1H), 4,67 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,64-4,51 (m, 2H), 4,04 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,90-3,84 (m, 4H), 3,11 (s, 6H), 2,72 (dd, J=13,7, 7,0 Hz, 1H), 2,65 (q, J=9,1 Hz, 1H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,02-1,38 (m, 12H), 1,32-1,11 (m, 6H), 1,00 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,98 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,86-0,76 (m, 1H); MS: MS m/z 883,7 (M^++1).

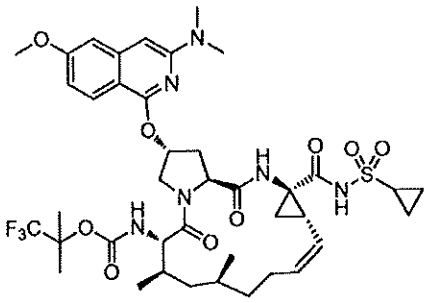
Preparazione del Composto 3128



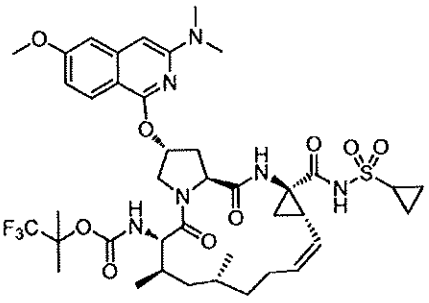
Composto 3128

Il Composto 3128 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117: Composto 3128: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 7,79 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,57 (td, J=10,1, 5,6 Hz, 1H), 5,03 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,86-4,74 (m, 2H), 4,70-4,48 (m, 3H), 4,04 (dd, J=11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,93 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 2,73 (dd, J=13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,65 (q, J=9,2 Hz, 1H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,79 (dd, J=13,3, 5,6 Hz, 1H), 1,73-1,37 (m, 6H), 1,30-1,12 (m, 6H), 1,06-0,94 (m, 6H), 0,91-0,75 (m, 1H); MS: MS m/z 869,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3129 e del Composto 3130



Composto 3129



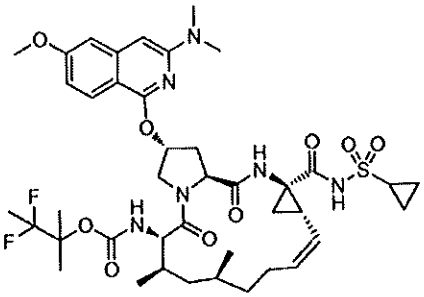
Composto 3130

I Composti 3129 e 3130 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

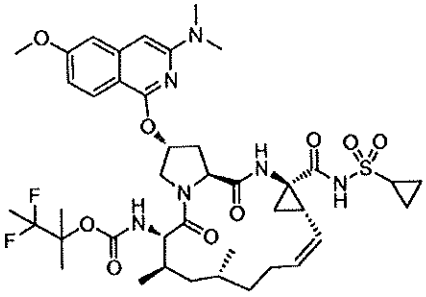
Composto 3129: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 851,1 (M^++1).

Composto 3130: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19(s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 7,85 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,62- 5,44 (m, 1H), 5,21-4,98 (m, 1H), 4,43 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,94 (dd, J=11,1, 3,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,73 (s largo, 1H), 1,63-0,84 (m, 21H), 0,73 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 851,1 (M^++1).

Preparazione del Composto 3131 e del Composto 3132



Composto 3132



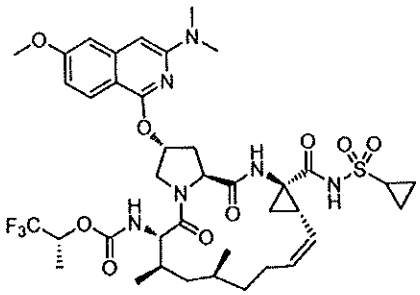
Composto 3132

I Composti 3131 e 3132 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

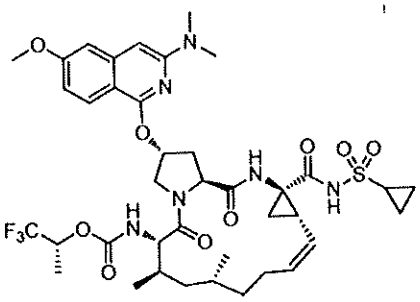
Composto 3131: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 847,1 (M^++1).

Composto 3132 : 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R, 3aS, 4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s largo, 1H), 8,95 (s largo, 1H), 7,76 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,61-5,46 (m, 1H), 5,19-4,99 (m, 1H), 4,52-4,34 (m, 2H), 3,95 (dd, J=11,0, 3,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,31 (ddd, J=13,4, 9,8, 4,0 Hz, 2H), 1,99-0,85 (m, 27H), 0,75 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 847,1 (M^++1).

Preparazione del Composto 3133 e del Composto 3134



Composto 3133



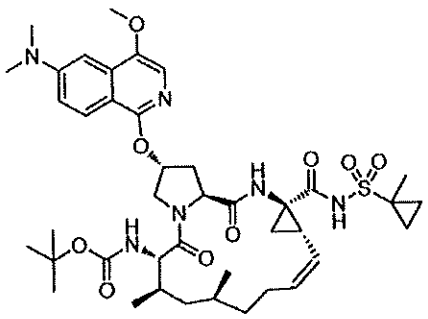
Composto 3134

I Composti 3133 e 3134 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

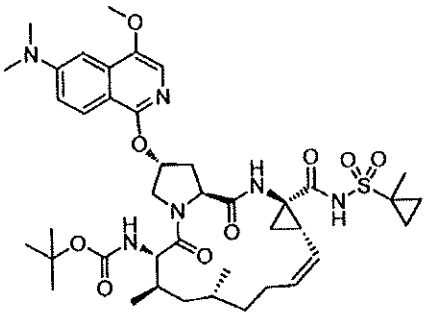
Composto 3133: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 837,4 (M^++1).

Composto 3134: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,94 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,59-5,48 (m, 1H), 5,06 (t, J=9,6 Hz, 1H), 5,00 (dt, J=13,6, 6,9 Hz, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,97 (dd, J=11,0, 3,4 Hz, 1H), 3,87-3,79 (m, 4H), 3,07 (s, 6H), 2,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,50-0,81 (m, 16H), 0,77 (t, J=11,9 Hz, 1H); MS: MS m/z 837,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3135 e del Composto 3136



Composto 3135



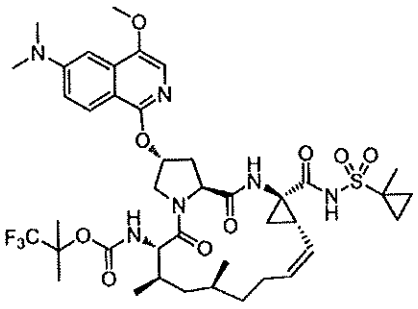
Composto 3136

I Composti 3135 e 3136 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

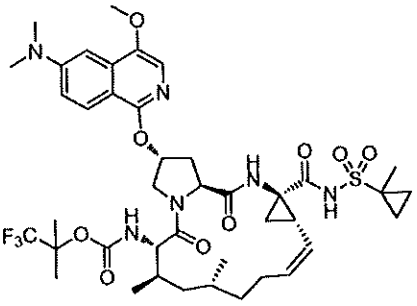
Composto 3135: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 811,6 (M^++1).

Composto 3136: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 7,91 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,73 (s largo, 1H), 5,59-5,48 (m, 1H), 5,05-4,92 (m, 1H), 4,56-4,38 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, 4H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,70 (s largo, 2H), 2,43-2,19 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,54-1,06 (m, 18H), 0,98-0,84 (m, 8H), 0,73 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 811,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3137 e del Composto 3138



Composto 3137



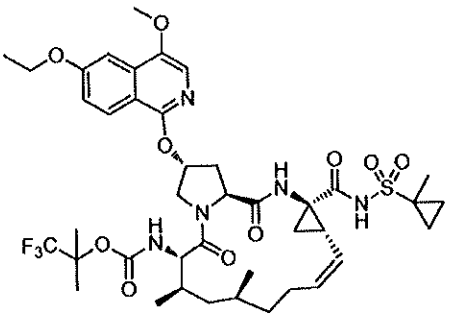
Composto 3138

I Composti 3137 e 3138 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

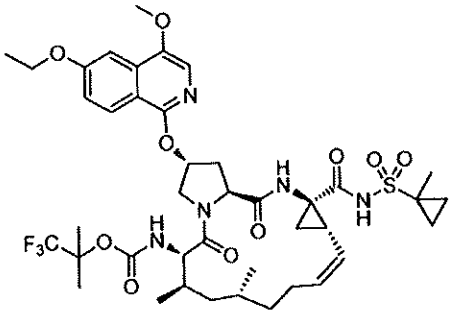
Composto 3137: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 865,6 (M^++1).

Composto 3138: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 7,88 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,11 (dd, J=9,3, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,74 (s largo, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,54-4,40 (m, 2H), 3,98-3,86 (m, 4H), 3,72 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 3,05 (s, 6H), 2,73-2,54 (m, 2H), 2,42-2,21 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,55-1,09 (m, 15H), 0,98-0,84 (m, 8H), 0,75 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 865,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3139 e del Composto 3140



Composto 3139



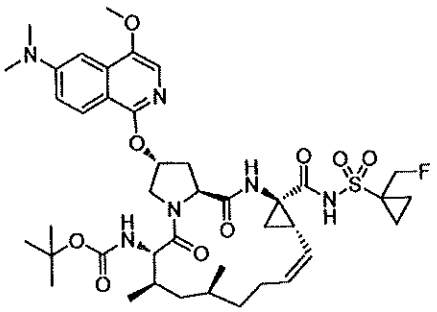
Composto 3140

I Composti 3139 e 3140 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

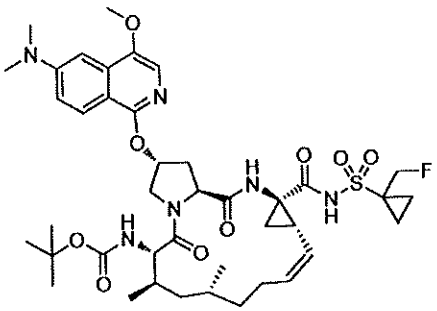
Composto 3139: MS: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS, 14aR,16aS,Z)-2-((6-etossi-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS m/z 866,5 (M^++1).

Composto 3140: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((6-etossi-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,12 (s largo, 1H), 7,98 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (s largo, 1H), 5,57-5,45 (m, 1H), 5,10-4,93 (m, 1H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,19 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,71 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 2H), 1,94-1,08 (m, 22H), 0,98-0,84 (m, 8H), 0,73 (s largo, 1H); MS: MS m/z 866,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3141 e del Composto 3142



Composto 3141



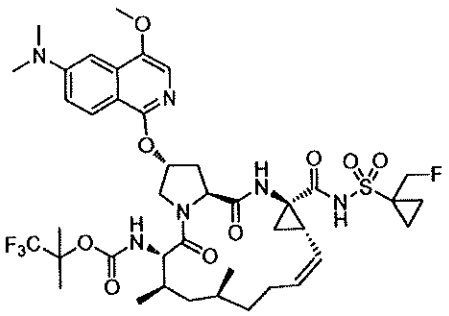
Composto 3142

I Composti 3141 e 3142 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

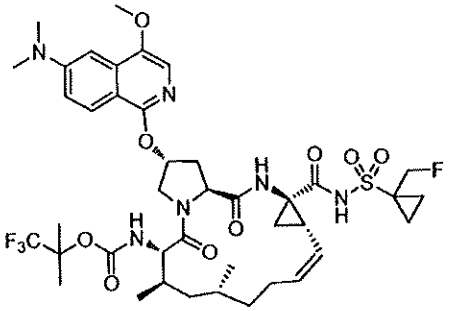
Composto 3141: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 829,6 (M^++1).

Composto 3142: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 7,91 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,71 (s largo, 1H), 5,59-5,45 (m, 1H), 4,99 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,90-4,72 (m, 1H), 4,64-4,36 (m, 3H), 3,96-3,86 (m, 4H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,73-2,54 (m, 2H), 2,37-2,20 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,61-1,04 (m, 18H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 829,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3143 e del Composto 3144



Composto 3143



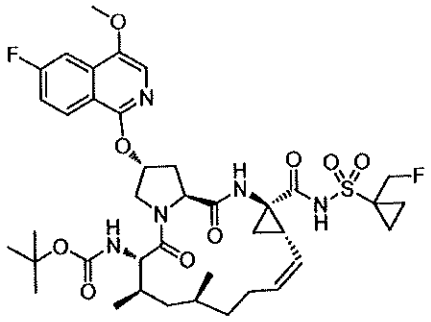
Composto 3144

I Composti 3143 e 3144 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

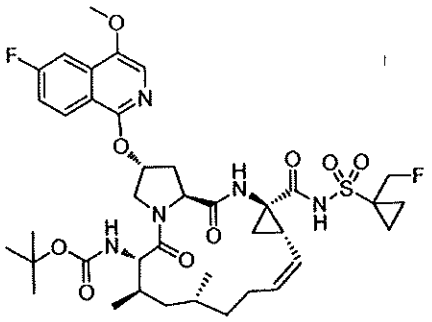
Composto 3143: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 883,6 (M^++1).

Composto 3144: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,88 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,11 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,73 (s largo, 1H), 5,58-5,46 (m, 1H), 4,99 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,90-4,73 (m, 1H), 4,63-4,41 (m, 3H), 3,96-3,86 (m, 4H), 3,73 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,66 (q, J=9,1 Hz, 1H), 2,59 (dd, J=13,6, 6,6 Hz, 1H), 2,40-2,21 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,70 (dd, J=12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,60-1,08 (m, 15H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 883,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3145 e del Composto 3146



Composto 3145



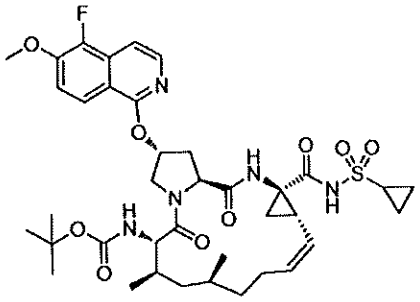
Composto 3146

I Composti 3145 e 3146 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

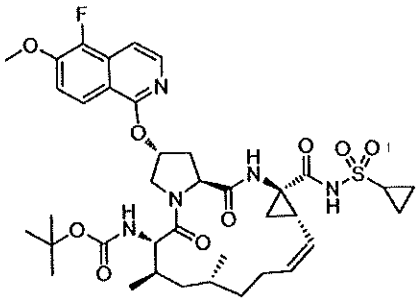
Composto 3145: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-fluoro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 804,4 (M^++1).

Composto 3146: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-fluoro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (s largo, 1H), 9,05 (s largo, 1H), 8,17 (dd, J=9,2,5,8 Hz, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,48 (td, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (s largo, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,59-5,46 (m, 1H), 5,07-4,92 (m, 1H), 4,91-4,71 (m, 1H), 4,68-4,40 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (dd, J=11,7, 3,2 Hz, 1H), 3,68 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 1H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,95-1,64 (m, 3H), 1,62-1,01 (m, 18H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,77-0,65 (m, 1H); MS: MS m/z 804,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3147 e del Composto 3148



Composto 3147



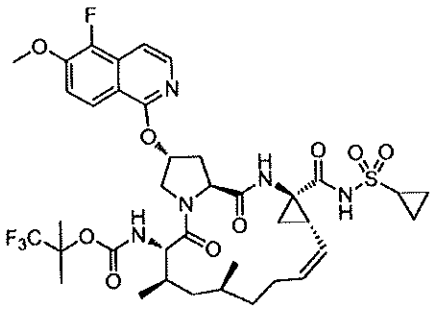
Composto 3148

I Composti 3147 e 3148 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

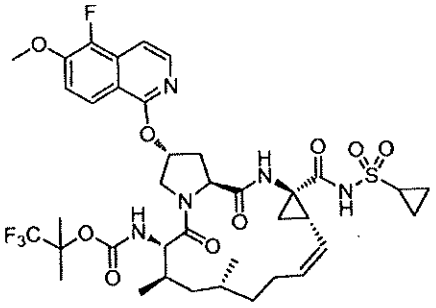
Composto 3147: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 772,5 (M^++1).

Composto 3148: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,49 (t, J=8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,59-5,45 (m, 1H), 5,16-5,00 (m, 1H), 4,61 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,48 (dd, J=9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,68 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 2H), 1,91 (d, J=9,8 Hz, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,69 (s largo, 1H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,47-0,80 (m, 22H), 0,71 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 772,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3149 e del Composto 3150



Composto 3149



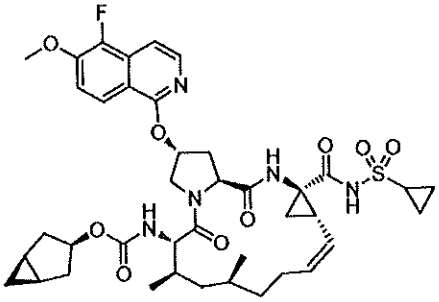
Composto 3150

I Composti 3149 e 3150 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

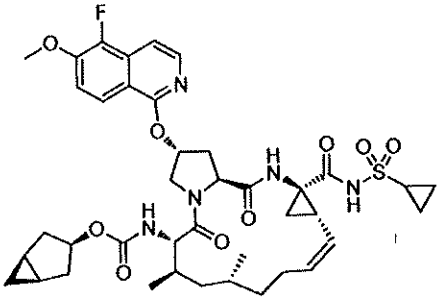
Composto 3149: MS: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S, 3aS, 4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS m/z 826,5 (M^++1).

Composto 3150: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 8,05-7,96 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 5,88 (t, J=3,4 Hz, 1H), 5,59 (td, J=10,2,5,8 Hz, 1H), 5,14 (s largo, 1H), 4,74 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (dd, J=11,7, 3,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,74 (dd, J=14,0, 7,0 Hz, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,50-2,33 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 3H), 1,58 (dd, J=9,6, 5,3 Hz, 1H), 1,53-1,41 (m, 2H), 1,37-1,17 (m, 5H), 1,13-1,04 (m, 2H), 1,04-0,91 (m, 9H), 0,85-0,77 (m, 1H); MS: MS m/z 826,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3151 e del Composto 3152



Composto 3151



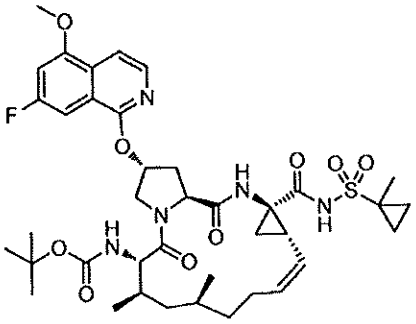
Composto 3152

I Composti 3151 e 3152 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

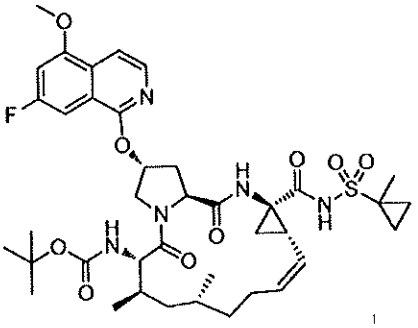
Composto 3151: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 796,5 (M^++1).

Composto 3152: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 8,04-7,95 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 2H), 5,90 (s largo, 1H), 5,56 (td, J=10,1, 6,1 Hz, 1H), 5,18 (s largo, 1H), 4,66-4,58 (m, 3H), 4,51 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 4H), 3,88 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,73 (dd, J=13,7, 7,0 Hz, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,44 (ddd, J=13,7, 10,1,4,3 Hz, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,86 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,78-1,69 (m, 3H), 1,64 (d, J=14,6 Hz, 1H), 1,58 (dd, J=9,5, 5,2 Hz, 1H), 1,52-0,90 (m, 15H), 0,84-0,75 (m, 1H), 0,38-0,29 (m, 1H), 0,26 (q, J=4,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 796,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3153 e del Composto 3154



Composto 3153



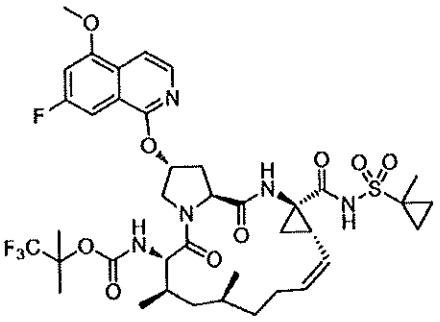
Composto 3154

I Composti 3153 e 3154 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

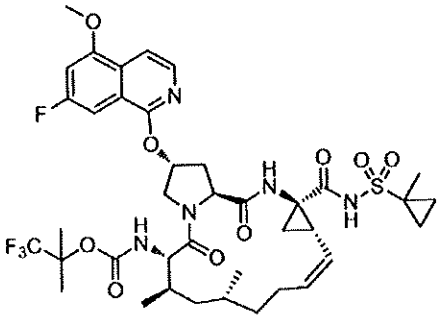
Composto 3153: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 786,6 (M^++1).

Composto 3154: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 8,01 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=9,2, 1,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=11,3, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,58-5,45 (m, 1H), 5,11-4,90 (m, 1H), 4,61 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,49 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,74-2,55 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,97-1,04 (m, 24H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (t, J=12,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 786,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3155 e del Composto 3156



Composto 3155



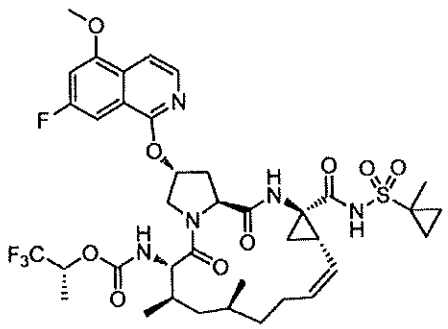
Composto 3156

I Composti 3155 e 3156 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

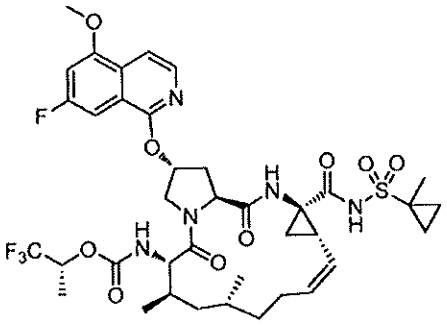
Composto 3155: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 840,7 (M^++1).

Composto 3156:1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 8,02 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,23 (dd, J=11,1, 2,3 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,61-5,45 (m, 1H), 5,10-4,87 (m, 1H), 4,63-4,45 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 2H), 1,95-0,83 (m, 27H), 0,80-0,69 (m, 1H); MS: MS m/z 840,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3157 e del Composto 3158



Composto 3157



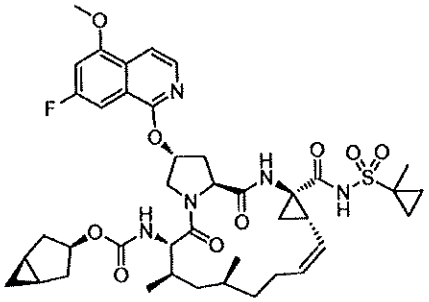
Composto 3158

I Composti 3157 e 3158 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

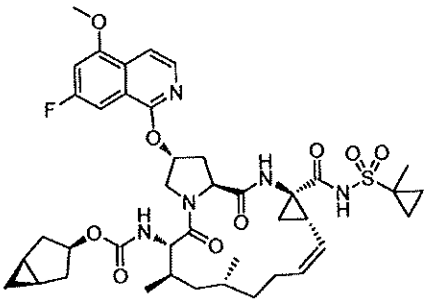
Composto 3157: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 826,6 (M^++1).

Composto 3158: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,01 (s largo, 1H), 9,07 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=9,5, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=11,3, 2,1 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 5,07-4,94 (m, 1H), 4,78 (quin, J=6,9 Hz, 1H), 4,56 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,78 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,66 (s largo, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,49-1,07 (m, 11H), 0,98-0,85 (m, 8H), 0,78 (t, J=11,3 Hz, 1H); MS: MS m/z 826,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3159 e del Composto 3160



Composto 3159



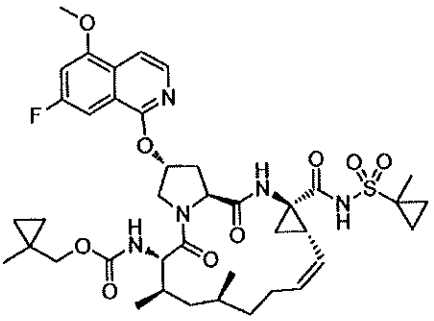
Composto 3160

I Composti 3159 e 3160 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

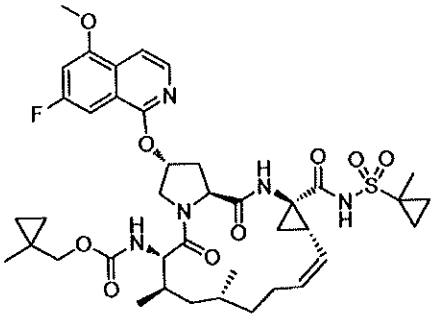
Composto 3159: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 810,7 (M^++1).

Composto 3160: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s largo, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 8,01 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,41 (s largo, 1H), 7,35 (dd, J=9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=11,3, 2,1 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,60-5,43 (m, 1H), 5,06-4,93 (m, 1H), 4,70 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,59-4,40 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,74 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 2,74-2,56 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,01-1,07 (m, 19H), 0,97-0,82 (m, 8H), 0,74 (s largo, 1H), 0,42-0,30 (m, 2H); MS: MS m/z 810,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3161 e del Composto 3162



Composto 3161



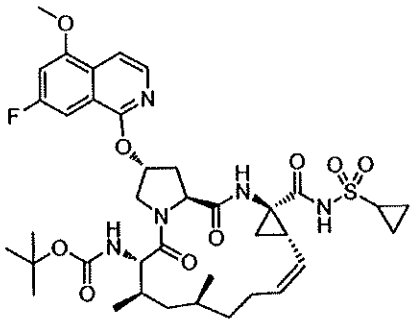
Composto 3162

I Composti 3161 e 3162 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

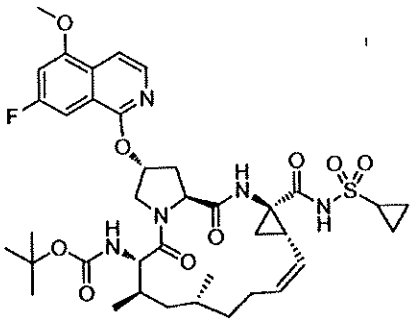
Composto 3161: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 798,7 (M^++1).

Composto 3162: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,00 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=9,5, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=11,3, 2,1 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,62- 5,46 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 1H), 4,5 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,75 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 3,55-3,43 (m, 2H), 2,64 (d, J=15,9 Hz, 2H), 2,36-2,21 (m, 2H), 1,99-0,84 (m, 24H), 0,75 (t, J=11,9 Hz, 1H), 0,35-0,15 (m, 4H); MS: MS m/z 798,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3163 e del Composto 3164



Composto 3163



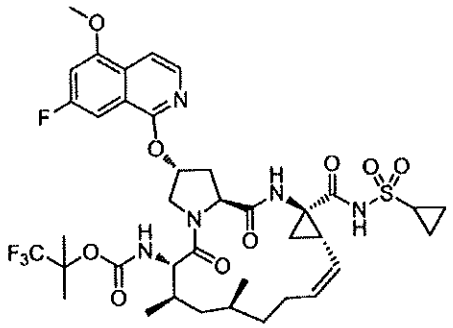
Composto 3164

I Composti 3163 e 3164 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

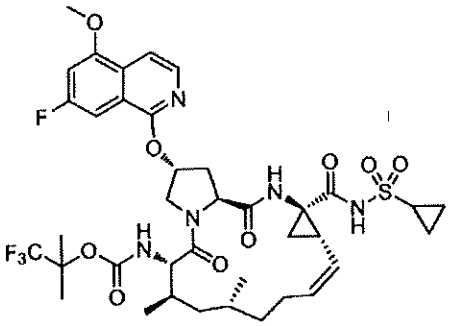
Composto 3163: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 772,7 (M^++1).

Composto 3164: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 8,01 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 5,80 (s largo, 1H), 5,56-5,45 (m, 1H), 5,12- 5,00 (m, 1H), 4,60 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (dd, J=11,1, 2,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,74-2,56 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 2H), 1,96-0,81 (m, 27H), 0,72 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 772,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3165 e del Composto 3166



Composto 3165



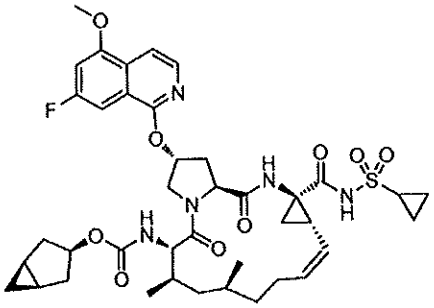
Composto 3166

I Composti 3165 e 3166 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

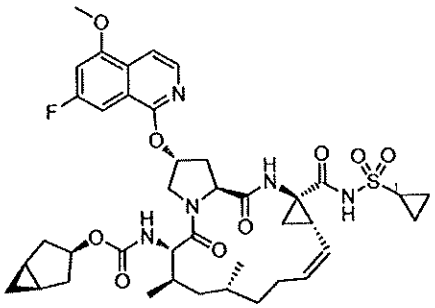
Composto 3165: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 826,6 (M^++1).

Composto 3166:1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,99 (s largo, 1H), 8,02 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=11,3, 2,1 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 5,06 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,61-4,44 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,51-0,96 (m, 13H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 826,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 3167 e del Composto 3168



Composto 3167



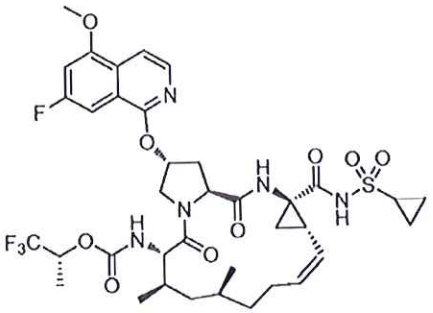
Composto 3168

I Composti 3167 e 3168 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

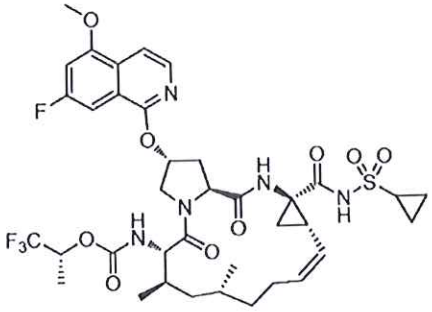
Composto 3167: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 796,5 (M^++1).

Composto 3168: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,91 (s largo, 1H), 8,01 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,24 (dd, J=11,3, 2,1 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 5,07 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,72 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,53 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (dd, J=11,1, 2,9 Hz, 1H), 3,74 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,73-0,96 (m, 14H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,4 Hz, 1H), 0,41-0,32 (m, 2H); MS: MS m/z 796,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3169 e del Composto 3170



Composto 3169



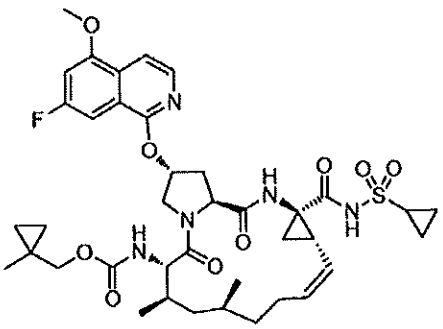
Composto 3170

I Composti 3169 e 3170 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

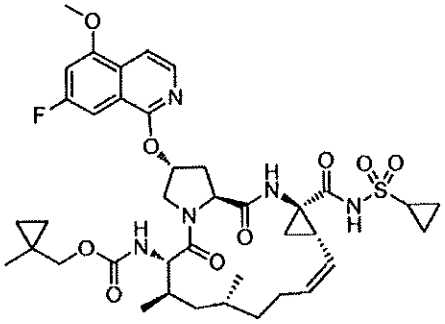
Composto 3169: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 812,5 (M^++1).

Composto 3170: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,12 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=9,5, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=11,1, 2,3 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 5,07 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,81 (dt, J=13,5, 6,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=10,2, 7,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (dd, J=11,1, 2,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=10,5, 7,8 Hz, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,02-1,81 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 2H), 1,23 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,20-0,86 (m, 11H), 0,77 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 812,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3171 e Composto 3172



Composto 3171



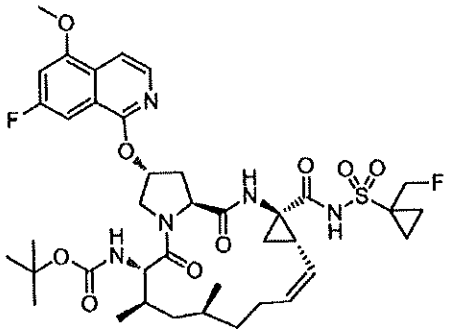
Composto 3172

I Composti 3171 e 3172 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

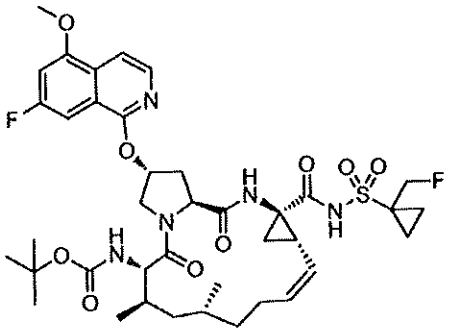
Composto 3171: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 784,5 (M^++1).

Composto 3172: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s largo, 1H), 8,91 (s largo, 1H), 8,00 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=11,3, 2,1 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 4,59 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (dd, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,75 (dd, J=10,4, 8,2 Hz, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,64 (d, J=12,8 Hz, 2H), 2,35-2,23 (m, 2H), 1,99-1,79 (m, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 2H), 1,25-0,88 (m, 14H), 0,75 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,36-0,18 (m, 4H); MS: MS m/z 784,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 3173 e Composto 3174



Composto 3173



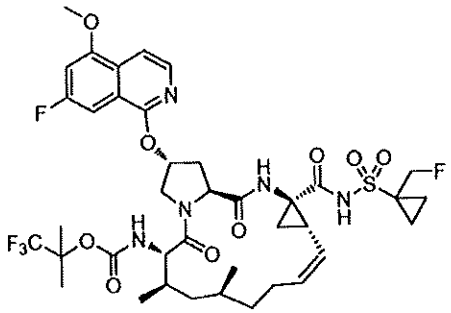
Composto 3174

I Composti 3173 e 3174 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

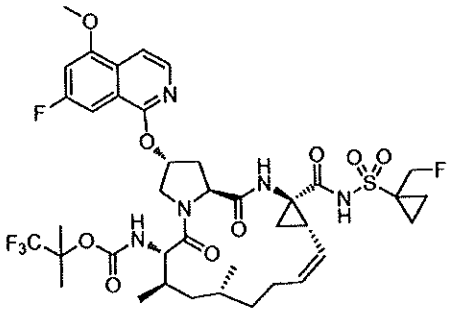
Composto 3173: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 804,4 (M^++1).

Composto 3174: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 8,02 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 5,81 (s largo, 1H), 5,59-5,46 (m, 1H), 5,07-4,95 (m, 1H), 4,91-4,71 (m, 1H), 4,67-4,40 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,91-3,88 (m, J=8,5 Hz, 1H), 3,68 (dd, J=10,4, 8,2 Hz, 1H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,92-1,64 (m, 3H), 1,61-1,04 (m, 18H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 804,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3175 e del Composto 3176



Composto 3175



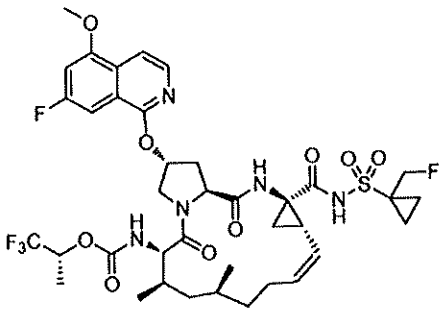
Composto 3176

I Composti 3175 e 3176 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

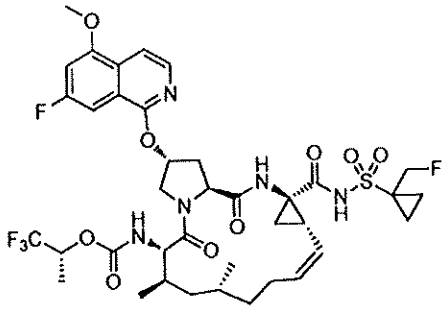
Composto 3175: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 858,4 (M^++1).

Composto 3176:1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=9,2, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=11,3, 2,1 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,57-5,44 (m, 1H), 5,01 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,93-4,72 (m, 1H), 4,64-4,45 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,69 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,60-1,08 (m, 15H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 858,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3177 e del Composto 3178



Composto 3177



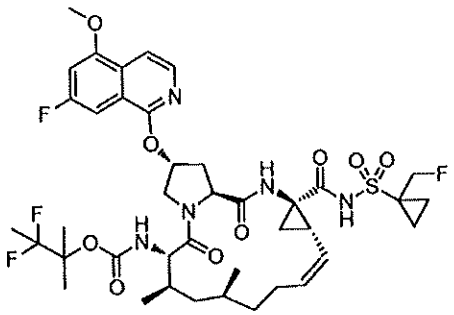
Composto 3178

I Composti 3177 e 3178 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

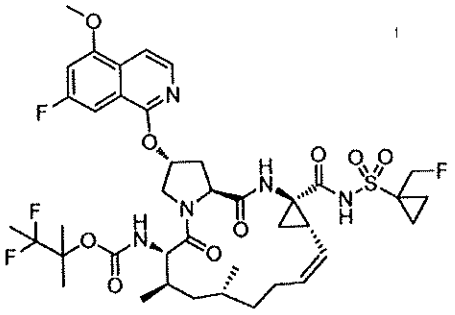
Composto 3177: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 858,4 (M^++1).

Composto 3178: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s largo, 1H), 8,99 (s largo, 1H), 8,13 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=11,1, 2,3 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 5,07-4,97 (m, 1H), 4,91-4,72 (m, 2H), 4,64-4,40 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,79 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,63 (d, J=8,9 Hz, 2H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,59-1,10 (m, 12H), 0,93 (t, J=7,5 Hz, 6H), 0,77 (t, J=11,6 Hz, 1H); MS: MS m/z 858,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3179 e del Composto 3180



Composto 3179



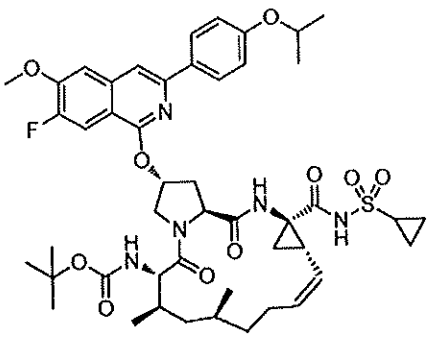
Composto 3180

I Composti 3179 e 3180 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

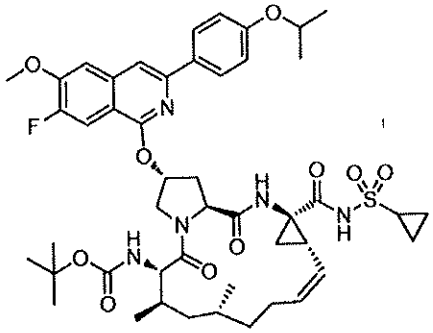
Composto 3179: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 854,4 (M^++1).

Composto 3180: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 7,96 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=11,0, 2,1 Hz, 1H), 5,88 (t, J=3,4 Hz, 1H), 5,56 (td, J=10,2,5,8 Hz, 1H), 5,14 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,88-4,74 (m, 1H), 4,71 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,66-4,51 (m, 2H), 4,04-3,99 (m, 4H), 3,82 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=14,0, 7,3 Hz, 1H), 2,63 (q, J=9,2 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J=14,0, 10,1,4,0 Hz, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 4H), 1,72-1,40 (m, 9H), 1,33-1,10 (m, 6H), 1,03-0,96 (m, 8H), 0,81 (t, J=12,3 Hz, 1H); MS: MS m/z 854,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 3181 e del Composto 3182



Composto 3181



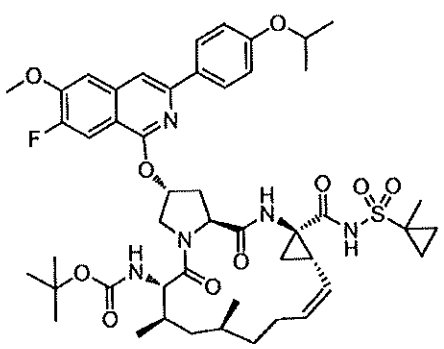
Composto 3182

Composti 3181 e 3182 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

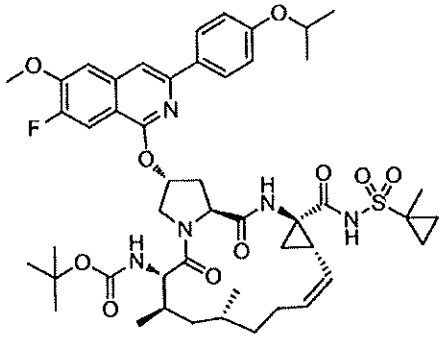
Composto 3181: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 906,8 (M^++1).

Composto 3182: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s largo, 1H), 8,93 (s largo, 1H), 8,10 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,9 Hz, 2H), 5,96 (s largo, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 5,07 (t, J=8,5 Hz, 1H), 4,72 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 4,60 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (dd, J=11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,72 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 2H), 1,98-1,68 (m, 3H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,49-0,84 (m, 28H), 0,75 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 906,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3183 e del Composto 3184



Composto 3183



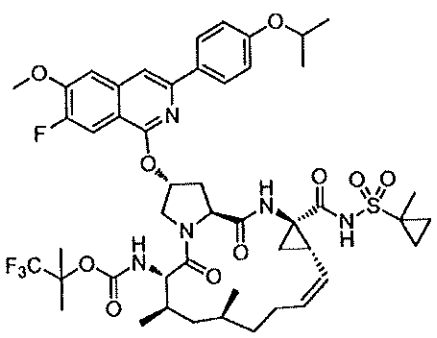
Composto 3184

I Composti 3183 e 3184 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

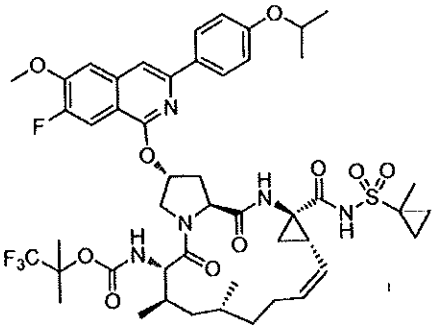
Composto 3183: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 920,8 (M^++1).

Composto 3184: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s largo, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 8,09 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,9 Hz, 2H), 5,97 (s largo, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 5,06-4,94 (m, 1H), 4,72 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J=13,4 Hz, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,96 (dd, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,72 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 1,97-0,84 (m, 36H), 0,75 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 920,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3185 e del Composto 3186



Composto 3185



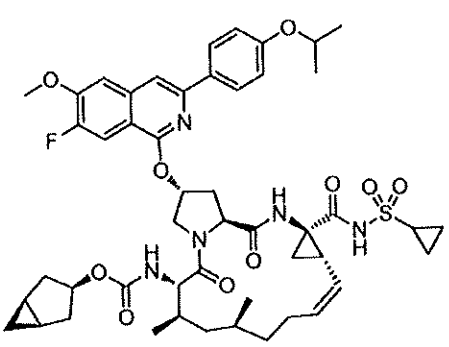
Composto 3186

I Composti 3185 e 3186 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

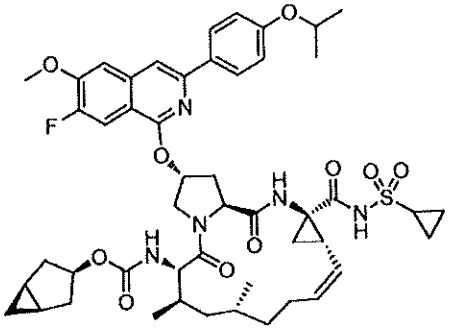
Composto 3185: MS: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS m/z 974,7 (M^++1).

Composto 3186:1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 8,09 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, J=11,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,9 Hz, 2H), 5,98 (s largo, 1H), 5,54 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,00 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,73 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,97 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,74-2,63 (m, 2H), 2,41-2,27 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,50-1,09 (m, 28H), 0,99-0,85 (m, 8H), 0,78 (t, J=12,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 974,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3187 e del Composto 3188



Composto 3187



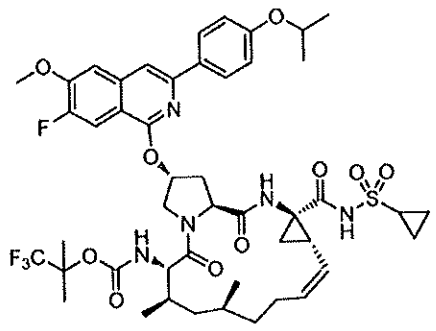
Composto 3188

I Composti 3187 e 3188 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

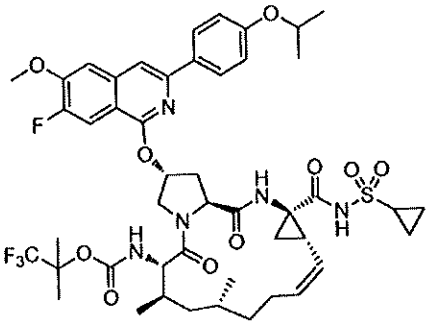
Composto 3187: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 930,7 (M^++1).

Composto 3188: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, J=11,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,9 Hz, 2H), 5,94 (s largo, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 5,08 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,84 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,72 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=10,1, 7,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 2H), 2,42-2,22 (m, 2H), 2,06-1,79 (m, 4H), 1,75-0,86 (m, 26H), 0,76 (t, J=12,4 Hz, 1H), 0,47-0,34 (m, 2H); MS: MS m/z 930,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 3189 e del Composto 3190



Composto 3189



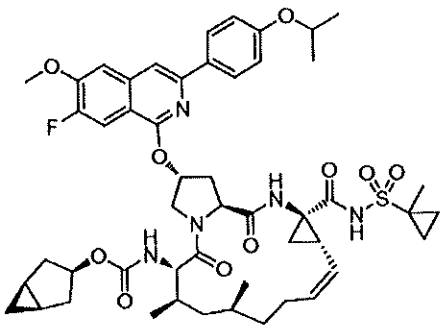
Composto 3190

I Composti 3189 e 3190 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

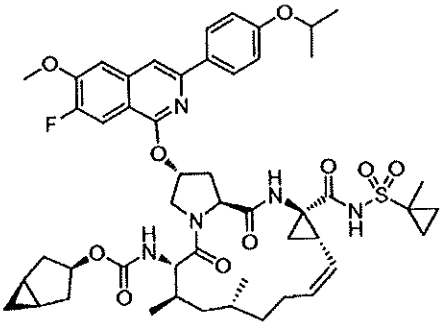
Composto 3189: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 960,8 (M^++1).

Composto 3190: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,71 (d, J=11,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,9 Hz, 2H), 5,96 (s largo, 1H), 5,59-5,48 (m, 1H), 5,08 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,73 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 4,59-4,44 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J=10,7, 7,6 Hz, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,44-2,24 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,51-0,97 (m, 19H), 0,95 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,77 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 960,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 3191 e del Composto 3192



Composto 3191



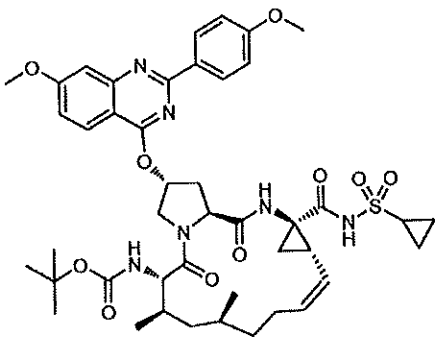
Composto 3192

I Composti 3191 e 3192 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

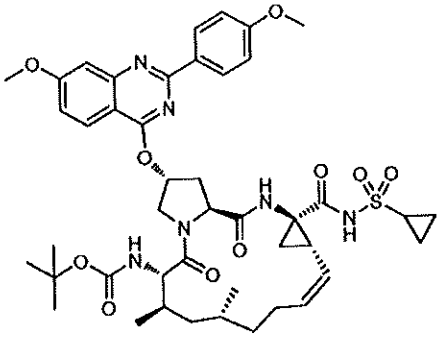
Composto 3191: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 944,8 (M^++1).

Composto 3192: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, J=11,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,9 Hz, 2H), 5,96 (s largo, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 5,00 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,82 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,72 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 4,60-4,44 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,04-1,80 (m, 4H), 1,75-1,11 (m, 22H), 1,01-0,85 (m, 8H), 0,77(1, J=12,1 Hz, 1H), 0,46-0,33 (m, 2H); MS: MS m/z 944,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5001 e del Composto 5002



Composto 5001



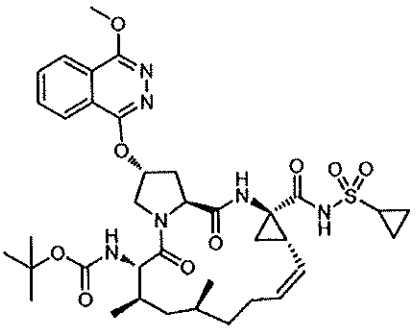
Composto 5002

Il Composto 5001 ed il Composto 5002 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

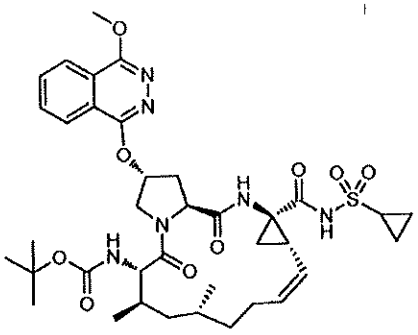
Composto 5001: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(4-metossifenil)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 861,4 (M^++1).

Composto 5002: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(4-metossifenil)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,22 (s largo, 1H), 8,95 (s largo, 1H), 8,50 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,98 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 3H), 6,04 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,09 (s largo, 1H), 4,67 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,74-3,66 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,70-2,65 (s largo, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,29 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,82 (d, J=5,5 Hz, 1H), 1,72 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 2H), 1,42-1,32 (m, 4H), 1,14-0,73 (m, 20 h); MS: MS m/z 861,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5003 e del Composto 5004



Composto 5003



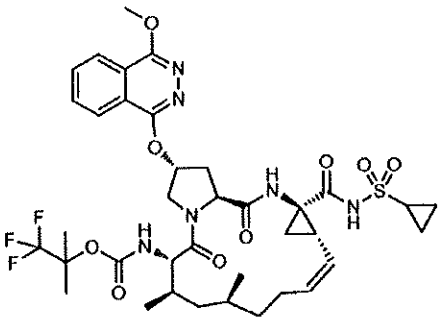
Composto 5004

Il Composto 5003 ed il Composto 5004 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

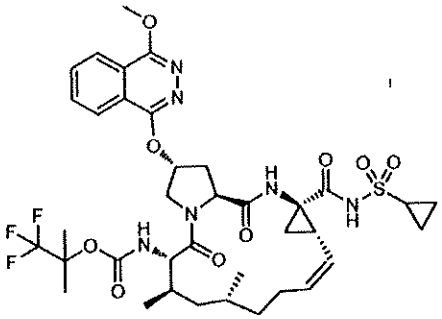
Composto 5003: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 755,34 (M^++1).

Composto 5004: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,21 (s largo, 1H), 9,02 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,02-7,87 (m, 2H), 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,04 (s largo, 1H), 4,69 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,57-4,43 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,89 (dd, J=11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,67 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,91 (d, J=7,9 Hz, 1H), 2,68 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,71 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,55 (s largo, 1H), 1,42 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 1H), 1,13-0,73 (m, 21H); MS: MS m/z 755,34 (M^++1).

Preparazione del Composto 5005 e del Composto 5006



Composto 5005



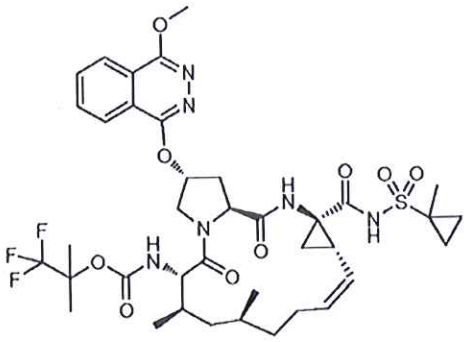
Composto 5006

Il Composto 5005 ed il Composto 5006 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

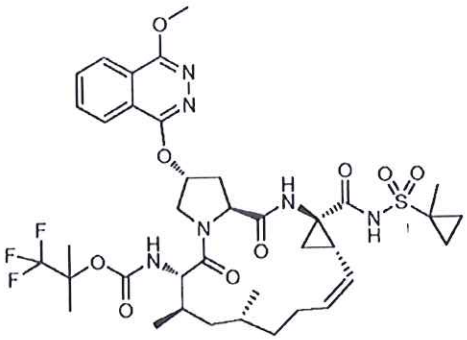
Composto 5005: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 809,3 (M^++1).

Composto 5006: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,21 (s largo, 1H), 9,05 (s largo, 1H), 8,13 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,07-7,93 (m, 3H), 7,81 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,54 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,62 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,67 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,66 (d, J=10,4 Hz, 2H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,57 (s largo, 1H), 1,48-1,32 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,14 (s largo, 3H), 1,05-0,85 (m, 11H), 0,75 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 809,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5007 e Composto 5008



Composto 5007



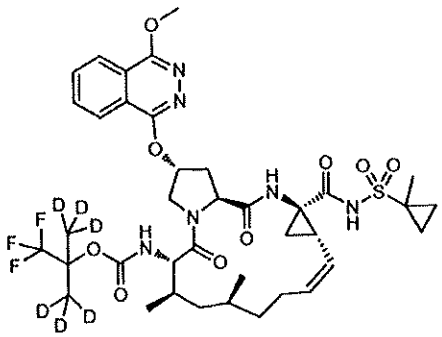
Composto 5008

Il Composto 5007 ed il Composto 5008 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

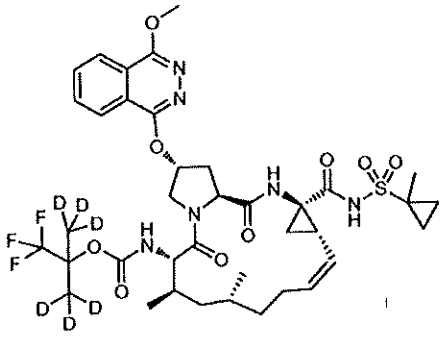
Composto 5007: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 823,3 (M^++1).

Composto 5008: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,17 (s largo, 1H), 8,14 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,82 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,63 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,55 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,67 (dd, J=10,5, 7,8 Hz, 1H), 2,67 (s largo, 2H), 2,35 (ddd, J=14,0, 10,4, 4,0 Hz, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,50 (d, J=14,3 Hz, 1H), 1,41-1,17 (m, 11H), 0,98-0,76 (m, 12H); MS: MS m/z 823,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5009 e del Composto 5010



Composto 5009



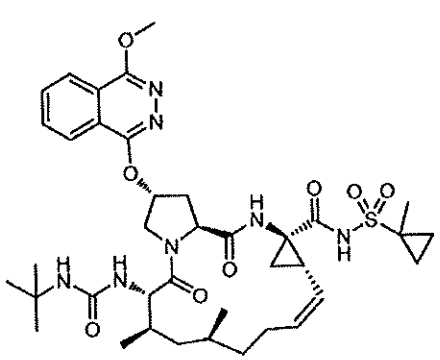
Composto 5010

Il Composto 5009 ed il Composto 5010 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

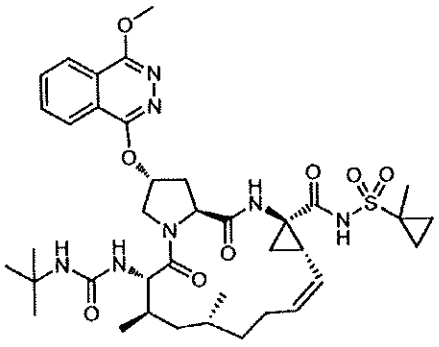
Composto 5009: MS: MS m/z 829,6 (M^++1).

Composto 5010: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,18 (s largo, 1H), 8,14 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,82 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,63 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,55 (t, J=8,2 Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,67 (dd, J=10,7, 7,6 Hz, 1H), 2,67 (s largo, 2H), 2,35 (ddd, J=14,0, 10,2,4,1 Hz, 2H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,52 (s largo, 1H), 1,41 (s, 5H), 1,34 (d, J=12,2 Hz, 2H), 1,31-1,21 (m, 1H), 1,16 (s largo, 2H), 0,98-0,83 (m, 8H), 0,76 (t, J=12,2 Hz, 2H); MS: MS m/z 829,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 5011 e del Composto 5012



Composto 5011



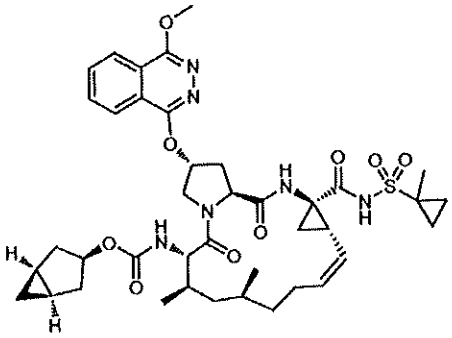
Composto 5012

Il Composto 5011 ed il Composto 5012 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

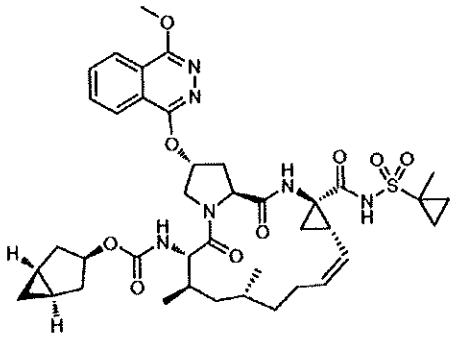
Composto 5011: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Composto 5012: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,08 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 8,15-8,04 (m, 2H), 7,98 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 5,92 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,99 (s largo, 1H), 4,67 (s largo, 1H), 4,46 (s largo, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,80 (t, J=9,5 Hz, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,41-2,26 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,72 (s largo, 1H), 1,69-1,50 (m, 3H), 1,40 (s largo, 5H), 1,35 (s largo, 1H), 1,27 (s largo, 1H), 1,24-1,08 (m, 1H), 0,98-0,85 (m, 16H), 0,81 (s largo, 1H), 0,74 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5013 e del Composto 5014



Composto 5013



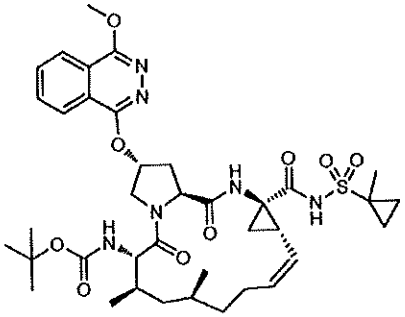
Composto 5014

Il Composto 5013 ed il Composto 5014 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

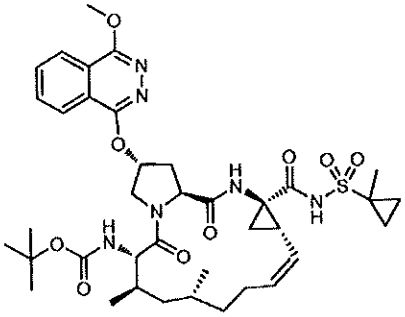
Composto 5013: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 793,6 (M^++1).

Composto 5014: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,14 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,08-7,92 (m, 3H), 7,38 (s largo, 1H), 5,86 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,51 (s largo, 2H), 4,43 (t, J=6,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 2,67 (d, J=15,0 Hz, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,99-1,77 (m, 4H), 1,74-1,59 (m, 3H), 1,52 (d, J=14,3 Hz, 2H), 1,41 (s largo, 5H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 1H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 4H), 0,87 (d, J=6,4 Hz, 4H), 0,74 (s largo, 1H), 0,36-0,24 (m, 2H); MS: MS m/z 793,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 5015 e del Composto 5016



Composto 5015



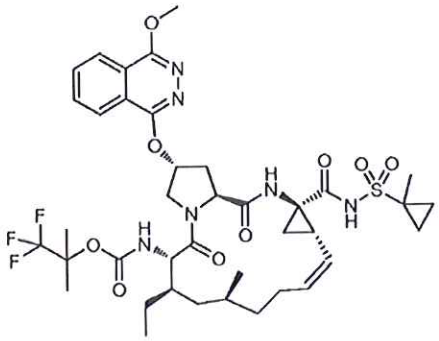
Composto 5016

Il Composto 5015 ed il Composto 5016 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

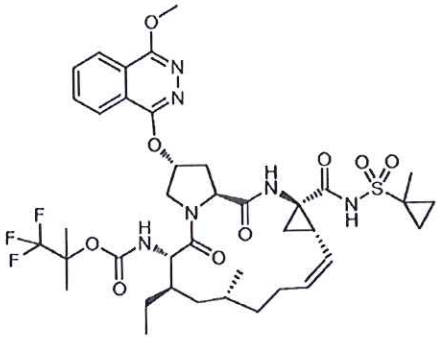
Composto 5015: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 769,4 (M^++1).

Composto 5016: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,07 (s largo, 1H), 9,12 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,00 (s largo, 1H), 4,68 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,51 (s largo, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,67 (dd, J=10,4, 8,2 Hz, 1H), 2,65 (s largo, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,80 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,70 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,50 (s largo, 1H), 1,41 (s largo, 5H), 1,35-1,15 (m, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,97-0,81 (m, 8H), 0,73 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 769,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5017 e del Composto 5018



Composto 5017



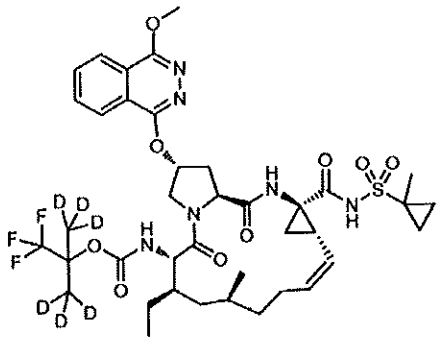
Composto 5018

Il Composto 5017 ed il Composto 5018 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

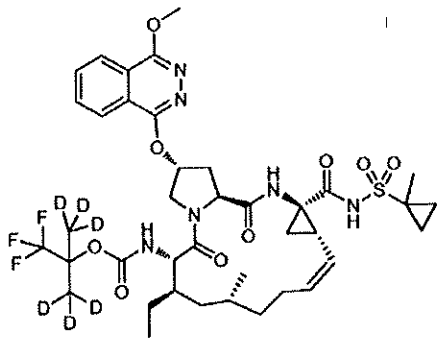
Composto 5017: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 837,3 (M^++1).

Composto 5018: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13a,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,17 (s largo, 1H), 8,14 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,06-7,94 (m, 3H), 7,87 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,87 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,63 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,60-4,48 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,86 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,41-2,25 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,63 (s largo, 1H), 1,58-1,40 (m, 8H), 1,36 (d, J=13,1 Hz, 2H), 1,29 (s, 4H), 1,18 (s largo, 1H), 1,02 (t, J=11,9 Hz, 1H), 0,96-0,86 (m, 8H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 837,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5019 e del Composto 5020



Composto 5019



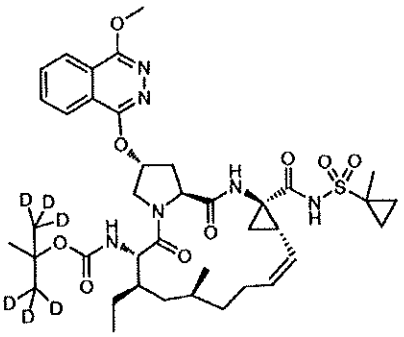
Composto 5020

Il Composto 5019 ed il Composto 5020 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

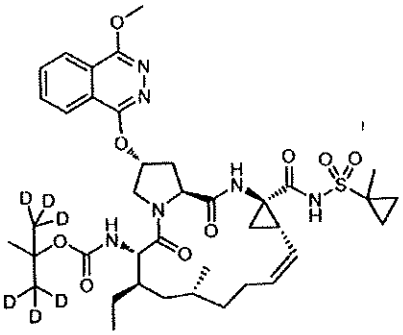
Composto 5019: MS: MS m/z 843,5 (M^++1).

Composto 5020: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,17 (s largo, 1H), 8,14 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,06-7,93 (m, 3H), 7,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,87 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,63 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,55 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,17-4,07 (m, 3H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 2,67 (d, J=18,3 Hz, 2H), 2,41-2,24 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,62 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 2H), 1,46 (s largo, 2H), 1,42 (s largo, 5H), 1,35 (s largo, 1H), 1,32-1,22 (m, 1H), 1,18 (s largo, 1H), 1,08-0,98 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,4 Hz, 5H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 843,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5021 e Composto 5022



Composto 5021



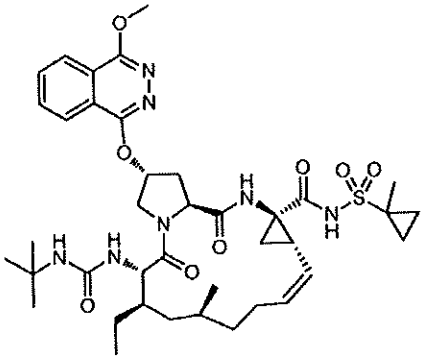
Composto 5022

Il Composto 5021 ed il Composto 5022 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

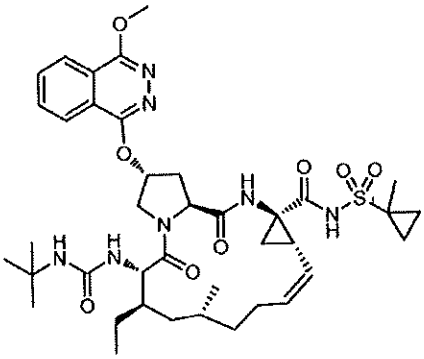
Composto 5021: MS: MS m/z 789,5 (M^++1).

Composto 5022: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,07 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,18 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,70 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,12 (s, 4H), 4,01-3,82 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,66 (s largo, 2H), 2,41-2,25 (m, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,61-1,10 (m, 11H), 1,01-0,73 (m, 12H); MS: MS m/z 789,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5023 e del Composto 5024



Composto 5023



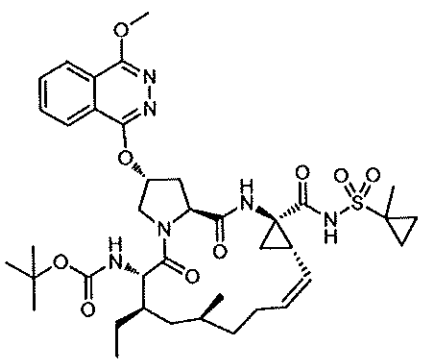
Composto 5024

Il Composto 5023 ed il Composto 5024 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

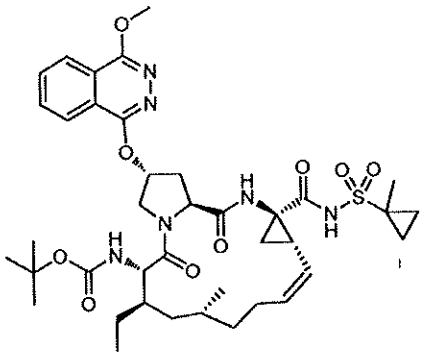
Composto 5023: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 782,5 (M^++1).

Composto 5024: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,07 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 5,93 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,99 (s largo, 1H), 4,70 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,48 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,01 (t, J=9,9 Hz, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,74 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,55-1,18 (m, 13H), 1,06-0,86 (m, 14H), 0,78 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 782,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5025 e del Composto 5026



Composto 5025



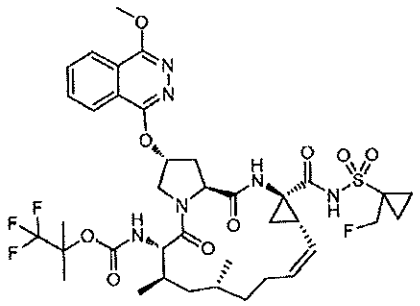
Composto 5026

Il Composto 5025 ed il Composto 5026 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5025: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 783,5 (M^++1).

Composto 5026: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,07 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,01-7,89 (m, 2H), 7,19 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,86 (s largo, 1H), 5,54 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,71 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,52 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,98-3,84 (m, 2H), 2,69 (s largo, 2H), 2,41-2,26 (m, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,62-1,15 (m, 14H), 1,02-0,86 (m, 17H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 783,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5027

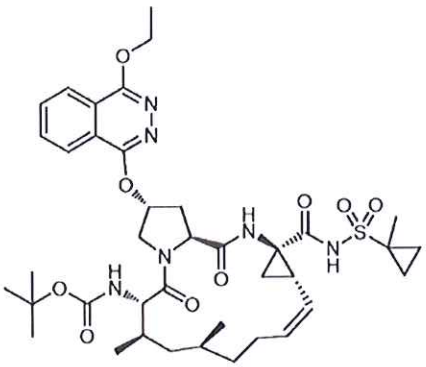


Composto 5027

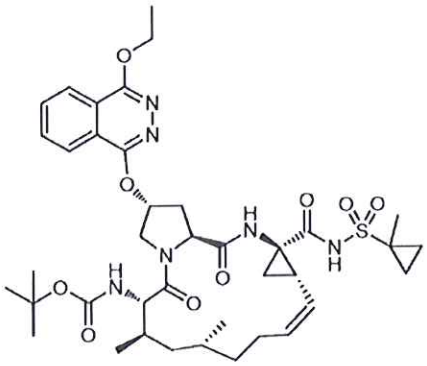
Il Composto 5027 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5027: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,30 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,14 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,06-7,93 (m, 3H), 7,83 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,88-4,76 (m, 1H), 4,67-4,52 (m, 3H), 4,16-4,09 (m, 3H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 3,18 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,54 (s largo, 3H), 1,41 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 1H), 1,31-1,21 (m, 5H), 1,16 (s largo, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,80-0,72 (m, 1H); MS: MS m/z 841,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 5028 e del Composto 5029



Composto 5028



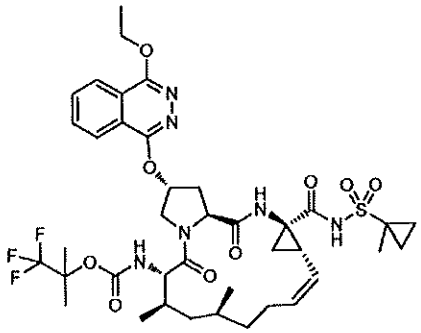
Composto 5029

Il Composto 5028 ed il Composto 5029 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

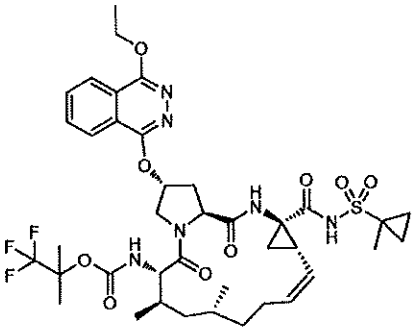
Composto 5028: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 783,4 (M^++1).

Composto 5029: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,07 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,61-4,47 (m, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,67 (s largo, 2H), 2,40-2,21 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,69 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,52-1,09 (m, 12H), 1,03 (s, 9H), 0,93-0,88 (m, 8H), 0,74 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 783,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5030 e del Composto 5031



Composto 5030



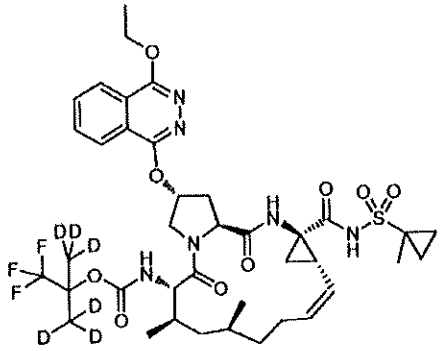
Composto 5031

Il Composto 5030 ed il Composto 5031 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

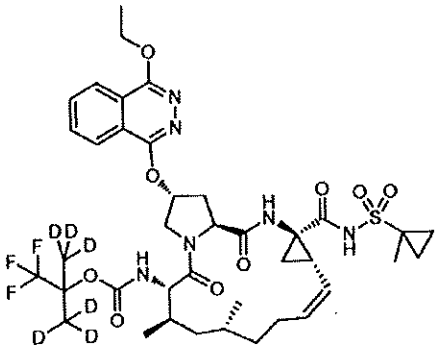
Composto 5030: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 837,3 (M^++1).

Composto 5031: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,17 (s largo, 1H), 8,13 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,06-7,92 (m, 3H), 7,82 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 3H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,8, 7,8 Hz, 1H), 2,67 (s largo, 2H), 2,35 (ddd, J=13,9, 10,4, 4,1 Hz, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,52 (s largo, 1H), 1,47 (t, J=7,0 Hz, 4H), 1,41 (s largo, 4H), 1,35-1,15 (m, 7H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 4H), 0,76 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 837,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5032 e del Composto 5033



Composto 5032



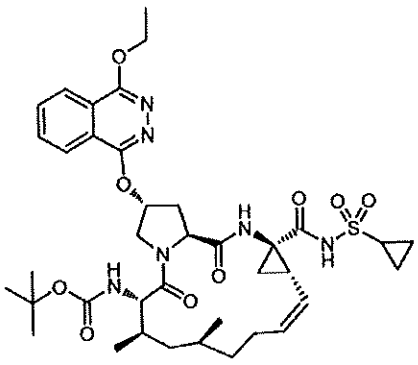
Composto 5033

Il Composto 5032 ed il Composto 5033 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

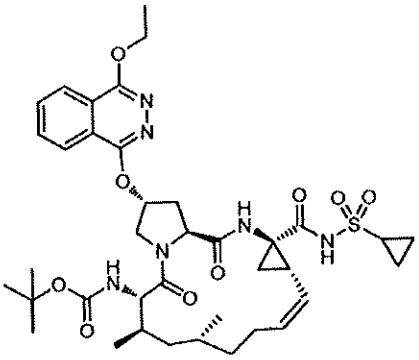
Composto 5032: MS: MS m/z 843,5 (M^++1).

Composto 5033: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,17 (s largo, 1H), 8,13 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,06-7,92 (m, 3H), 7,82 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,54 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,64 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,59-4,47 (m, 3H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,68 (s largo, 2H), 2,41-2,28 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,63 (s largo, 1H), 1,53 (s largo, 1H), 1,47 (t, J=7,0 Hz, 4H), 1,42 (s, 4H), 1,37-11,14 (m, 4H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 4H), 0,76 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 843,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5034 e del Composto 5035



Composto 5034



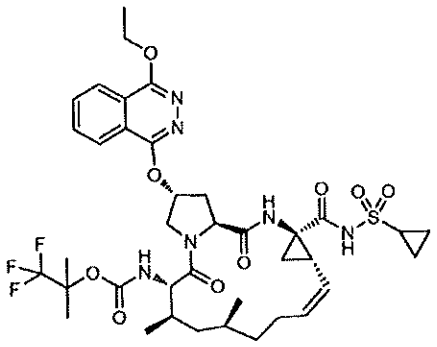
Composto 5035

Il Composto 5034 ed il Composto 5035 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

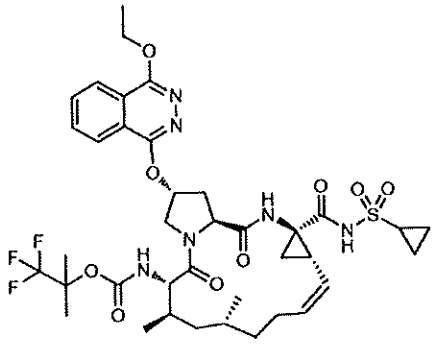
Composto 5034: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 769,4 (M^++1).

Composto 5035: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,21 (s largo, 1H), 9,02 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,98 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,16 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,69 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,61-4,52 (m, 2H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 2,91 (d, J=6,4 Hz, 1H), 2,68 (s largo, 2H), 2,42-2,23 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,72 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,55 (s largo, 1H), 1,49-1,39 (m, 4H), 1,36 (s largo, 1H), 1,13 (s largo, 2H), 1,05 (s, 10H), 1,00 (s largo, 1H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 4H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,73 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 769,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5036 e del Composto 5037



Composto 5036



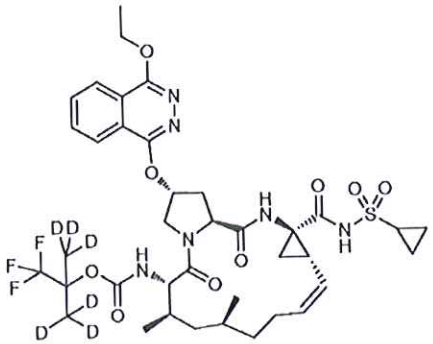
Composto 5037

Il Composto 5036 ed il Composto 5037 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

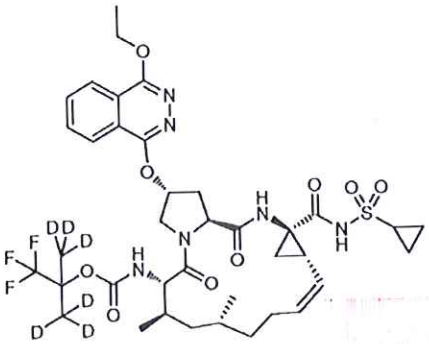
Composto 5036: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 823,3 (M^++1).

Composto 5037: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,20 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 8,06-7,90 (m, 3H), 7,81 (s largo, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,66-4,45 (m, 4H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 2,91 (s largo, 1H), 2,67 (s largo, 2H), 2,34 (dd, J=14,5, 10,5 Hz, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,59 (d, J=19,2 Hz, 2H), 1,46-1,36 (m, 4H), 1,28 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,20-1,13 (s largo, 3H), 1,03-0,85 (m, 12H), 0,74 (s largo, 1H); MS: MS m/z 823,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5038 e del Composto 5039



Composto 5038



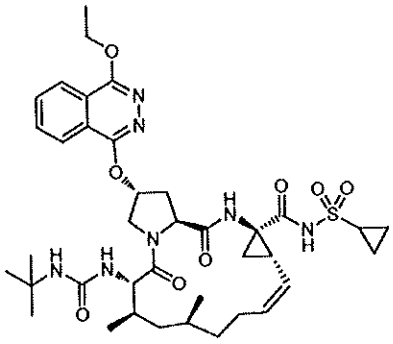
Composto 5039

Il Composto 5038 ed il Composto 5037 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

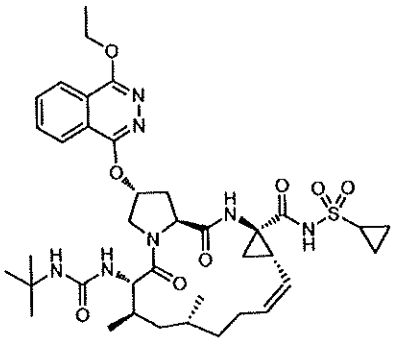
Composto 5038: MS: MS m/z 829,5 (M^++1).

Composto 5039: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,20 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,13 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,07-7,92 (m, 3H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,67-4,44 (m, 4H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,8, 7,8 Hz, 1H), 2,91 (d, J=5,8 Hz, 1H), 2,67 (s largo, 2H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,56 (s largo, 1H), 1,47 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,42 (s largo, 1H), 1,35 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,18-0,99 (m, 5H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 829,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5040 e del Composto 5041



Composto 5040



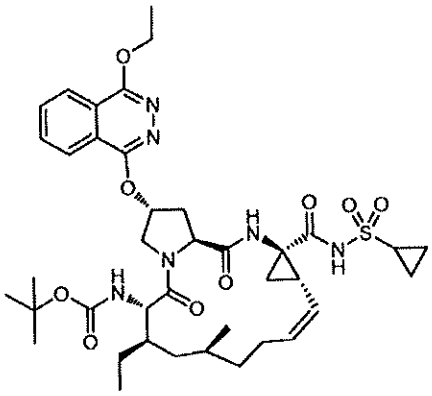
Composto 5041

Il Composto 5040 ed il Composto 5041 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

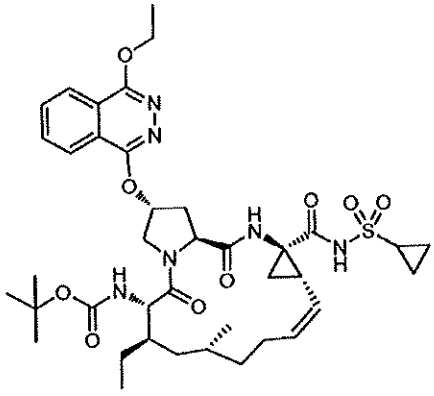
Composto 5040: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Composto 5041: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,21 (s largo, 1H), 8,98 (s largo, 1H), 8,11 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 5,92 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,05 (s largo, 1H), 4,68 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,56 (dtt, J=10,5, 7,0, 3,5 Hz, 2H), 4,49-4,39 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 2,91 (d, J=6,4 Hz, 1H), 2,69 (d, J=10,4 Hz, 2H), 2,39-2,23 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,71 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,63 (dd, J=18,6, 6,4 Hz, 2H), 1,54 (s largo, 1H), 1,47 (t, J=7,0 Hz, 4H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,14 (s largo, 2H), 1,08 (s largo, 2H), 0,98-0,93 (m, 12H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5042 e del Composto 5043



Composto 5042



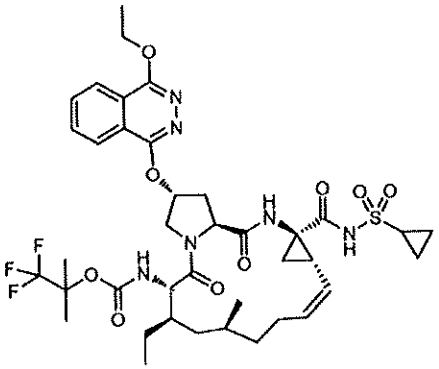
Composto 5043

Il Composto 5042 ed il Composto 5043 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

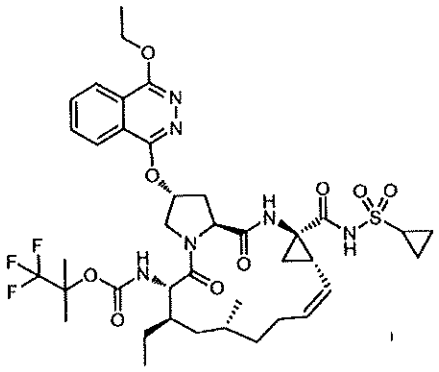
Composto 5042: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 783,4 (M^++1).

Composto 5043: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,21 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,93 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,69 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,61-4,44 (m, 3H), 3,94-3,81 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,40-2,22 (m, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,61-1,30 (m, 11H), 1,25-0,87 (m, 17H), 0,77-0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 783,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5044 e del Composto 5045



Composto 5044



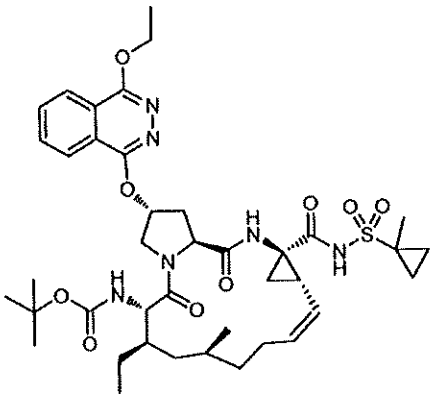
Composto 5045

Il Composto 5044 ed il Composto 5045 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

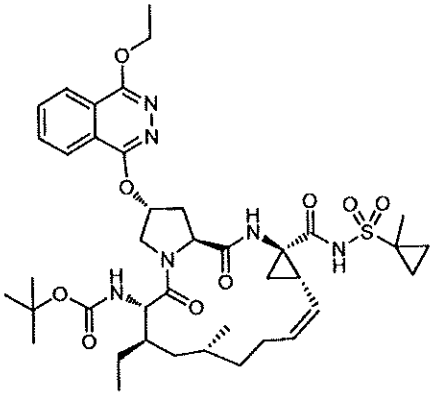
Composto 5044: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 837,3 (M^++1).

Composto 5045: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,20 (s, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,13 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,04-7,93 (m, 3H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,06 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,66-4,46 (m, 4H), 3,99-3,81 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,40-2,22 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,62-1,31 (m, 13H), 1,18-1,12 (m, 3H), 1,05-0,91 (m, 9H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 837,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5046 e del Composto 5047



Composto 5046



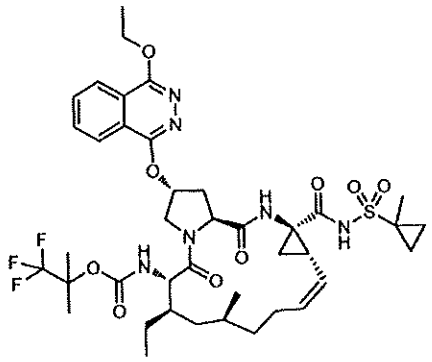
Composto 5047

Il Composto 5046 ed il Composto 5047 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

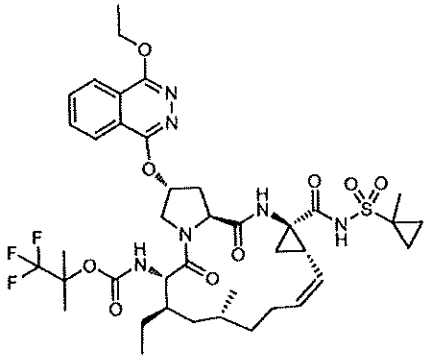
Composto 5046: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 797,4 (M^++1).

Composto 5047: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,13 (s largo, 1H), 8,11 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,07-7,88 (m, 3H), 7,18 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,70 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,62-4,48 (m, 3H), 3,99-3,83 (m, 2H), 2,68 (s largo, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,61 (s largo, 1H), 1,56-1,39 (m, 10H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,26 (d, J=6,7 Hz, 2H), 1,16 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,07-0,96 (m, 10H), 0,95-0,85 (m, 5H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 797,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5048 e del Composto 5049



Composto 5048



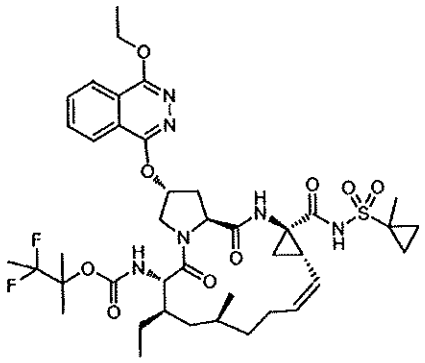
Composto 5049

Il Composto 5048 ed il Composto 5049 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

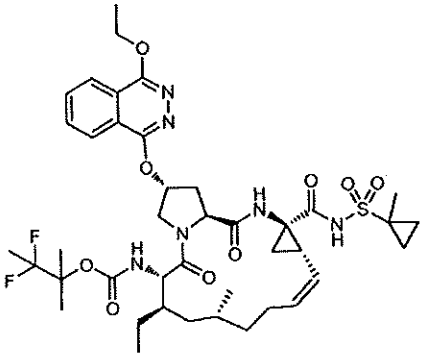
Composto 5048: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 851,4 (M^++1).

Composto 5049: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,17 (s largo, 1H), 8,13 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,04-7,93 (m, 3H), 7,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,86 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,68-4,50 (m, 4H), 4,01-3,79 (m, 2H), 2,69 (s largo, 2H), 2,41-2,24 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,63 (s largo, 1H), 1,57-1,40 (m, 11H), 1,36 (d, J=15,6 Hz, 2H), 1,30 (s, 4H), 1,17 (s largo, 1H), 1,02 (t, J=13,1 Hz, 1H), 0,96-0,84 (m, 8H), 0,73 (t, J=7,3 Hz, 3H); MS: MS m/z 851,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5050 e del Composto 5051



Composto 5050



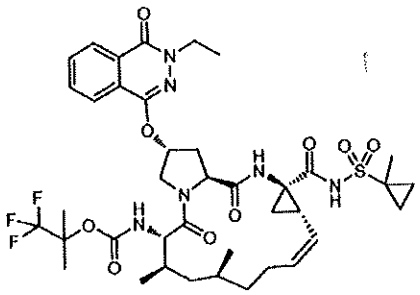
Composto 5051

Il Composto 5050 ed il Composto 5051 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

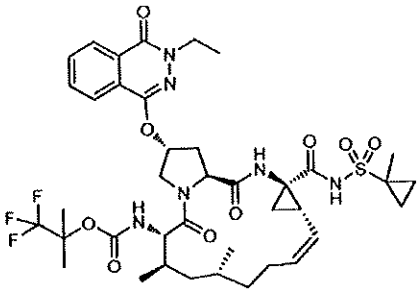
Composto 5050: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 847,4 (M^++1).

Composto 5051: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,13 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,06-7,92 (m, 3H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,86 (s largo, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 4,98 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,68-4,49 (m, 4H), 3,99-3,81 (m, 2H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,41-2,26 (m, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,62 (d, J=7,0 Hz, 1H), 1,60-1,39 (m, 15H), 1,39-1,28 (m, 2H), 1,20 (s, 4H), 1,03 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,96-0,87 (m, 5H), 0,84 (s, 3H), 0,74 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 847,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5052 e del Composto 5053



Composto 5052



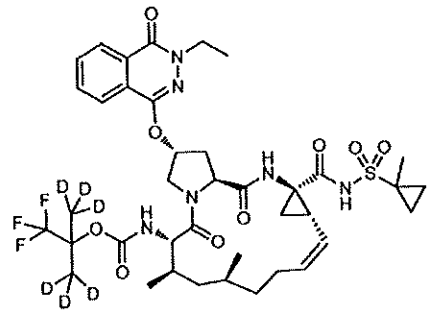
Composto 5053

Il Composto 5052 ed il Composto 5053 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

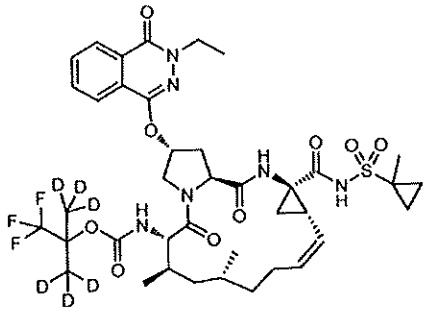
Composto 5052: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 837,3 (M^++1).

Composto 5053: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,02 (s largo, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 7,96-7,87 (m, 3H), 7,79 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,49 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,67 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,56-4,43 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 4,01 (dq, J=13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,62 (dd, J=13,6, 6,3 Hz, 2H), 2,35-2,23 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,47 (s largo, 1H), 1,39 (s, 5H), 1,36-1,29 (m, 7H), 1,27-1,17 (m, 1H), 1,15 (s largo, 1H), 0,95-0,82 (m, 11H), 0,73 (t, J=11,9 Hz, 1H); MS: MS m/z 837,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5054 e del Composto 5055



Composto 5054



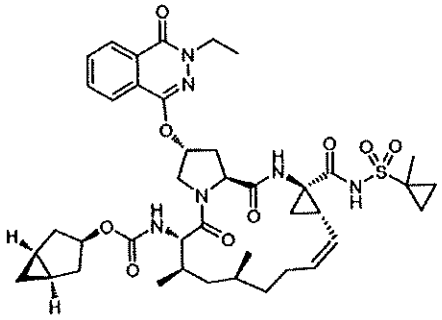
Composto 5055

Il Composto 5054 ed il Composto 5055 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

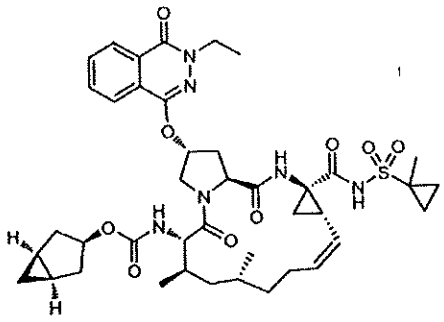
Composto 5054: MS: MS m/z 843,5 (M^++1).

Composto 5055: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,04 (s largo, 1H), 9,17 (s largo, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 7,95-7,86 (m, 3H), 7,83 (d, J=6,7 Hz, 1H), 5,54 (s largo, 2H), 4,99 (s largo, 1H), 4,67 (s largo, 1H), 4,51 (s largo, 1H), 4,16 (dd, J=13,4, 6,7 Hz, 1H), 4,03 (dd, J=13,0, 6,9 Hz, 1H), 3,95-3,82 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,65 (s largo, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,92-1,84 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,40-1,17 (m, 13H), 1,00-0,83 (m, 7H), 0,75 (s largo, 1H); MS: MS m/z 843,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5056 e del Composto 5057



Composto 5056



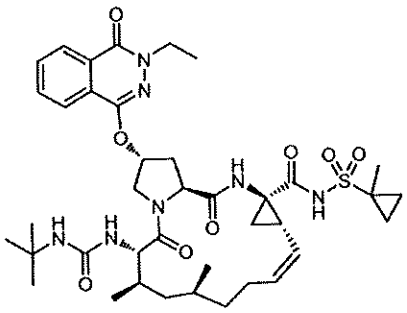
Composto 5057

Il Composto 5056 ed il Composto 5057 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

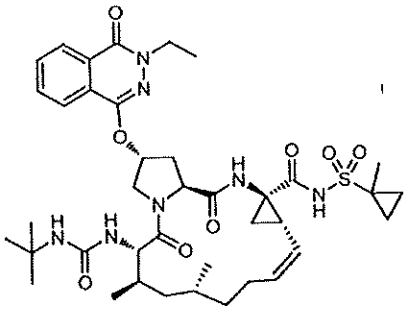
Composto 5056: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS, 14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 807,4 (M^++1).

Composto 5057: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS, 14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,04 (s largo, 1H), 8,84 (s largo, 1H), 8,33-8,21 (m, 1H), 7,97-7,85 (m, 3H), 7,34 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,47 (s largo, 1H), 5,12 (s largo, 1H), 4,60 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,51-4,38 (m, 2H), 4,13-3,99 (m, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 3H), 1,80 (d, J=4,9 Hz, 1H), 1,64 (dd, J=8,5, 5,8 Hz, 2H), 1,53 (d, J=14,6 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,35-1,28 (m, 5H), 1,23 (s largo, 1H), 1,21-1,10 (m, 3H), 1,05-0,98 (m, 1H), 0,91 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,85 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,77-0,66 (m, 2H), 0,32-0,21 (m, 2H); MS: MS m/z 807,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5058 e del Composto 5059



Composto 5058



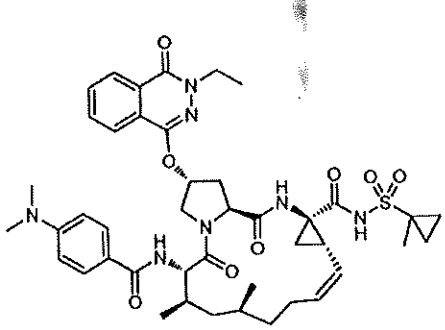
Composto 5059

Il Composto 5058 ed il Composto 5059 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

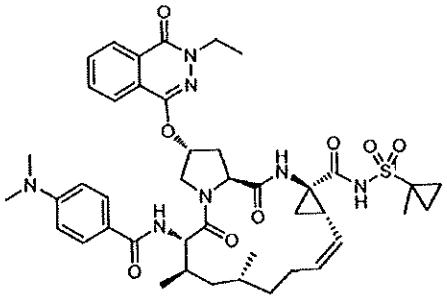
Composto 5058: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 782,4 (M^++1).

Composto 5059: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,04 (s largo, 1H), 8,84 (s largo, 1H), 8,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 5,88 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,46 (s largo, 1H), 4,70 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,42 (s largo, 1H), 4,18-4,00 (m, 2H), 3,95-3,77 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,65 (d, J=14,0 Hz, 2H), 1,55 (s largo, 1H), 1,45-1,15 (m, 13H), 0,97-0,71 (m, 19H); MS: MS m/z 782,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5060 e del Composto 5061



Composto 5060



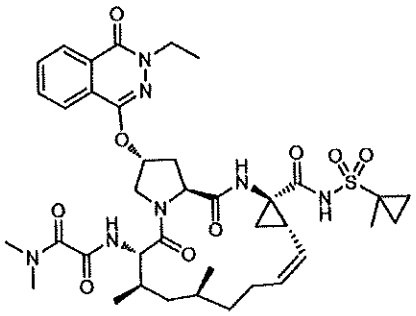
Composto 5061

Il Composto 5060 ed il Composto 5061 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

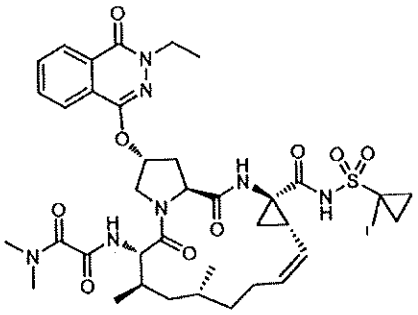
Composto 5060: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 830,4 (M^++1).

Composto 5061: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,07 (s largo, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 8,27 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,51 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,58 (d, J=9,2 Hz, 2H), 5,58 (s largo, 2H), 5,00 (s largo, 1H), 4,91 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,45 (s largo, 1H), 4,24-4,02 (m, 3H), 3,98-3,88 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,75 (s largo, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,12 (d, J=5,8 Hz, 1H), 2,00 (s largo, 1H), 1,73 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,48 (s largo, 3H), 1,42 (s largo, 4H), 1,34 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,28 (s largo, 1H), 1,19 (s largo, 1H), 1,00-0,86 (m, 8H), 0,83 (d, J=11,0 Hz, 1H); MS: MS m/z 830,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5062 e del Composto 5063



Composto 5062



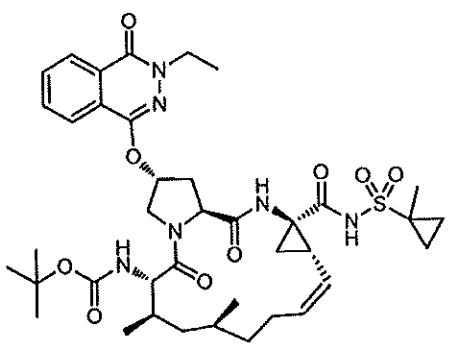
Composto 5063

Il Composto 5062 ed il Composto 5063 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

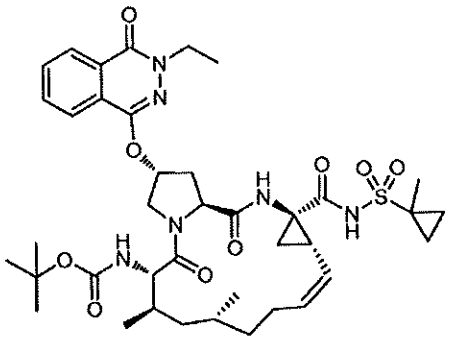
Composto 5062: N1-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide. MS: MS m/z 782,3 (M^++1).

Composto 5063: N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,07 (s largo, 1H), 8,95 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,26 (dd, J=6,1. 3,1 Hz, 1H), 7,97-7,83 (m, 3H), 5,57 (s largo, 1H), 5,46 (s largo, 1H), 5,17 (s largo, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,42 (t, J=8,5 Hz, 1H), 4,15-4,03 (m, 4H), 4,00 (d, J=8,5 Hz, 2H), 2,78-2,71 (m, 3H), 2,66-2,58 (m, 4H), 2,35-2,21 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,54 (s largo, 1H), 1,42-1,31 (m, 9H), 1,23 (s largo, 2H), 0,91 (d, J=7,6 Hz, 3H), 0,98-0,86 (m, 3H), 0,75 (d, J=10,7 Hz, 3H); MS: MS m/z 782,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5064 e del Composto 5065



Composto 5064



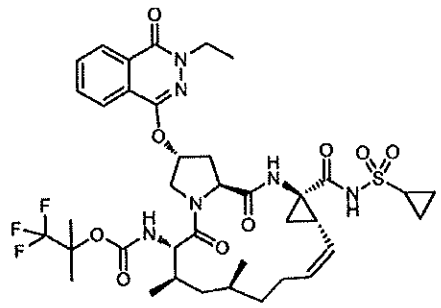
Composto 5065

Il Composto 5064 ed il Composto 5065 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

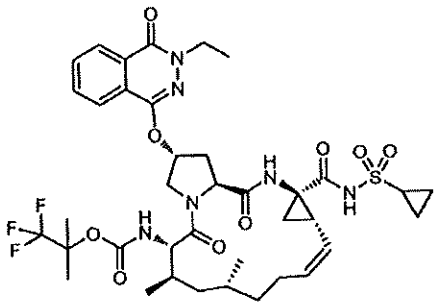
Composto 5064: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 783,4 (M^++1).

Composto 5065: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato.^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,94-7,82 (m, 3H), 7,19 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,60-5,48 (m, 2H), 4,97 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,76 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,51 (dd, J=10,4, 6,7 Hz, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 4,09-3,96 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 2,75-2,59 (m, 2H), 2,40-2,21 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,55-1,38 (m, 6H), 1,38-1,24 (m, 5H), 1,18-1,06 (m, 2H), 1,04 (s, 8H), 0,96-0,85 (m, 8H), 0,74 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 783,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5066 e del Composto 5067



Composto 5066



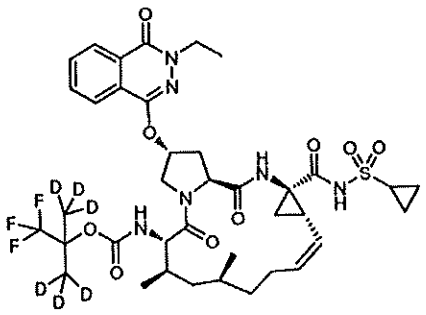
Composto 5067

Il Composto 5066 ed il Composto 5067 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

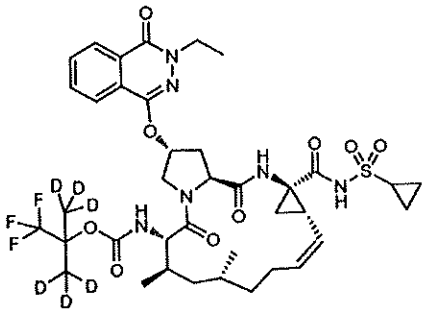
Composto 5066: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 823,3 (M^++1).

Composto 5067: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,19 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 7,94-7,78 (m, 4H), 5,54 (s largo, 2H), 5,05 (s largo, 1H), 4,68 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=9,9, 7,2 Hz, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,87 (dd, J=11,4, 2,9 Hz, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,91 (d, J=7,6 Hz, 1H), 2,65 (dd, J=13,0, 6,6 Hz, 2H), 2,38-2,17 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 2H), 1,69 (dd, J=12,5, 6,7 Hz, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,56 (s largo, 1H), 1,48-1,28 (m, 8H), 1,21-1,13 (m, 3H), 1,04-0,85 (m, 11H), 0,75 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 823,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5068 e del Composto 5069



Composto 5068



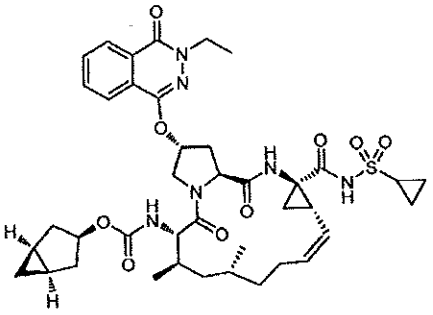
Composto 5069

Il Composto 5068 ed il Composto 5069 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5068: MS: MS m/z 829,5 (M^++1).

Composto 5069: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,19 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,84 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,54 (s largo, 2H), 5,06 (s largo, 1H), 4,68 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=9,9, 7,2 Hz, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,87 (dd, J=11,4, 2,9 Hz, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,91 (d, J=4,9 Hz, 1H), 2,64 (dd, J=13,0, 6,3 Hz, 2H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,55 (s largo, 1H), 1,47-1,29 (m, 5H), 1,13 (s largo, 3H), 1,04-0,86 (m, 8H), 0,75 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 829,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5070

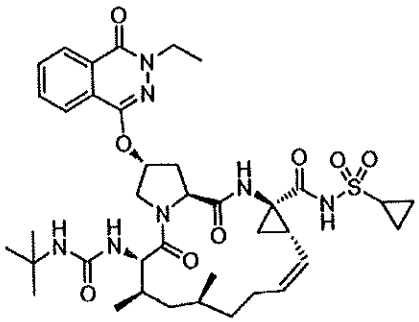


Composto 5070

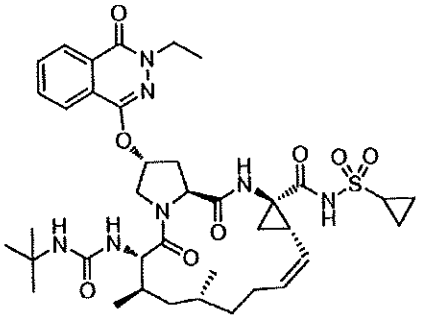
Il Composto 5070 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5070: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34-8,21 (m, 1H), 7,99-7,81 (m, 3H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,43 (s largo, 1H), 4,58 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,51-4,39 (m, 2H), 4,15-4,04 (m, 2H), 3,87 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,78-3,67 (m, 1H), 2,79 (s largo, 1H), 2,57 (d, J=9,5 Hz, 1H), 2,35-2,14 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 3H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,67 (dt, J=14,1, 5,8 Hz, 2H), 1,54-1,41 (m, 4H), 1,33 (t, J=7,2 Hz, 5H), 1,24-1,13 (m, 3H), 1,07-0,68 (m, 12H), 0,33-0,22 (m, 2H); MS: MS m/z 793,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5071 e del Composto 5072



Composto 5071



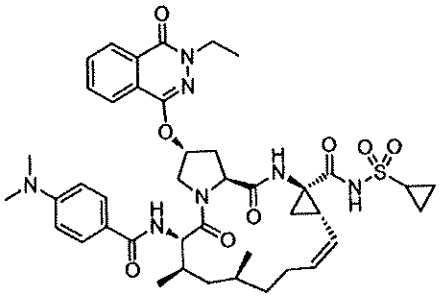
Composto 5072

Composto 5071 ed il Composto 5072 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

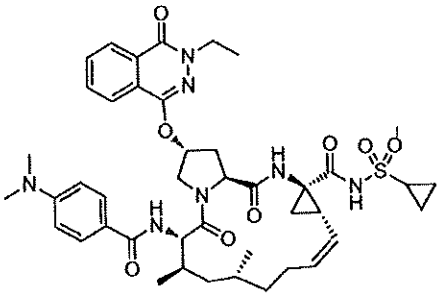
Composto 5071: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Composto 5072: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,70 (s largo, 1H), 8,24 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,98-7,75 (m, 3H), 5,90 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,57-5,51 (m, 2H), 5,48-5,37 (m, 1H), 5,26 (s largo, 1H), 4,69 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,40 (dd, J=9,8, 7,0 Hz, 1H), 4,18-3,99 (m, 2H), 3,93-3,77 (m, 2H), 2,82 (s largo, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,34-2,15 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 2H), 1,54 (dd, J=8,1,4,4 Hz, 1H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 4H), 1,25-1,13 (m, 1H), 1,01-0,85 (m, 18H), 0,70 (t, J=11,3 Hz, 1H); MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5073 e del Composto 5074



Composto 5073



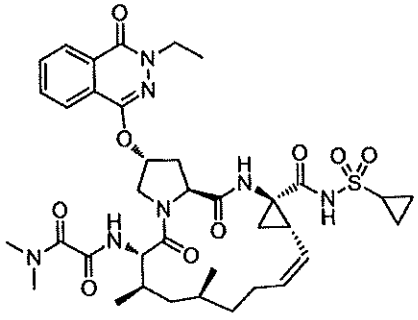
Composto 5074

Il Composto 5073 ed il Composto 5074 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

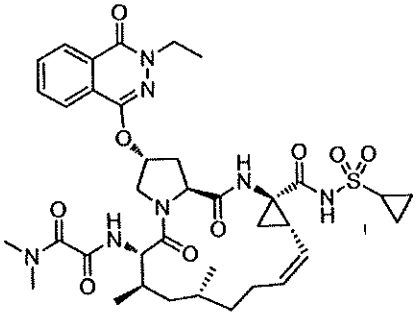
Composto 5073: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 816,4 (M^++1).

Composto 5074: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,21 (s largo, 1H), 8,92 (s largo, 1H), 8,34-8,19 (m, 2H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,52 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,58 (d, J=9,2 Hz, 2H), 5,65-5,46 (m, 2H), 5,08 (s largo, 1H), 4,88 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,42 (t, J=8,2 Hz, 1H), 4,24-4,02 (m, 3H), 3,96-3,86 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,90 (s, 1H), 2,65 (s largo, 2H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,11 (d, J=6,4 Hz, 1H), 2,01 (s largo, 1H), 1,76 (d, J=9,8 Hz, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 2H), 1,41 (s largo, 1H), 1,34 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,20 (s largo, 1H), 1,08 (d, J=7,3 Hz, 2H), 0,95 (t, J=7,3 Hz, 8H), 0,80 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 816,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5075 e del Composto 5076



Composto 5075



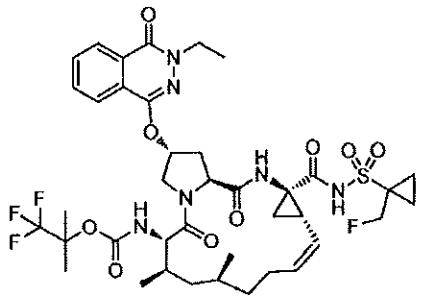
Composto 5076

Il Composto 5075 ed il Composto 5076 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5075: N1-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide. MS: MS m/z 768,3 (M^++1).

Composto 5076: N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide. MS: MS m/z 768,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5077

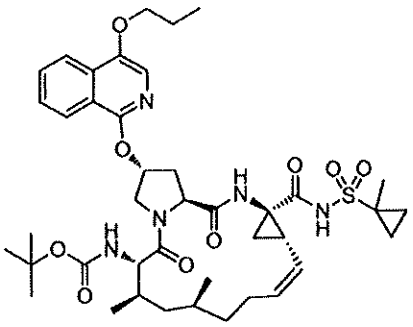


Composto 5077

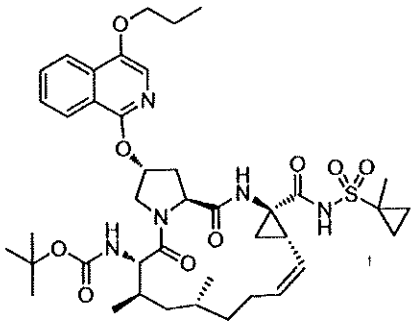
Il Composto 5077 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5077: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-14a-((((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (s, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 8,27 (dd, J=6.1. 2,7 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,84 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,64-5,46 (m, 2H), 4,99 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,61 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,66 (d, J=14,0 Hz, 1H), 1,55 (d, J=11,0 Hz, 4H), 1,42 (s largo, 1H), 1,39-1,30 (m, 7H), 1,30-1,14 (m, 4H), 0,99-0,85 (m, 9H), 0,82-0,71 (m, 1H); MS: MS m/z 855,33 (M^++1).

Preparazione del Composto 5078 e del Composto 5079



Composto 5078



Composto 5079

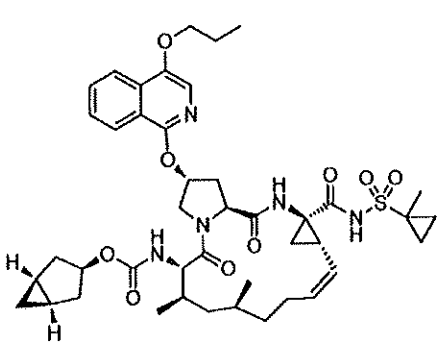
Il Composto 5078 ed il Composto 5079 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5078: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 796,4 (M^++1).

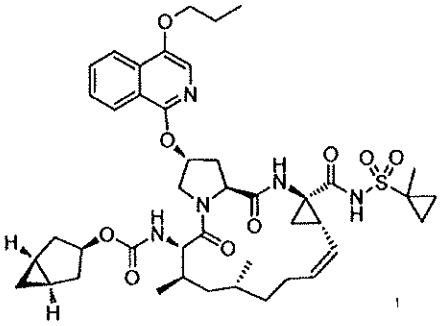
Composto 5079: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,79 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 4,97 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,61 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=10,1, 7,0 Hz, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,72 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,61 (dd, J=13,9, 6,3 Hz, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,96-1,78 (m,

4H), 1,69 (dd, J=12,7, 6,9 Hz, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,51 (dd, J=9,0, 5,0 Hz, 1H), 1,48-1,21 (m, 7H), 1,18-1,02 (m, 13H), 0,95-0,85 (m, 8H), 0,74 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 796,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5080 e del Composto 5081



Composto 5080



Composto 5081

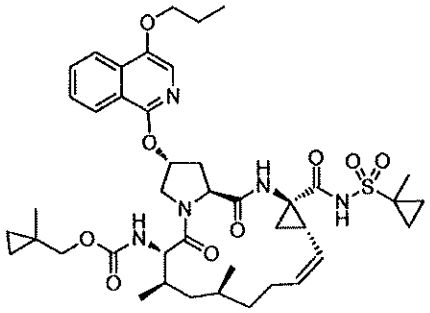
Il Composto 5080 ed il Composto 5081 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5080: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 820,4 (M^++1).

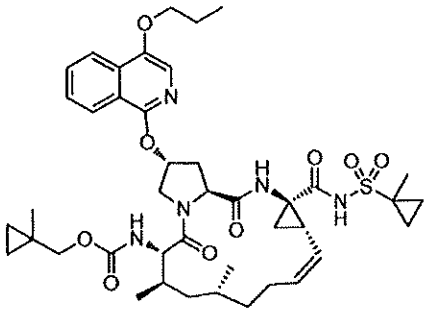
Composto 5081: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,07 (s largo, 1H), 8,09 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,40 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,59 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,48 (d, J=5,2 Hz, 2H), 4,12 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,94 (dd, J=12,1, 4,1 Hz, 1H), 3,81-3,61 (m, 1H),

2,77-2,68 (m, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,35-2,19 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 5H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 3H), 1,51 (s largo, 2H), 1,41 (s, 5H), 1,37-1,16 (m, 3H), 1,15-1,06 (m, 5H), 0,96-0,85 (m, 8H), 0,74 (t, J=12,4 Hz, 1H), 0,37-0,29 (m, 2H); MS: MS m/z 820,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5082 e del Composto 5083



Composto 5082



Composto 5083

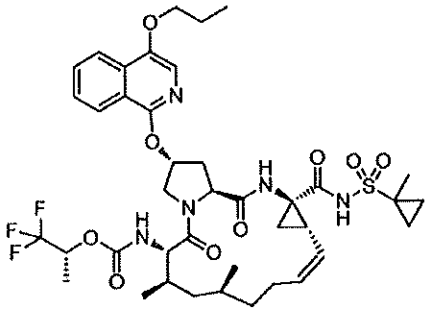
Il Composto 5082 ed il Composto 5083 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5082: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 808,8 (M^++1).

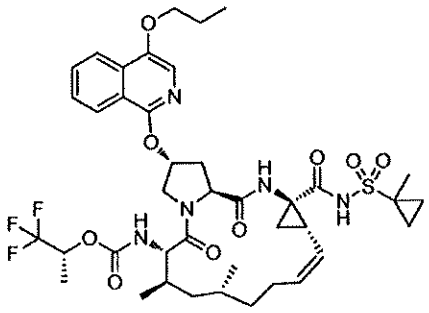
Composto 5083: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 8,09 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,80 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,50 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,61-5,44 (m, 1H), 4,98 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,60-4,41 (m, 2H), 4,12 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,76 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,61 (dd,

J=13,1, 6,7 Hz, 1H), 2,40-2,22 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 4H), 1,68 (dd, J=13,0, 6,3 Hz, 1H), 1,61 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,48-1,39 (m, 6H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,32-1,24 (m, 1H), 1,18-1,05 (m, 4H), 0,97-0,86 (m, 12H), 0,80-0,70 (m, 1H), 0,29-0,12 (m, 4H); MS: MS m/z 808,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5084 e del Composto 5085



Composto 5084



Composto 5085

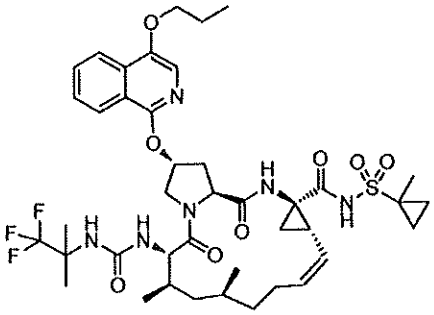
Il Composto 5084 ed il Composto 5085 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5084: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 836,7 (M^++1).

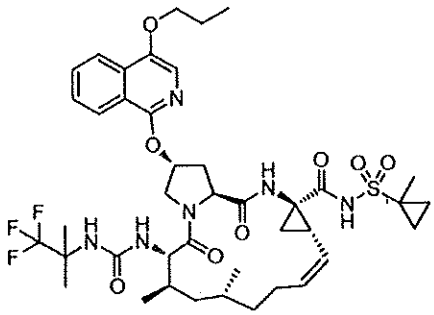
Composto 5085: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato.^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,03 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,68 (dt, J=13,5, 6,8 Hz, 1H), 4,56-4,43 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,78 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H),

2,73-2,57 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 4H), 1,68 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,52 (s largo, 1H), 1,41-1,23 (m, 8H), 1,21-1,12 (m, 4H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,96-0,87 (m, 8H), 0,82-0,70 (m, 1H); MS: MS m/z 836,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5086 e del Composto 5087



Composto 5086



Composto 5087

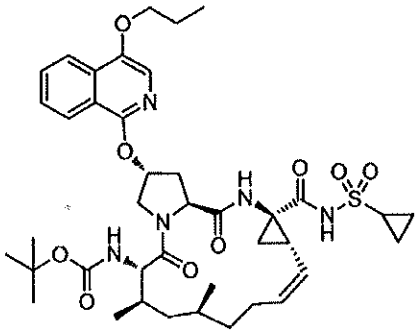
Il Composto 5086 ed il Composto 5087 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5086: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 849,7 (M^++1).

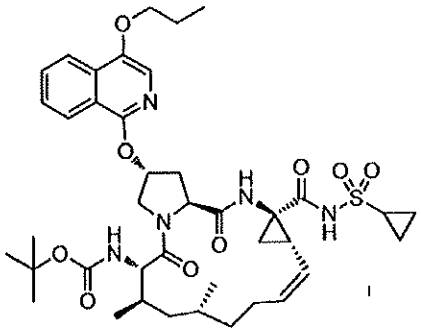
Composto 5087: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,04 (s largo, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 8,09 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,80 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,24 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,53 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,98 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,56-4,40 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,85 (t, J=9,6 Hz,

1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,42-2,18 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 3H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,61 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,47-1,39 (m, 5H), 1,39-1,33 (m, 1H), 1,33-1,23 (m, 1H), 1,18 (s, 4H), 1,21 (s, 3H), 1,10-1,04 (m, 3H), 0,92 (dd, J=15,0, 6,7 Hz, 8H), 0,76 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 849,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5088 e del Composto 5089



Composto 5088



Composto 5089

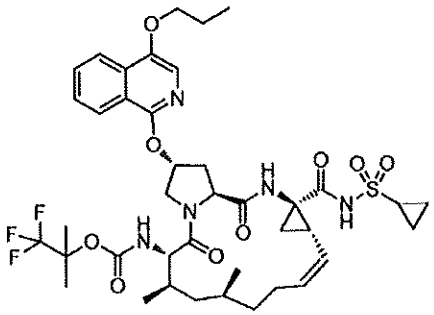
Il Composto 5088 ed il Composto 5089 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5088: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 782,7 (M^++1).

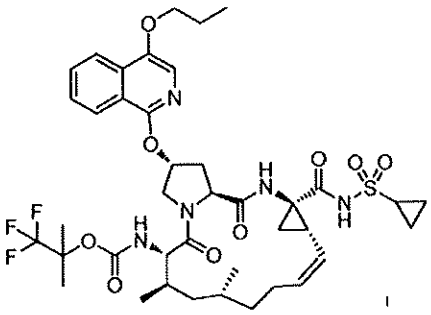
Composto 5089: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,20 (s largo, 1H), 8,98 (s largo, 1H), 8,08 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,79 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,04 (s largo, 1H), 4,60 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,45 (s largo, 1H), 4,17-4,06 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,75-2,58 (m,

2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 4H), 1,70 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,54 (s largo, 1H), 1,48-1,31 (m, 2H), 1,18-1,04 (m, 15H), 1,00 (s largo, 1H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 4H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,77-0,68 (m, 1H); MS: MS m/z 782,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5090 e del Composto 5091



Composto 5090



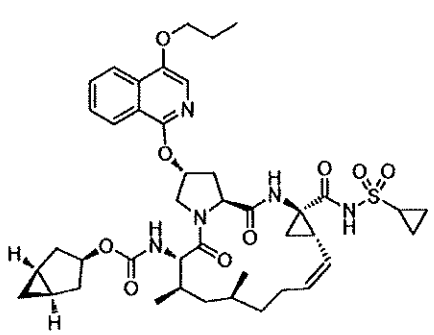
Composto 5091

Il Composto 5090 ed il Composto 5091 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

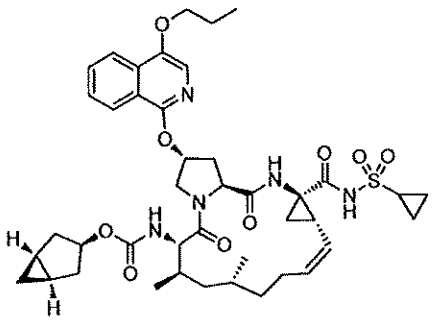
Composto 5090: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 836,7 (M^++1). Composto 5091:1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,20 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 8,09 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,67-7,60 (m, 2H), 5,75 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,62-4,45 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,91 (s largo, 1H), 2,62 (s largo, 2H), 2,31 (ddd, J=13,7, 10,2, 3,8 Hz, 2H), 1,86 (dq, J=13,8, 7,0 Hz, 4H), 1,72 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,55

(s largo, 1H), 1,47-1,29 (m, 5H), 1,28-1,03 (m, 10H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 4H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 836,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 5092 e del Composto 5093



Composto 5092



Composto 5093

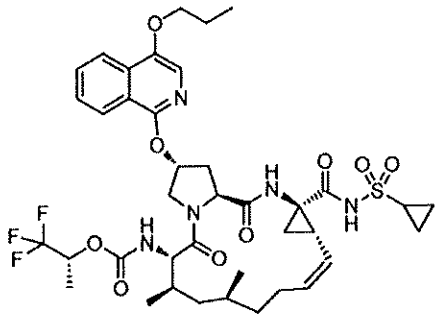
Il Composto 5092 ed il Composto 5093 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5092: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 806,7 (M^++1).

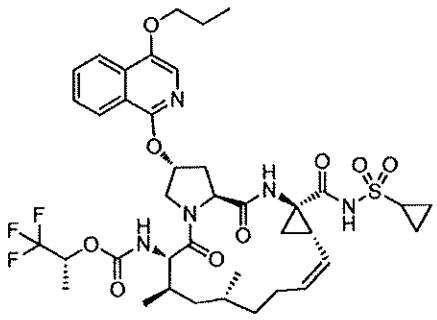
Composto 5093: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,19 (s largo, 1H), 8,95 (s largo, 1H), 8,10 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,81 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,61 (t, J=6,6 Hz, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,12 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 1H), 2,91 (s largo, 1H), 2,73 (d, J=18,3 Hz, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,98-1,74 (m, 6H), 1,66 (s largo, 1H), 1,57 (d,

J=14,3 Hz, 3H), 1,44 (s largo, 1H), 1,41-1,30 (m, 2H), 1,26-1,06 (m, 8H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 5H), 0,87 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,72 (t, J=12,4 Hz, 1H), 0,38-0,30 (m, 2H); MS: MS m/z 806,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5094 e del Composto 5095



Composto 5094



Composto 5095

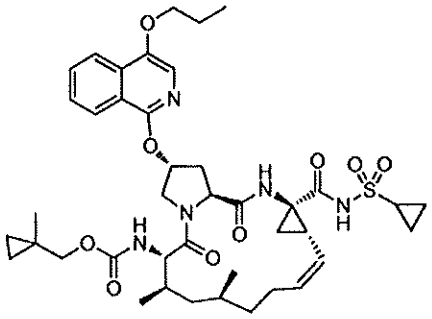
Il Composto 5094 ed il Composto 5095 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5094: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 822,7 (M^++1).

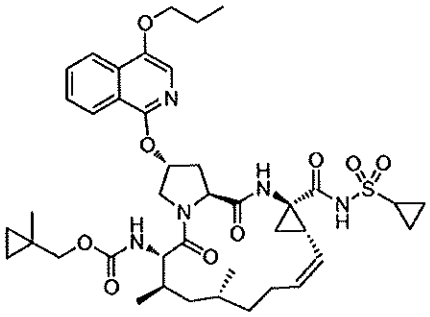
Composto 5095: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,18 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 8,12-8,03 (m, 3H), 7,80 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,71 (dt, J=13,6, 6,9 Hz, 1H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,12 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 1H), 2,91 (s largo, 1H), 2,65 (s largo, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 4H), 1,71 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,55 (s largo, 1H), 1,44

(s largo, 1H), 1,38 (d, J=14,3 Hz, 1H), 1,20 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 6H), 1,00 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,92-0,87 (m, 3H), 0,76 (t, J=11,9 Hz, 1H); MS: MS m/z 822,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5096 e del Composto 5097



Composto 5096



Composto 5097

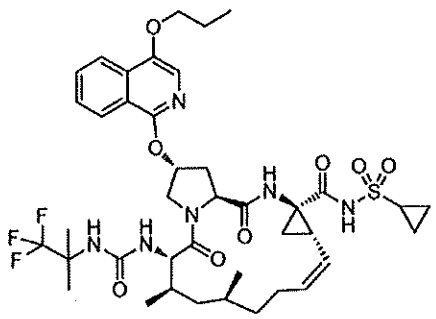
Il Composto 5096 ed il Composto 5097 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5096: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 794,7 (M^++1).

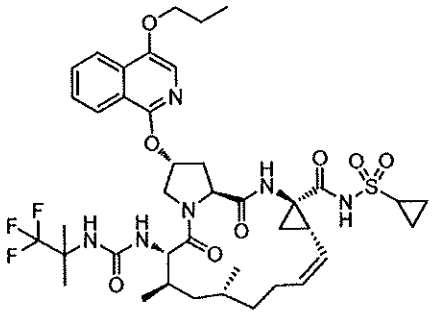
Composto 5097: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,19 (s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 8,09 (dd, J=8,2, 3,7 Hz, 2H), 7,80 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,49 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,57-4,41 (m, 2H), 4,12 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 2,91 (s largo, 1H), 2,69 (s largo, 1H), 2,60 (s largo, 1H), 2,30 (t, J=9,8 Hz, 2H), 1,99-1,80 (m, 5H), 1,70 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,54 (s largo,

1H), 1,48-1,28 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 7H), 1,01-0,87 (m, 11H), 0,80-0,70 (m, 1H), 0,31-0,14 (m, 4H); MS: MS m/z 794,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5098 e del Composto 5099



Composto 5098



Composto 5099

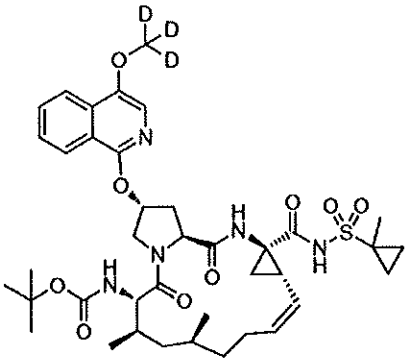
Il Composto 5098 ed il Composto 5099 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5098: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 835,7 (M^++1).

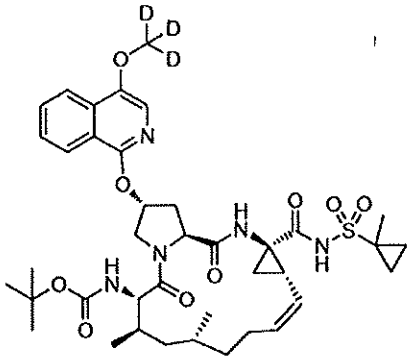
Composto 5099: (2R,6S,7R,9R,3aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,18 (s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 8,14-8,05 (m, 2H), 7,80 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,23 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,07 (s largo, 1H), 4,49 (s largo, 1H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,97-3,77 (m, 2H), 2,91 (s, 1H),

2,67 (d, J=16,2 Hz, 1H), 2,60 (s largo, 1H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 3H), 1,73-1,37 (m, 7H), 1,25-1,17 (m, 6H), 1,14-1,05 (m, 5H), 0,92 (dd, J=18,3, 6,7 Hz, 8H), 0,78-0,70 (m, 1H); MS: MS m/z 835,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5100 e del Composto 5101



Composto 5100



Composto 5101

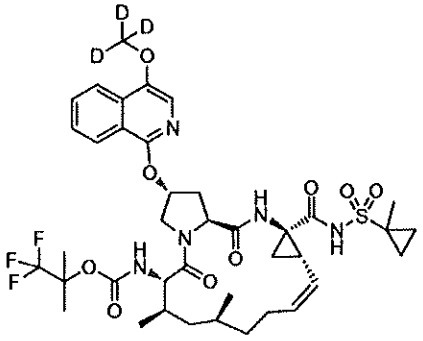
Il Composto 5100 ed il Composto 5101 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5100: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 771,6 (M^++1).

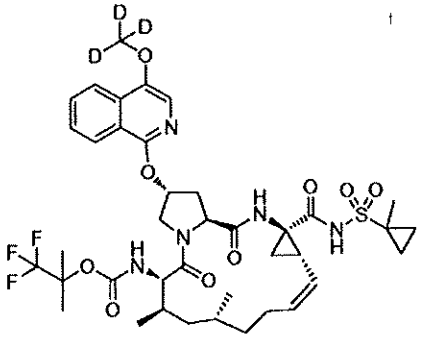
Composto 5101: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,79 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,17 (s largo, 1H), 5,77 (s largo, 1H),

5,52 (s largo, 1H), 4,96 (s largo, 1H), 4,59 (s largo, 1H), 4,48 (s largo, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,60 (s largo, 1H), 2,41-2,24 (m, 2H), 1,91 (d, J=13,7 Hz, 1H), 1,83 (s largo, 1H), 1,70 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,50 (s largo, 1H), 1,40 (s largo, 5H), 1,28 (s largo, 2H), 1,12 (s, 10H), 0,98-0,84 (m, 8H), 0,74 (d, J=10,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 771,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 5102 e del Composto 5103



Composto 5102



Composto 5103

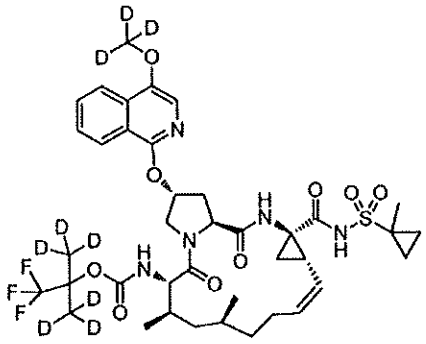
Il Composto 5102 ed il Composto 5103 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5102: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 825,7 (M^++1).

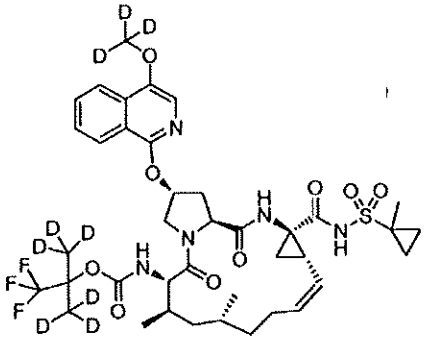
Composto 5103: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Hz, 1H),

8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,87-7,75 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 5,78 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,62-4,43 (m, 2H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,74-2,57 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,70 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,51 (d, J=7,6 Hz, 1H), 1,41 (s, 5H), 1,39-1,25 (m, 5H), 1,16 (s largo, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,96-0,85 (m, 8H), 0,75 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 825,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5104 e del Composto 5105



Composto 5104



Composto 5105

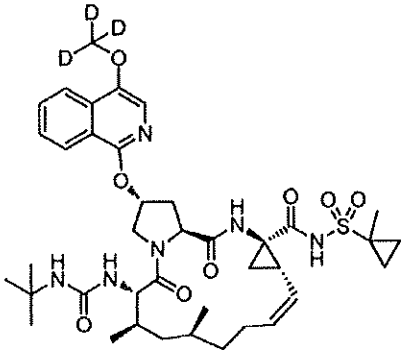
Il Composto 5104 ed il Composto 5105 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5104: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 831,8 (M^++1).

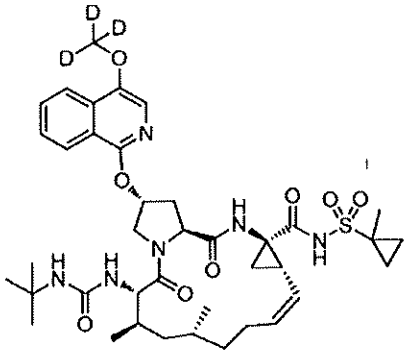
Composto 5105: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Hz, 1H),

8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,87-7,75 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 2H), 5,78 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,64-4,41 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,69 (d, J=8,9 Hz, 1H), 2,62 (s largo, 1H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,52 (s largo, 1H), 1,41 (s largo, 5H), 1,35 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,29 (s largo, 1H), 1,15 (s largo, 1H), 0,97-0,86 (m, 8H), 0,75 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 831,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 5106 e del Composto 5107



Composto 5106



Composto 5107

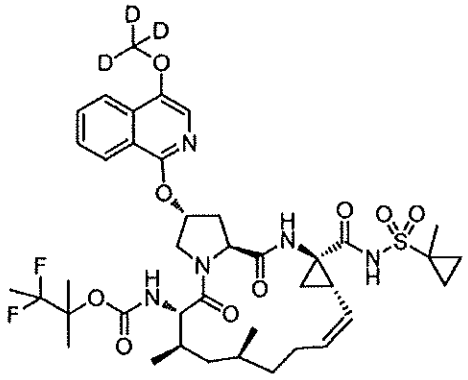
Il Composto 5106 ed il Composto 5107 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5106: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 770,7 (M^++1).

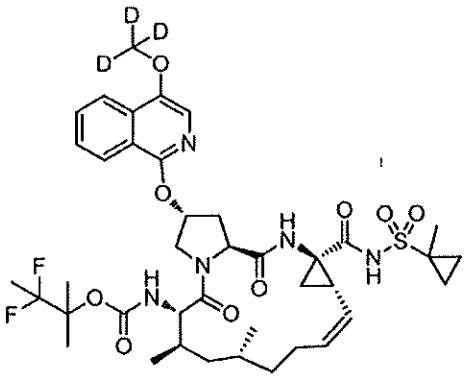
Composto 5107: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-

carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,07 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,79 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,94 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,58 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 3,98-3,82 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,59 (s largo, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,69 (dd, J=17,2, 6,3 Hz, 2H), 1,60 (s largo, 1H), 1,41 (s largo, 6H), 1,36 (s largo, 1H), 1,28 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,15 (s largo, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,92 (dd, J=16,6, 6,6 Hz,8H), 0,74 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 770,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5108 e del Composto 5109



Composto 5108



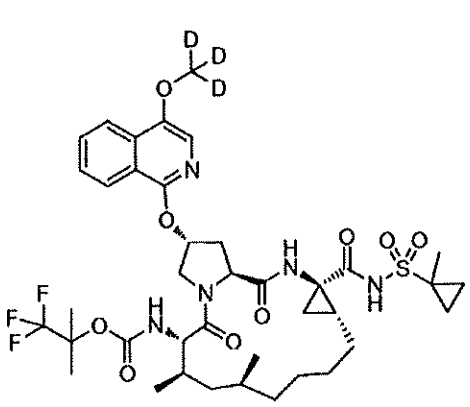
Composto 5109

Il Composto 5108 ed il Composto 5109 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

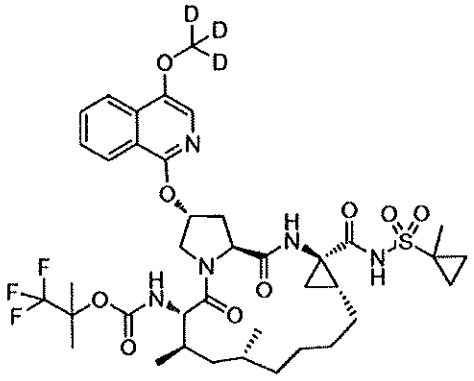
Composto 5108: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 821,7 (M^++1).

Composto 5109: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s largo, 1H), 9,12 (s largo, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,79 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,69-7,52 (m, 3H), 5,77 (s largo, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,72 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,95-1,65 (m, 5H), 1,56 (t, J=19,7 Hz, 4H), 1,41 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 1,03-0,85 (m, 12H), 0,75 (m, 1H); MS: MS m/z 821,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5110 e del Composto 5111



Composto 5110



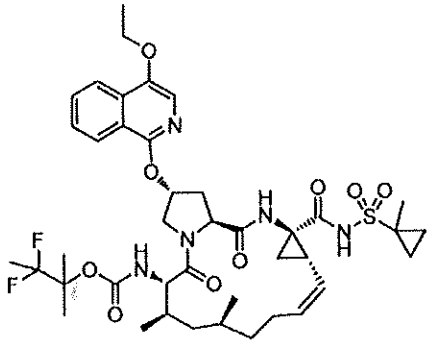
Composto 5111

Il Composto 5110 ed il Composto 5111 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 5117:

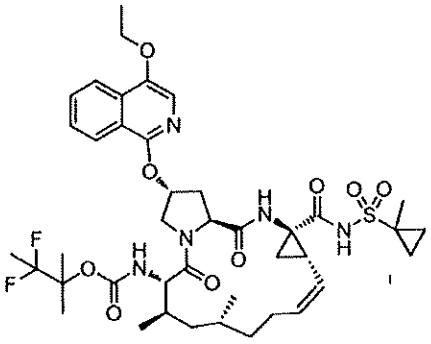
Composto 5110: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)ottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 827,5 (M^++1).

Composto 5111: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)ottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,08 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,07 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 5,77 (s largo, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,69 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,59 (d, J=10,4 Hz, 2H), 1,52-1,43 (m, 4H), 1,40 (d, J=6,1 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,25 (s largo, 3H), 1,08-0,91 (m, 10H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,71 (t, J=11,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 827,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5112 e del Composto 5113



Composto 5112



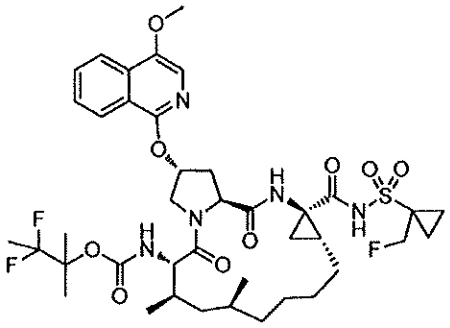
Composto 5113

Il Composto 5112 ed il Composto 5113 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

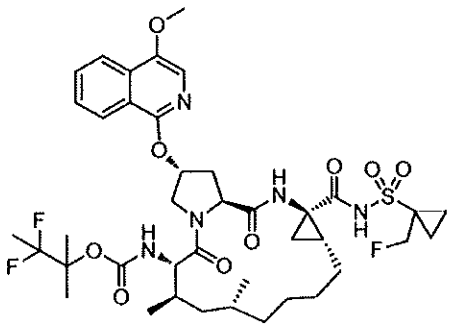
Composto 5112: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 832,4 (M^++1).

Composto 5113: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 8,08 (t, J=7,3 Hz, 2H), 7,79 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,67-7,58 (m, 3H), 5,78 (s largo, 1H), 5,53 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,62-4,44 (m, 2H), 4,21 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,98-3,84 (m, 1H), 3,72 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,69 (s largo, 1H), 1,56 (t, J=19,5 Hz, 5H), 1,49-1,39 (m, 8H), 1,36 (d, J=11,3 Hz, 1H), 1,32-1,23 (m, 4H), 1,15 (d, J=11,9 Hz, 1H), 1,01-0,84 (m, 11H), 0,76 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 832,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5118 e del Composto 5119



Composto 5118



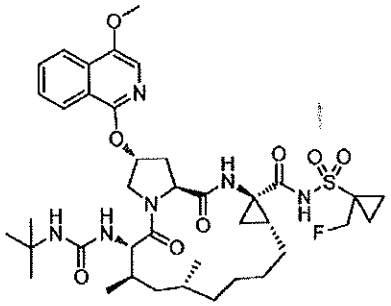
Composto 5119

Il Composto 5118 ed il Composto 5119 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 5117:

Composto 5118: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 838,4 (M^++1).

Composto 5119: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,39 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,79 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 5,77 (s largo, 1H), 4,86-4,69 (m, 1H), 4,68-4,45 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,71 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 2,60 (dd, J=13,4, 6,4 Hz, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,92 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,69 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,57 (t, J=19,5 Hz, 7H), 1,40-1,21 (m, 12H), 1,06-0,92 (m, 8H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,72 (t, J=11,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 838,4 (M^++1).

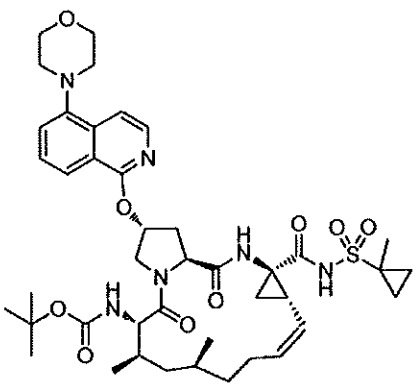
Preparazione del Composto 5120



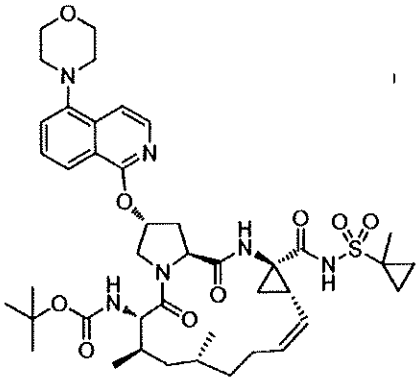
Composto 5120

Il Composto 5120 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 5117: Composto 5120: (2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ ppm 8,17 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 5,85-5,74 (m, 1H), 4,81-4,64 (m, 2H), 4,64-4,50 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,73 (dd, J=13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,41 (ddd, J=13,9, 9,9, 4,3 Hz, 1H), 1,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 1,77-1,55 (m, 6H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,36-1,15 (m, 6H), 1,15-1,06 (m, 10H), 1,04-0,90 (m, 7H), 0,81-0,68 (m, 2H); MS: MS m/z 787,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5121 e del Composto 5122



Composto 5121



Composto 5122

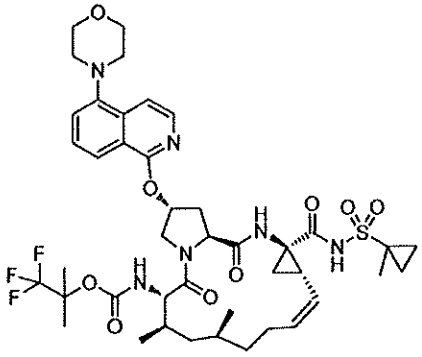
Il Composto 5121 ed il Composto 5122 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5121: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 823,4 (M^++1).

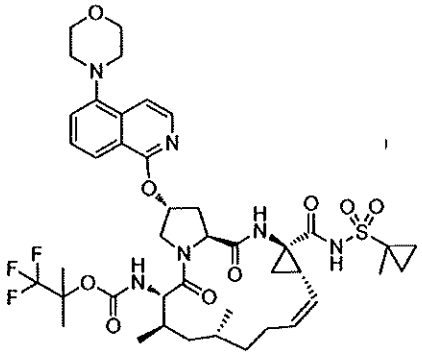
Composto 5122: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-((((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,46 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,17 (s largo, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,61 (s largo, 1H), 4,47 (s largo, 1H), 3,97-3,82 (m, 5H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,09-2,92 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,81 (s largo, 1H), 1,71 (s largo, 1H), 1,59 (s

largo, 1H), 1,40 (s largo, 6H), 1,24 (d, J=6,4 Hz, 2H), 1,11 (s, 10H), 1,04 (s largo, 1H), 0,96-0,84 (m, 7H), 0,72 (s largo, 1H); MS: MS m/z 823,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5123 e del Composto 5124



Composto 5123



Composto 5124

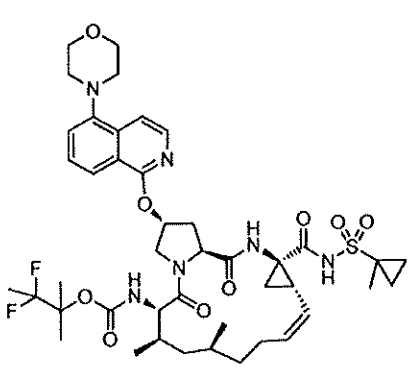
Il Composto 5123 ed il Composto 5124 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5123: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 877,4 (M^++1).

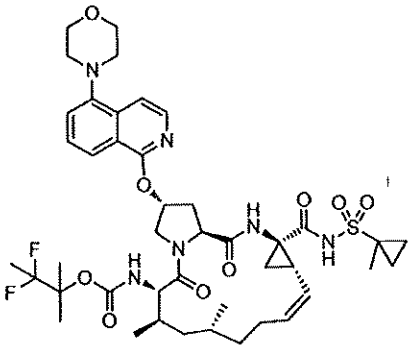
Composto 5124: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,04 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,59-7,46 (m, 2H), 7,36 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,98 (s largo,

1H), 4,63-4,43 (m, 2H), 3,98-3,83 (m, 5H), 3,70 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 3,08-2,95 (m, 4H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,39-2,24 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,50 (s largo, 2H), 1,41 (s largo, 4H), 1,38-1,24 (m, 5H), 1,17 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,98-0,84 (m, 8H), 0,75 (s largo, 1H); MS: MS m/z 877,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5125 e del Composto 5126



Composto 5125



Composto 5126

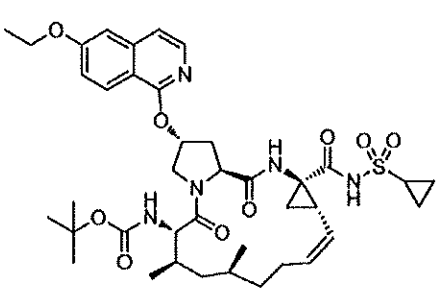
Il Composto 5125 ed il Composto 5126 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5125: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 873,4 (M^++1).

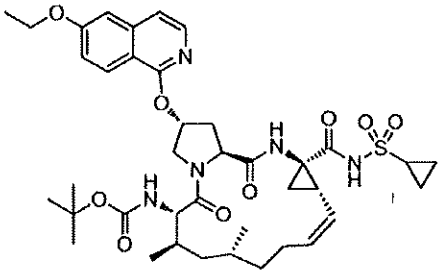
Composto 5126: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 8,04 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,3 Hz, 1H),

5,84 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,58 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,52 (s largo, 1H), 3,97-3,82 (m, 5H), 3,72 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 3,08-2,94 (m, 4H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,42-2,26 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,83 (d, J=7,3 Hz, 1H), 1,69 (s largo, 1H), 1,57 (t, J=19,7 Hz, 5H), 1,41 (s largo, 5H), 1,37 (s largo, 1H), 1,29 (s largo, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s largo, 1H), 1,00-0,85 (m, 11H), 0,81-0,70 (m, 1H); MS: MS m/z 873,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5127 e del Composto 5128



Composto 5127



Composto 5128

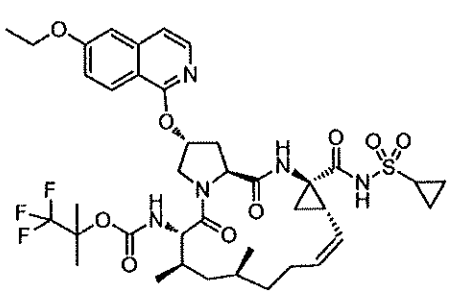
Il Composto 5127 ed il Composto 5128 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5127: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

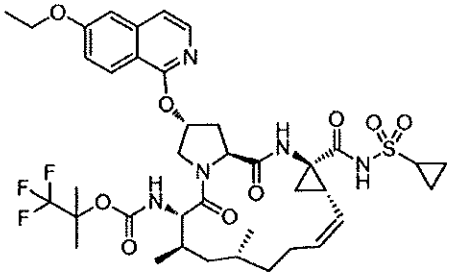
Composto 5128: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,18 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 8,04 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,57 (s largo, 1H), 4,43 (s largo, 1H), 4,18 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,95-3,82 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 2,67 (d, J=18,9 Hz, 1H), 2,61 (s largo, 1H),

2,36-2,23 (m, 2H), 1,91 (d, J=10,1 Hz, 1H), 1,82 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,72 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,53 (s largo, 1H), 1,47-1,34 (m, 6H), 1,18-1,06 (m, 12H), 1,03-0,84 (m, 8H), 0,72 (t, J=11,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5129 e del Composto 5130



Composto 5129



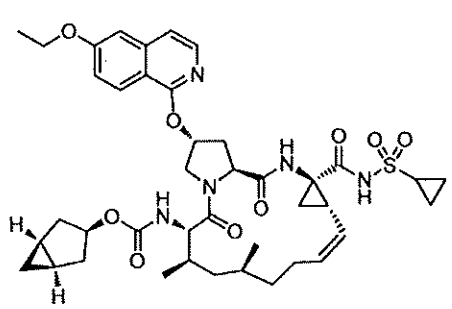
Composto 5130

Il Composto 5129 ed il Composto 5130 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

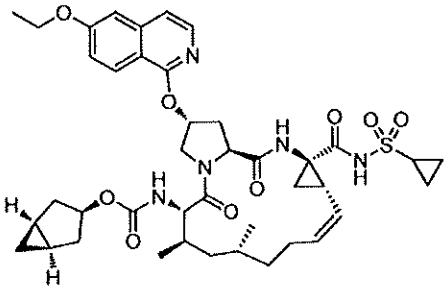
Composto 5129: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 822,3 (M^++1).

Composto 5130: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,19 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 8,01 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 7,14 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,59-4,43 (m, 2H), 4,18 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,71 (dd, J=10,8, 8,1 Hz, 1H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,61-1,13 (m, 16H), 1,04-0,84 (m, 9H), 0,74 (t, J=13,0 Hz, 1H); MS: MS m/z 822,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5131 e del Composto 5132



Composto 5131



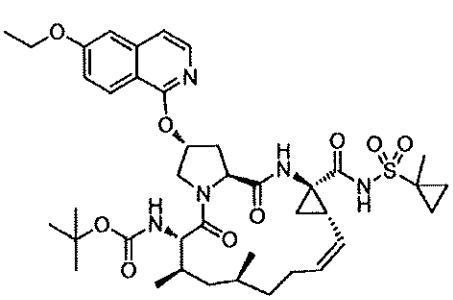
Composto 5132

Il Composto 5131 ed il Composto 5132 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

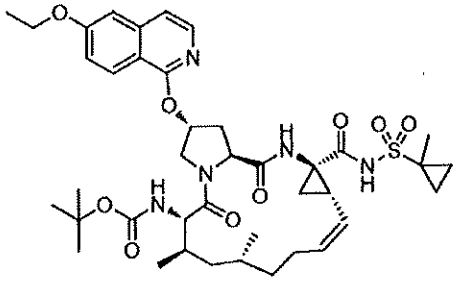
Composto 5131: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 792,4 (M^++1).

Composto 5132: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,19 (s largo, 1H), 8,94 (s largo, 1H), 8,02 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,40 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,16 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,07 (s largo, 1H), 4,67 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,55-4,37 (m, 2H), 4,18 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,67 (s largo, 1H), 1,62-1,51 (m, 3H), 1,48-1,31 (m, 7H), 1,26-1,06 (m, 5H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 5H), 0,87 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,72 (t, J=13,0 Hz, 1H), 0,40-0,32 (m, 2H); MS: MS m/z 792,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5133 e del Composto 5134



Composto 5133



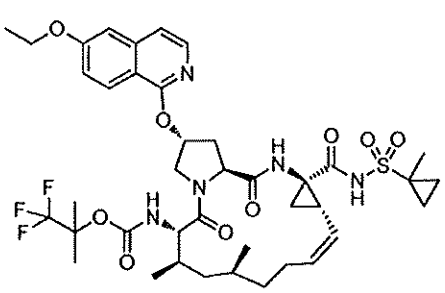
Composto 5134

Il Composto 5133 ed il Composto 5134 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

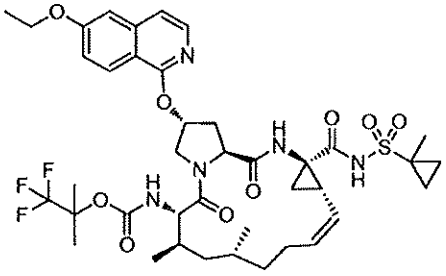
Composto 5133: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 782,4 (M^++1).

Composto 5134: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,04 (s largo, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,19 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,59 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,47 (s largo, 1H), 4,18 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,73 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,59 (s largo, 1H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,70-1,23 (m, 13H), 1,17-1,06 (m, 10H), 0,98-0,82 (m, 8H), 0,73 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 782,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5135 e del Composto 5136



Composto 5135



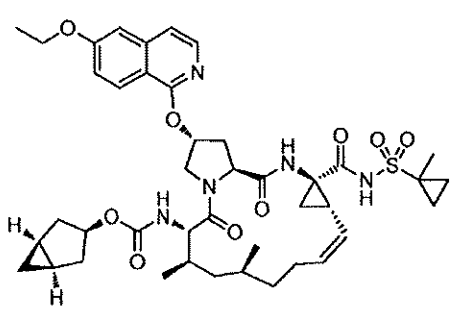
Composto 5136

Il Composto 5135 ed il Composto 5136 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

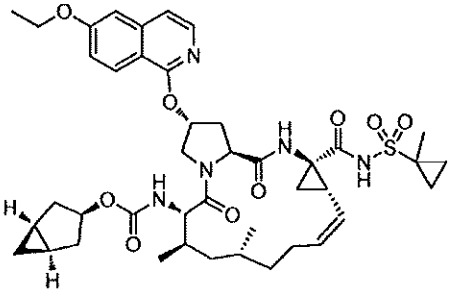
Composto 5135: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 836,3 (M^++1).

Composto 5136: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,04 (s largo, 1H), 9,13 (s largo, 1H), 8,01 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,14 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,53 (s largo, 2H), 4,18 (q, J=6,8 Hz, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,71 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,73 (d, J=18,0 Hz, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,41-2,22 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,48-1,32 (m, 12H), 1,27 (d, J=17,7 Hz, 1H), 1,15 (s largo, 1H), 1,11 (s, 3H), 0,98-0,82 (m, 8H), 0,75 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 836,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5137 e del Composto 5138



Composto 5137



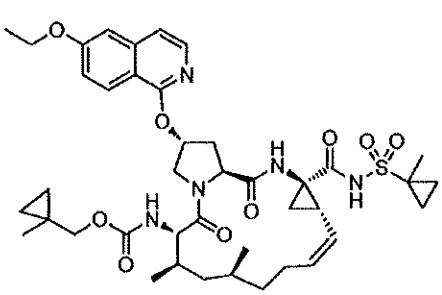
Composto 5138

Il Composto 5137 ed il Composto 5138 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

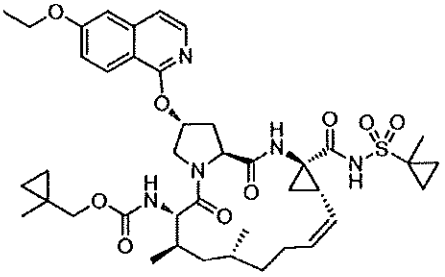
Composto 5137: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 806,4 (M^++1).

Composto 5138: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,04 (s largo, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,40 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,16 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,65 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,47 (s largo, 2H), 4,18 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,76 (dd, J=10,5, 9,0 Hz, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,59 (s largo, 1H), 2,37-2,24 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,67-1,07 (m, 18H), 0,93-0,73 (m, 9H), 0,40-0,29 (m, 2H); MS: MS m/z 806,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5139 e del Composto 5140



Composto 5139



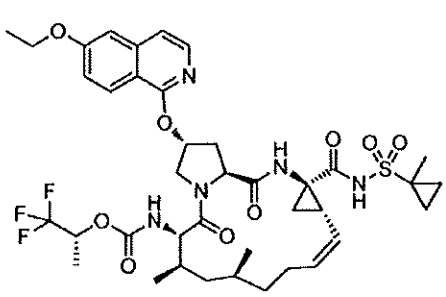
Composto 5140

Il Composto 5139 ed il Composto 5140 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

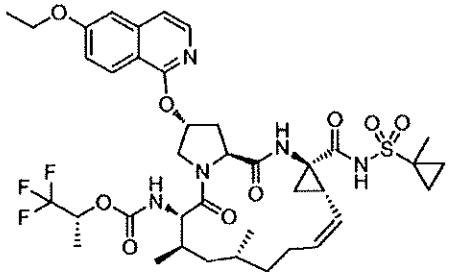
Composto 5139: (1-metilciclopropil)metil((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 794,4 (M^++1).

Composto 5140: (1-metilciclopropil)metil((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,01 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,98-7,87 (m, 1H), 7,47 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,13 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,43 (s largo, 1H), 4,44 (s largo, 2H), 4,24-4,07 (m, 2H), 3,99-3,86 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,83 (d, J=5,2 Hz, 1H), 1,75 (s largo, 1H), 1,49 (s largo, 1H), 1,46-1,31 (m, 10H), 1,25 (s largo, 2H), 1,20 (s largo, 2H), 0,97-0,84 (m, 10H), 0,80 (s largo, 1H), 0,70 (s largo, 2H), 0,32-0,09 (m, 4H); MS: MS m/z 794,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5141 e del Composto 5142



Composto 5141



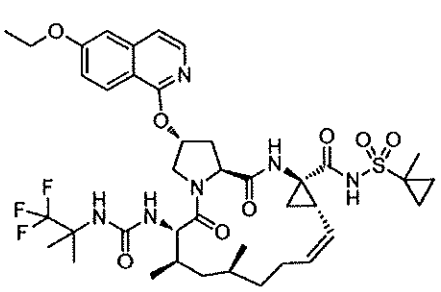
Composto 5142

Il Composto 5141 ed il Composto 5142 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

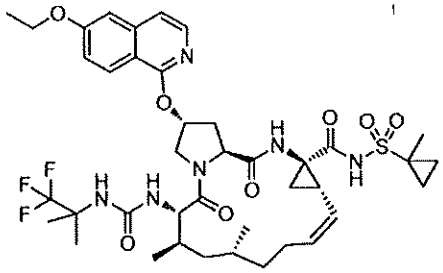
Composto 5141: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 822,3 (M^++1).

Composto 5142: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,03 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,08 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,73 (dt, J=13,6, 6,6 Hz, 1H), 4,59-4,39 (m, 2H), 4,22-4,10 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,78 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,35-2,19 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,52 (s largo, 1H), 1,47-1,31 (m, 9H), 1,31-1,24 (m, 1H), 1,23-1,08 (m, 4H), 1,00-0,82 (m, 8H), 0,81-0,66 (m, 1H); MS: MS m/z 822,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5143 e del Composto 5144



Composto 5143



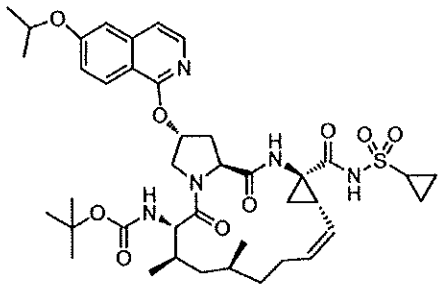
Composto 5144

Il Composto 5143 ed il Composto 5144 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

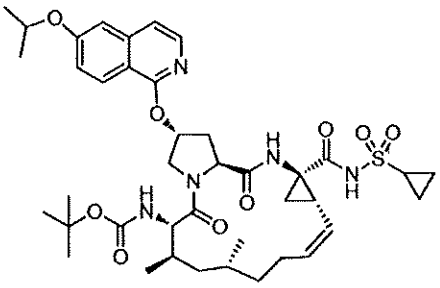
Composto 5143: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 835,4 (M^++1).

Composto 5144: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,10 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,66 (t, J=10,2 Hz, 1H), 5,31 (td, J=10,1, 6,0 Hz, 1H), 4,39-4,27 (m, 2H), 4,18 (q, J=6,9 Hz, 2H), 4,00-3,80 (m, 3H), 2,46-2,10 (m, 2H), 1,84 (d, J=13,7 Hz, 3H), 1,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,46-1,16 (m, 17H), 1,07 (s, 2H), 0,97-0,84 (m, 6H), 0,65 (t, J=10,2 Hz, 1H), 0,46-0,30 (m, 2H); MS: MS m/z 835,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5145 e del Composto 5146



Composto 5145



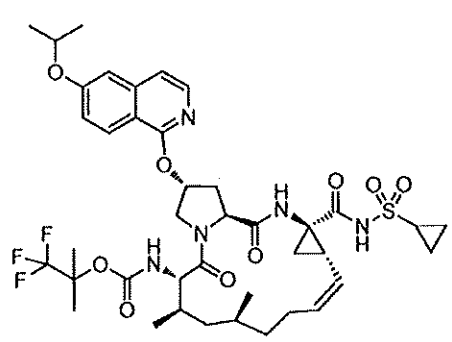
Composto 5146

Il Composto 5145 ed il Composto 5146 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

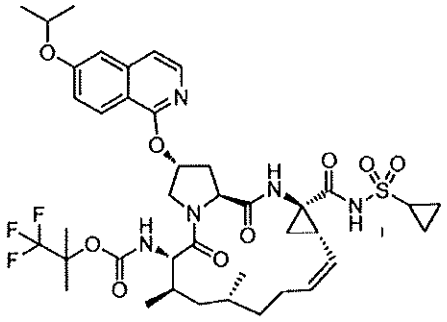
Composto 5145: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 782,4 (M^++1).

Composto 5146: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,19 (s largo, 1H), 8,98 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,18 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,81 (dt, J=12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,44 (s largo, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,79-3,64 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,70 (s largo, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,36-2,17 (m, 2H), 1,96-1,71 (m, 3H), 1,60 (s largo, 1H), 1,54 (s largo, 1H), 1,42 (s largo, 1H), 1,35 (dd, J=6,0, 2,9 Hz, 7H), 1,16-0,85 (m, 20 h), 0,76-0,67 (m, 1H); MS: MS m/z 782,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5147 e del Composto 5148



Composto 5147



Composto 5148

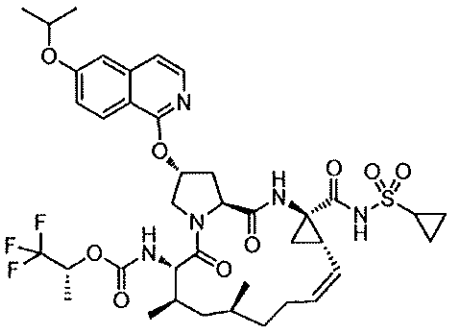
Il Composto 5147 ed il Composto 5148 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5147: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 836,3 (M^++1).

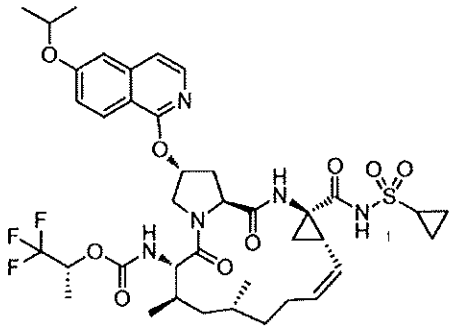
Composto 5148: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,20 (s largo, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 8,03-7,91 (m, 2H), 7,81 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,11 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,82 (dt, J=12,0, 6,1 Hz, 1H), 4,50 (d, J=8,9 Hz, 2H), 3,94-3,78 (m, 1H), 3,69 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,90 (s largo, 1H), 2,66 (d, J=10,1 Hz, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,60 (s largo,

1H), 1,56 (s largo, 1H), 1,42 (s largo, 1H), 1,39-1,27 (m, 11H), 1,13 (s largo, 2H), 1,04 (s, 4H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 4H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,73 (s largo, 1H); MS: MS m/z 836,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5149 e del Composto 5150



Composto 5149



Composto 5150

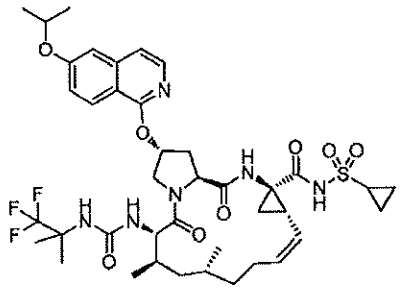
Il Composto 5149 ed il Composto 5150 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5149: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 822,3 (M^++1).

Composto 5150: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,17 (s, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 8,08 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,05 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,06 (t, J=8,9 Hz, 1H), 4,86-4,72 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,78 (dd, J=10,4, 8,2 Hz, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,73-

2,55 (m, 2H), 2,35-2,21 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 3H), 1,44-1,35 (m, 8H), 1,20 (d, J=6,7 Hz, 4H), 1,11 (d, J=6,1 Hz, 2H), 1,01-0,86 (m, 8H), 0,82-0,70 (m, 1H); MS: MS m/z 822,3 (M^++1).

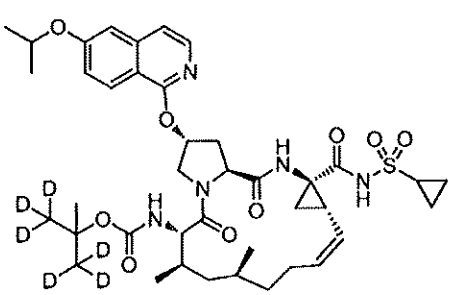
Preparazione del Composto 5151



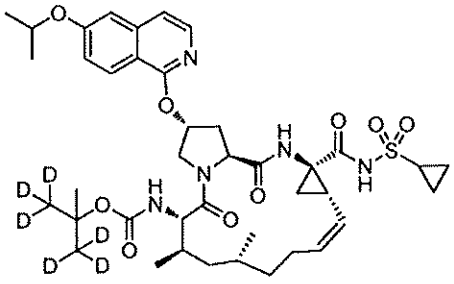
Composto 5151

Il Composto 5151 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117: Composto 5151: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,17 (s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 8,05-7,90 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,06 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,23 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,88-4,69 (m, 1H), 4,48 (s largo, 1H), 4,41 (s largo, 1H), 3,97-3,78 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,91-1,35 (m, 13H), 1,23-1,10 (m, 9H), 0,92 (dd, J=17,2, 6,6 Hz, 8H), 0,74 (s largo, 1H); MS: MS m/z 835,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5152 e del Composto 5153



Composto 5152



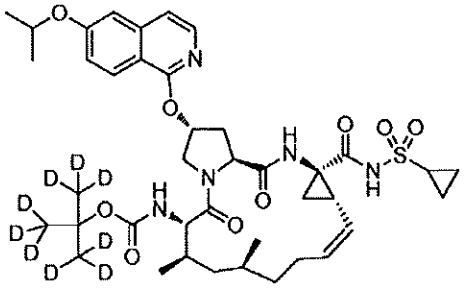
Composto 5153

Il Composto 5152 ed il Composto 5153 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

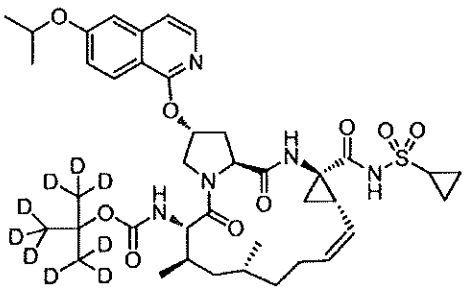
Composto 5152: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 788,8 (M^++1).

Composto 5153: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,18 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,16 (s largo, 1H), 7,06 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,81 (dt, J=12,0, 6,1 Hz, 1H), 4,56 (s largo, 1H), 4,43 (s largo, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,79-3,60 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,67 (d, J=16,5 Hz, 1H), 2,59 (s largo, 1H), 2,35-2,21 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,72 (s largo, 1H), 1,59-1,35 (m, 10H), 1,21-1,08 (m, 5H), 1,05 (s largo, 1H), 1,01-0,85 (m, 8H), 0,71 (s largo, 1H); MS: MS m/z 788,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5154 e del Composto 5155



Composto 5154



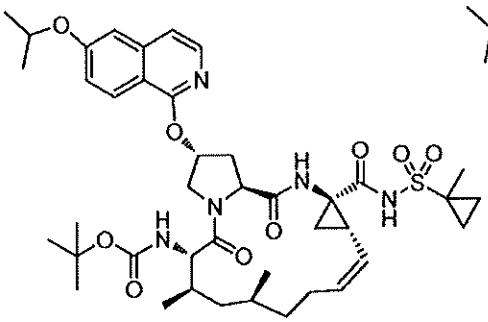
Composto 5155

I Composti 5154 e 5155 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

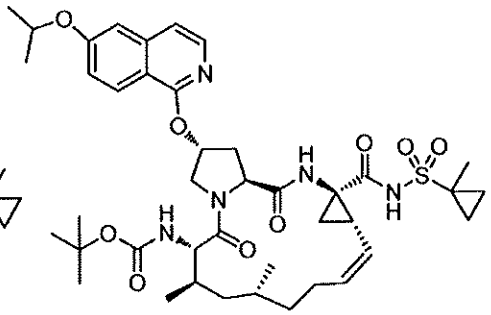
Composto 5154: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 791,8 (M^++1).

Composto 5155: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,18 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,15 (s largo, 1H), 7,06 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,81 (dt, J=12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,56 (s largo, 1H), 4,43 (s largo, 1H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,76-3,60 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,67 (d, J=19,8 Hz, 1H), 2,59 (s largo, 1H), 2,34-2,25 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,72 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 2H), 1,42 (s largo, 1H), 1,35 (dd, J=6,0, 2,9 Hz, 8H), 1,11 (s largo, 2H), 1,02-0,85 (m, 8H), 0,71 (s largo, 1H); MS: MS m/z 791,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 5156 e del Composto 5157



Composto 5156



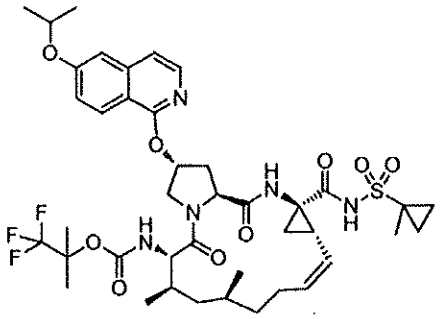
Composto 5157

I Composti 5156 e 5157 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

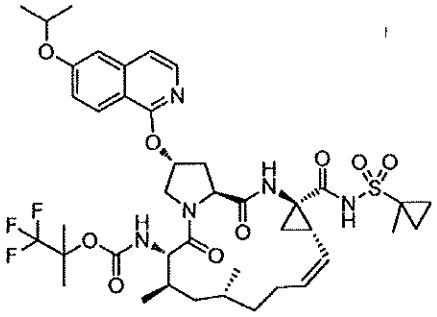
Composto 5156: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 796,7 (M^++1).

Composto 5157: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,17 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 1H), 4,81 (quin, J=6,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,48 (s largo, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 2,76-2,55 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,95-0,66 (m, 37H); MS: MS m/z 796,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5158 e del Composto 5159



Composto 5158



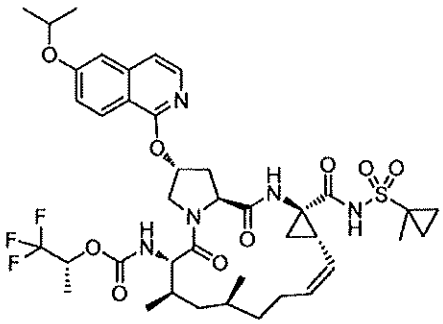
Composto 5159

I Composti 5158 e 5159 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

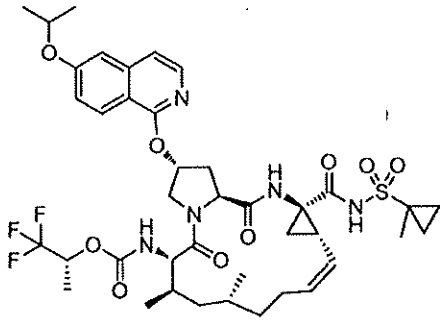
Composto 5158: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 850,4 (M^++1).

Composto 5159: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13a,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,15 (s largo, 1H), 8,06-7,90 (m, 2H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 7,11 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,82 (dt, J=12,0, 6,1 Hz, 1H), 4,53 (s largo, 2H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,41-2,19 (m, 2H), 1,91 (d, J=15,9 Hz, 1H), 1,84 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,69 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,41-1,15 (m, 17H), 1,01 (s, 3H), 0,96-0,84 (m, 8H), 0,75 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 850,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5160 e del Composto 5161



Composto 5160



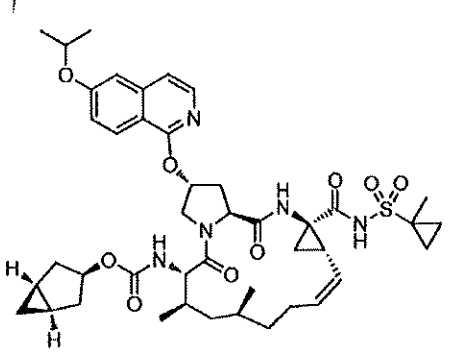
Composto 5161

I Composti 5160 e 5161 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

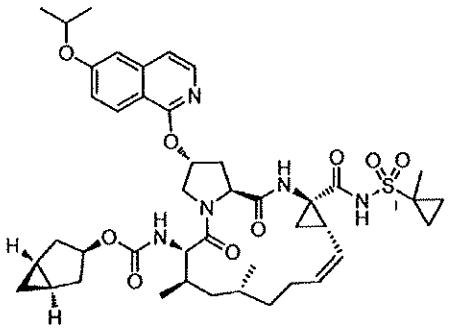
Composto 5160: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 836,3 (M^++1).

Composto 5161: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,03 (s, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,07 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,01-7,84 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,05 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,53 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,98 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,86-4,68 (m, 2H), 4,57-4,39 (m, 2H), 4,00-3,83 (m, 1H), 3,78 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,60 (s largo, 1H), 2,35-2,22 (m, 2H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,69-1,25 (m, 16H), 1,21-1,12 (m, 4H), 0,92 (dd, J=15,3, 6,7 Hz, 8H), 0,80-0,69 (m, 1H); MS: MS m/z 836,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5162 e del Composto 5163



Composto 5162



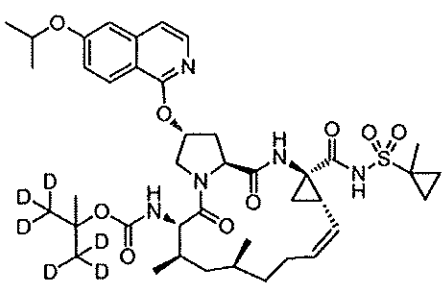
Composto 5163

I Composti 5162 e 5163 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

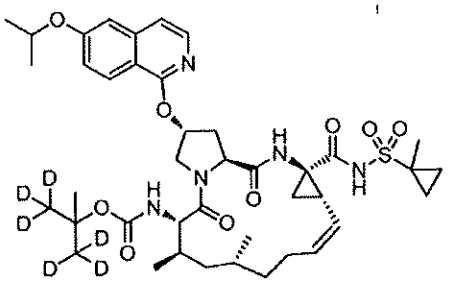
Composto 5162: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 820,4 (M^++1).

Composto 5163: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato.^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,08 (s largo, 1H), 8,00 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,13 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,82 (dt, J=12,1, 5,9 Hz, 1H), 4,59 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,48 (d, J=9,8 Hz, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 1H), 2,73 (d, J=16,8 Hz, 1H), 2,60 (s largo, 1H), 2,41-2,22 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,83 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,80-1,28 (m, 19H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,15-1,06 (m, 2H), 0,99-0,82 (m, 8H), 0,73 (t, J=12,4 Hz, 1H), 0,38-0,27 (m, 2H); MS: MS m/z 820,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5164 e del Composto 5165



Composto 5164



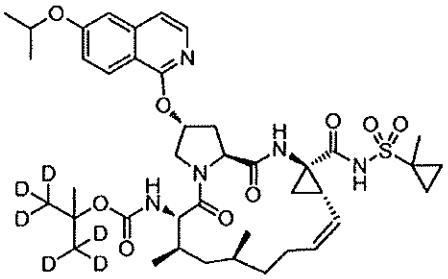
Composto 5165

I Composti 5164 e 5165 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

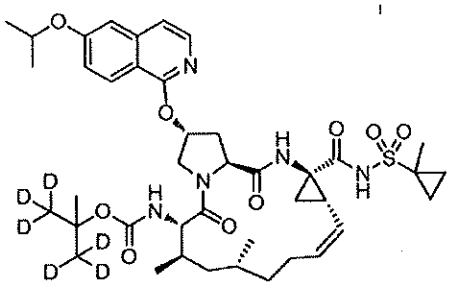
Composto 5164: 1,1,1,3,3,3-esacloro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 802,7 (M^++1).

Composto 5165: 1,1,1,3,3,3-esacloro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,17 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,81 (dt, J=11,9, 6,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,48 (s largo, 1H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,78-3,64 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,60 (s largo, 1H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,91-1,28 (m, 19H), 1,13 (s, 3H), 0,97-0,83 (m, 8H), 0,74 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 802,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5166 e Composto 5167



Composto 5164



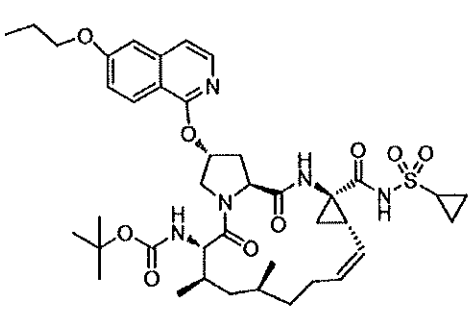
Composto 5165

I Composti 5166 e 5167 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

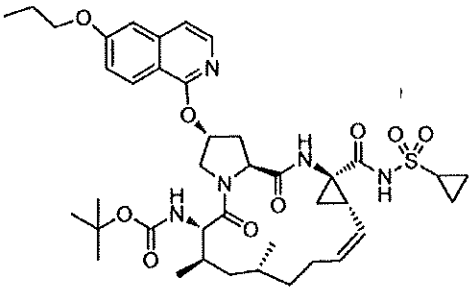
Composto 5166: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 805,8 (M^++1).

Composto 5167: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 7,17 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,81 (quin, J=6,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,48 (s largo, 1H), 3,99-3,84 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 1H), 2,73 (d, J=18,0 Hz, 1H), 2,59 (s largo, 1H), 2,45-2,22 (m, 2H), 1,91 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,82 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,70 (s largo, 1H), 1,61-1,15 (m, 16H), 0,98-0,84 (m, 8H), 0,73 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 805,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 5168 e del Composto 5169



Composto 5168



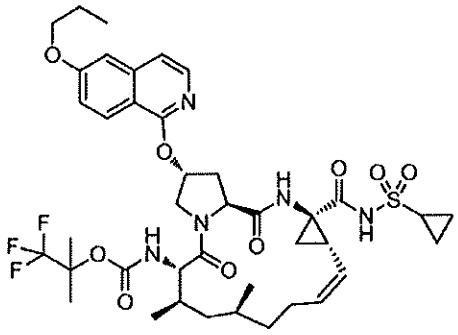
Composto 5169

I Composti 5168 e 5169 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

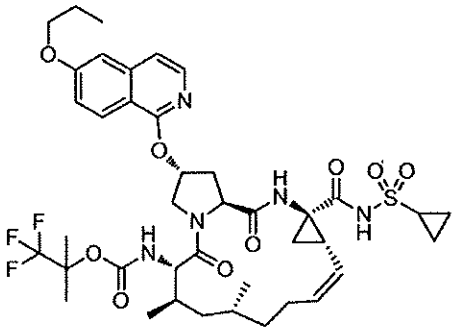
Composto 5168: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 782,4 (M^++1).

Composto 5169: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,18 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,47 (s largo, 1H), 5,09 (s largo, 1H), 4,55 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,41 (t, J=8,5 Hz, 1H), 4,08 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 1H), 2,85 (s largo, 1H), 2,56 (s largo, 1H), 2,37-2,21 (m, 2H), 1,94-1,17 (m, 19H), 1,11-0,83 (m, 14H), 0,70 (t, J=11,6 Hz, 1H); MS: MS m/z 782,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5170 e del Composto 5171



Composto 5170



Composto 5171

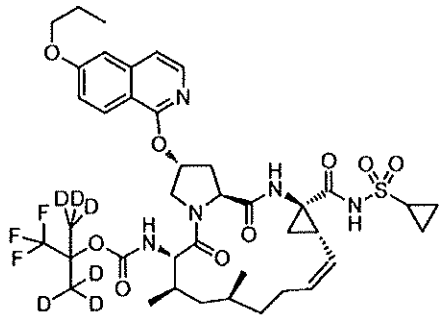
I Composti 5170 e 5171 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5170: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 836,3 (M^++1).

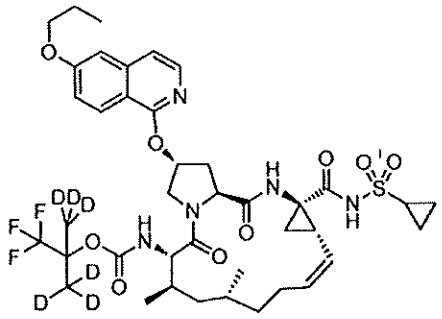
Composto 5171: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,20 (s largo, 1H), 9,00 (s largo, 1H), 8,06-7,92 (m, 2H), 7,82 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,15 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,07 (s largo, 1H), 4,60-4,42 (m, 2H), 4,08 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,95-1,74 (m, 4H), 1,72 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,52 (d, J=12,5

Hz, 1H), 1,41 (s largo, 1H), 1,37 (s, 4H), 1,21-1,07 (m, 5H), 1,02 (t, J=7,5 Hz, 5H), 0,97-0,85 (m, 7H), 0,73 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 836,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5172 e del Composto 5173



Composto 5172



Composto 5173

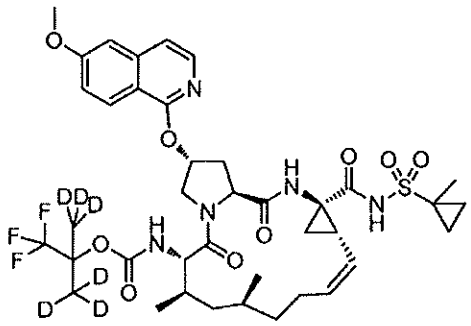
I Composti 5172 e 5173 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5172: 1,1,1,3,3,3-esacloro-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 842,8 (M^++1).

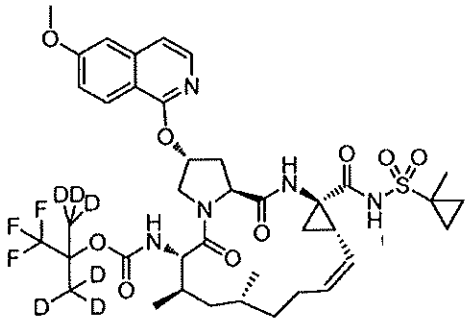
Composto 5172: 1,1,1,3,3,3-esacloro-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,20 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 8,11-7,91 (m, 2H), 7,82 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,15 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,61-4,40 (m, 2H), 4,08 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,98-3,84 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,61 (s

largo, 2H), 2,31 (ddd, J=13,7, 10,1, 4,0 Hz, 2H), 1,96-1,74 (m, 5H), 1,71-1,36 (m, 4H), 1,14-0,84 (m, 14H), 0,73 (t, J=12,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 842,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 5174 e del Composto 5175



Composto 5174



Composto 5175

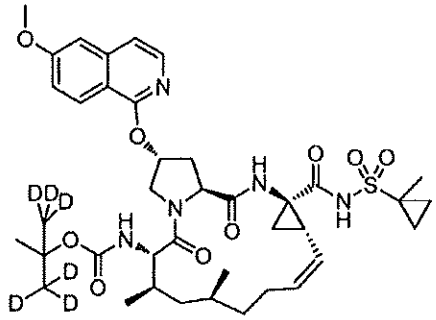
I Composti 5174 e 5175 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5174: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 828,6 (M^++1).

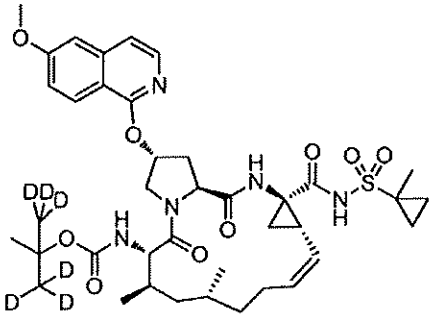
Composto 5175: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,04 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,09-7,92 (m, 2H), 7,83 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,15 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,52 (s largo, 2H), 3,98-3,85 (m, 4H), 3,71 (dd, J=10,8, 8,1 Hz, 1H), 2,69 (s largo, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,41-2,21

(m, 2H), 1,97-1,77 (m, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,52 (s largo, 1H), 1,41 (s largo, 5H), 1,36 (s largo, 1H), 1,28 (s largo, 1H), 1,15 (s largo, 1H), 0,99-0,84 (m, 8H), 0,75 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 828,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 5176 e del Composto 5177



Composto 5176



Composto 5177

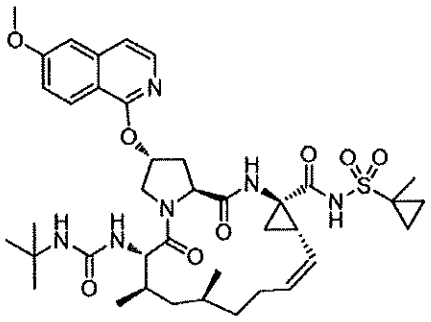
I Composti 5176 e 5177 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5176: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 774,6 (M^++1).

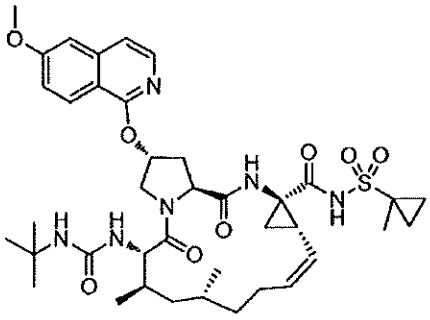
Composto 5177: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 7,18 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,59 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,47 (s largo, 1H), 3,98-3,83 (m, 4H), 3,73 (dd, J=10,4, 8,5 Hz,

1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,60 (s largo, 1H), 2,41-2,22 (m, 2H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,70-1,26 (m, 10H), 1,15 (s, 4H), 0,95-0,83 (m, 8H), 0,74 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 774,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5178 e del Composto 5179



Composto 5178



Composto 5179

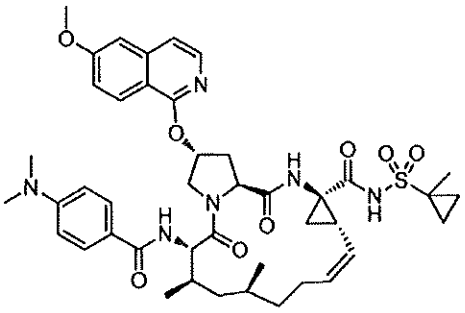
I Composti 5178 e 5179 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5178: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 767,4 (M^++1).

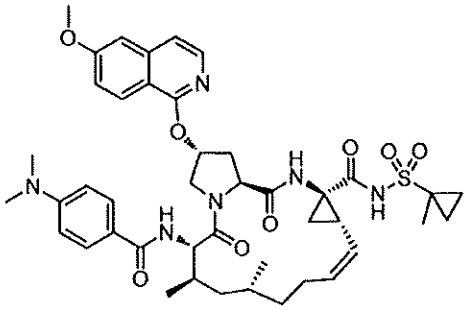
Composto 5179: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s largo, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 8,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,38-7,23 (m, 2H), 7,09 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,96 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,56 (s largo, 1H), 4,42 (s largo, 1H), 3,98-3,78 (m, 5H), 2,75 (s, 1H), 2,57 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,96-1,81 (m,

1H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,59 (s largo, 1H), 1,40 (s largo, 7H), 1,28 (s largo, 1H), 1,22-1,10 (m, 1H), 1,06 (s, 9H), 0,92 (dd, J=13,0, 6,6 Hz, 8H), 0,80-0,70 (m, 1H); MS: MS m/z 767,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5180 e del Composto 5181



Composto 5180



Composto 5181

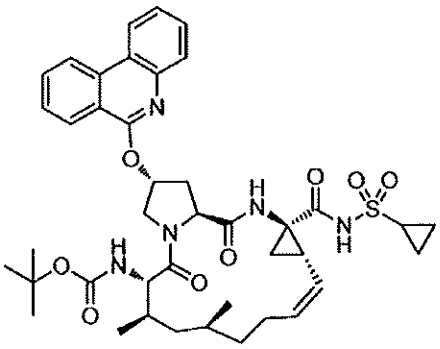
I Composti 5180 e 5181 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5180: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 815,4 (M^++1).

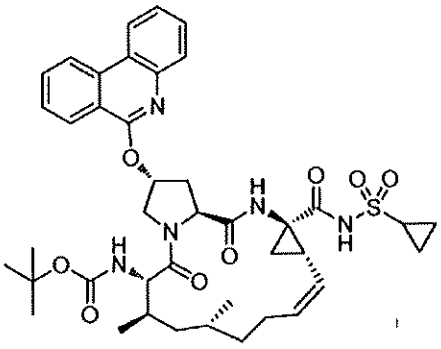
Composto 5181: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s largo, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 8,28 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,08-7,86 (m, 2H), 7,64-7,55 (m, J=8,9 Hz, 2H), 7,39-7,25 (m, 2H), 7,04 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,66-6,54 (m, J=9,2 Hz, 2H), 5,85 (s largo, 1H), 5,55 (s largo, 1H), 5,09-4,91 (m, 1H), 4,80 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,56-4,34 (m, 1H), 4,23 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 3,98 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 4H), 2,97 (s, 6H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,42-

2,23 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,81-1,20 (m, 10H), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 6H), 0,90 (s largo, 2H), 0,82 (t, J=11,9 Hz, 1H); MS: MS m/z 815,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5182 e del Composto 5183



Composto 5182



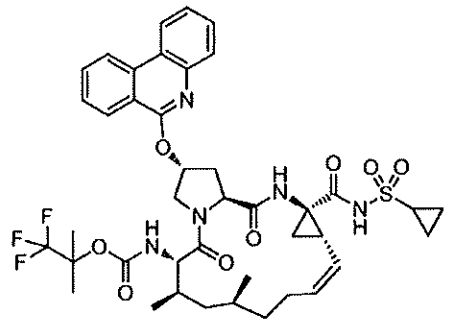
Composto 5183

I Composti 5182 e 5183 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

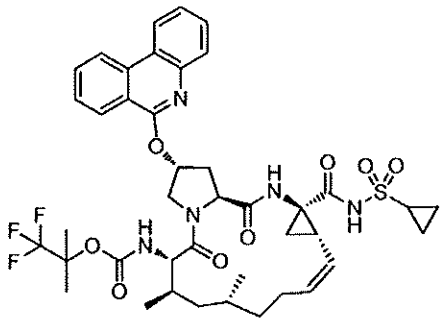
Composto 5182: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-(fenantridin-6-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 774,3 (M^++1).

Composto 5183: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-(fenantridin-6-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ ppm 8,63 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,93-7,80 (m, 2H), 7,73-7,57 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 1H), 6,09 (s largo, 1H), 5,55 (td, J=10,1, 6,0 Hz, 1H), 5,06 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,64 (dd, J=10,1, 7,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, J=11,6, 3,7 Hz, 1H), 3,96-3,76 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 1H), 2,54-2,30 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 3H), 1,57-1,16 (m, 4H), 1,14-0,91 (m, 18H), 0,91-0,78 (m, 2H); MS: MS m/z 774,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5184 e del Composto 5185



Composto 5184



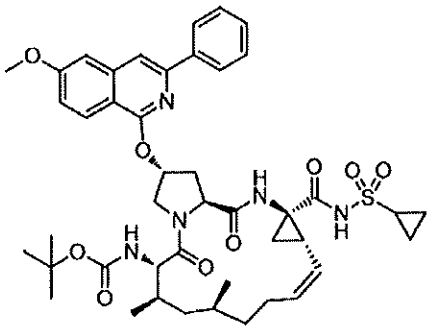
Composto 5185

I Composti 5184 e 5185 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

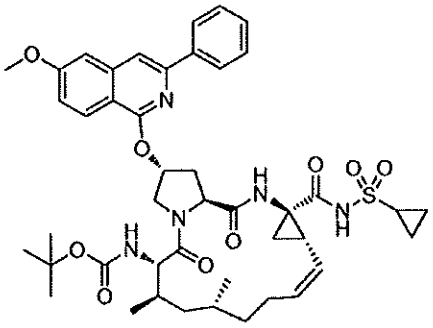
Composto 5184: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-(fenantridin-6-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 828,4 (M^++1).

Composto 5185: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-(fenantridin-6-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ ppm 8,65 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 1H), 6,06 (t, J=3,2 Hz, 1H), 5,56 (td, J=10,1, 5,6 Hz, 1H), 5,17 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,86 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,67 (dd, J=10,4, 7,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J=11,7, 3,2 Hz, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 2,97-2,76 (m, 2H), 2,65 (q, J=9,2 Hz, 1H), 2,50 (ddd, J=14,0, 10,1,4,3 Hz, 1H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,58 (dd, J=9,5, 5,2 Hz, 1H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,34-1,15 (m, 5H), 1,12-0,93 (m, 8H), 0,90 (s, 3H), 0,82 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 828,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5186 e del Composto 5187



Composto 5186



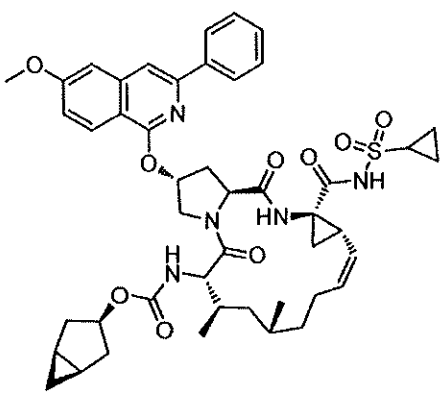
Composto 5187

I Composti 5186 e 5187 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

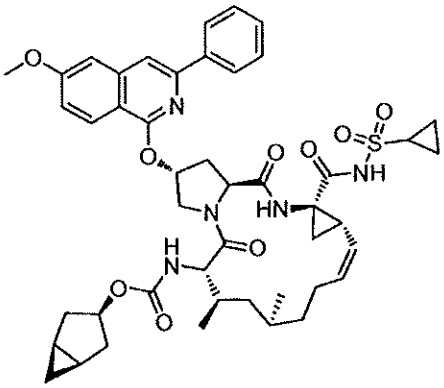
Composto 5186: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 830,4 (M^++1).

Composto 5187: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,22 (s largo, 1H), 8,94 (s largo, 1H), 8,26-8,17 (m, 2H), 8,07 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,21 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,98 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,07 (s largo, 1H), 4,62 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,46 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 4H), 3,76 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,41-2,22 (m, 2H), 1,92 (s largo, 1H), 1,84 (d, J=7,0 Hz, 1H), 1,73 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,55 (s largo, 1H), 1,43 (s largo, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,21 (s, 9H), 1,10 (d, J=19,2 Hz, 2H), 0,95-0,85 (m, 9H), 0,75 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 830,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5188 e del Composto 5189



Composto 5188



Composto 5189

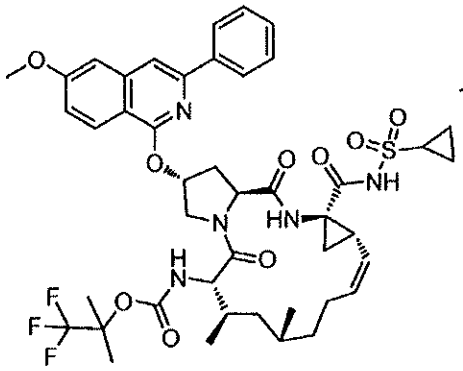
I Composti 5188 e 5189 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5188: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 854,4 (M^++1).

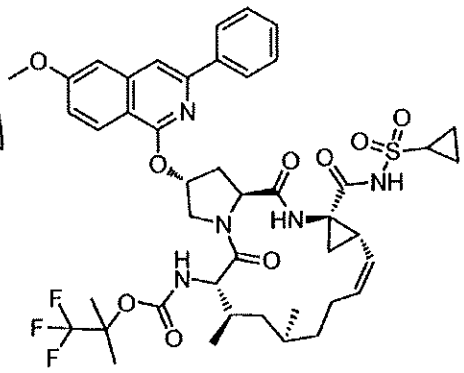
Composto 5189: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,18 (s largo, 1H), 8,90 (s largo, 1H), 8,20 (d, J=7,3 Hz, 2H), 8,05 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,16 (dd, J=9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,00 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,07 (s largo, 1H), 4,72 (t, J=7,0 Hz, 1H), 4,62-4,37 (m, 2H), 4,01 (dd, J=11,2, 3,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84-3,74 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,44-2,21 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,90-1,80 (m,

2H), 1,69 (d, J=5,3 Hz, 1H), 1,65-1,50 (m, 3H), 1,50-1,33 (m, 3H), 1,29-1,05 (m, 5H), 0,95 (d, J=6,8 Hz, 5H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,3 Hz, 1H), 0,44-0,31 (m, 2H); MS: MS m/z 854,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5190 e del Composto 5191



Composto 5190



Composto 5191

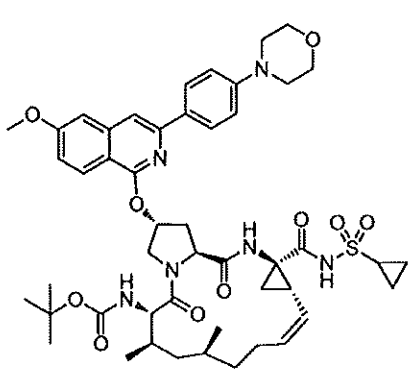
I Composti 5190 e 5191 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5190: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 884,3 (M^++1).

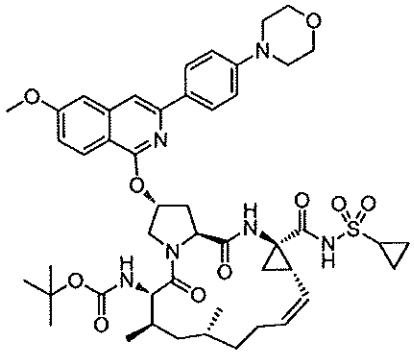
Composto 5191: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,21 (s, 1H), 8,98 (s largo, 1H), 8,24-8,16 (m, 2H), 8,03 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,14 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H),

6,00 (s largo, 1H), 5,62- 5,44 (m, 1H), 5,07 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,63-4,44 (m, 2H), 4,03-3,88 (m, 4H), 3,74 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,89 (td, J=12,7, 6,4 Hz, 2H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,45 (d, J=13,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 4H), 1,36-1,06 (m, 6H), 1,05-0,92 (m, 5H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,77 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 884,3 (M^++1).

Preparazione del Composto 5192 e del Composto 5193



Composto 5192



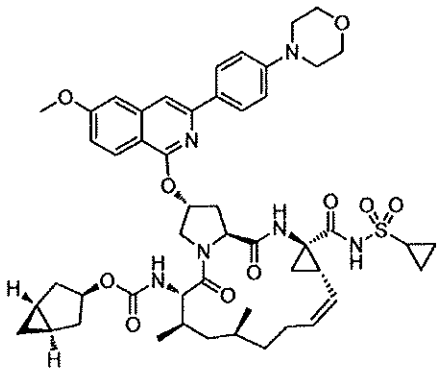
Composto 5193

I Composti 5192 e 5193 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

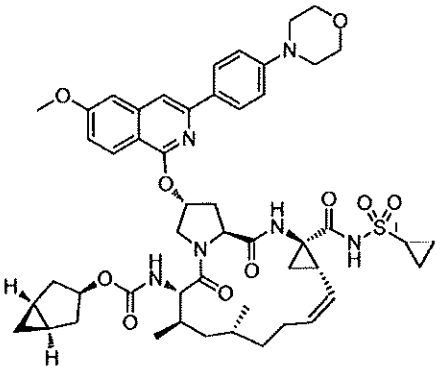
Composto 5192: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 915,7 (M^++1).

Composto 5193: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 915,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5194 e del Composto 5195



Composto 5194



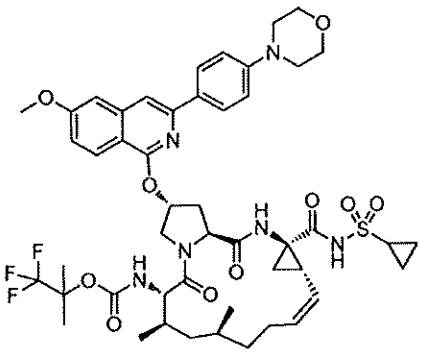
Composto 5195

I Composti 5194 e 5195 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

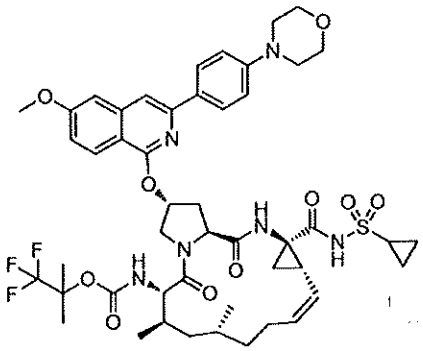
Composto 5194: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 939,7 (M^++1).

Composto 5195: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 939,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5196 e del Composto 5197



Composto 5196



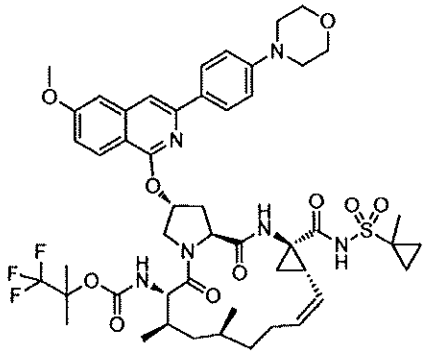
Composto 5197

I Composti 5196 e 5197 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

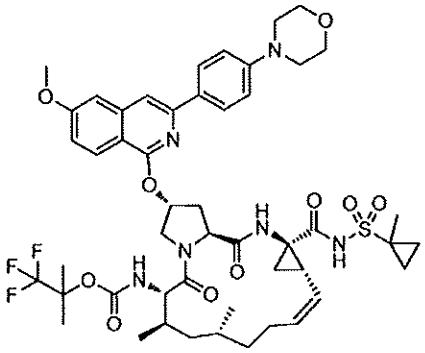
Composto 5196: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 969,4 (M^++1).

Composto 5197: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 969,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5198 e del Composto 5199



Composto 5198



Composto 5199

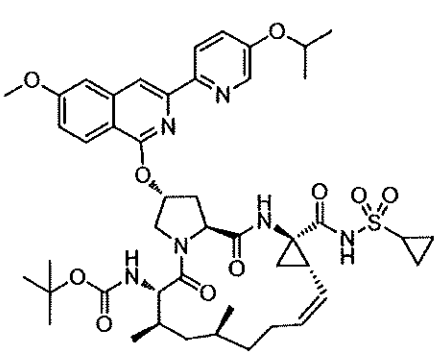
I Composti 5198 e 5199 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5198: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 983,4 (M^++1).

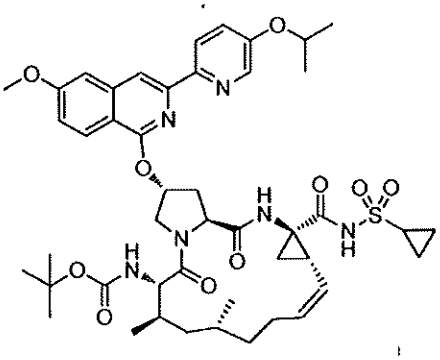
Composto 5199: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,9 Hz, 2H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 5,99 (s largo, 1H), 5,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,99 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,62-4,48 (m, 2H), 3,99 (dd, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83-3,68 (m, 5H), 3,26-3,17 (m, 4H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 2H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,71 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,53

(s largo, 1H), 1,50-1,33 (m, 9H), 1,33-1,16 (m, 5H), 0,97-0,86 (m, 8H), 0,78 (t, J=11,9 Hz, 1H); MS: MS m/z 983,4 (M^++1).

Preparazione del Composto 5200 e del Composto 5201



Composto 5200



Composto 5201

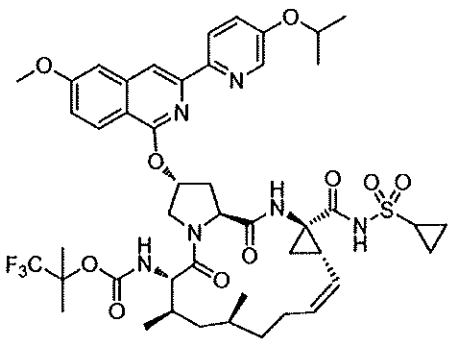
I Composti 5200 e 5201 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5200: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 889,8 (M^++1).

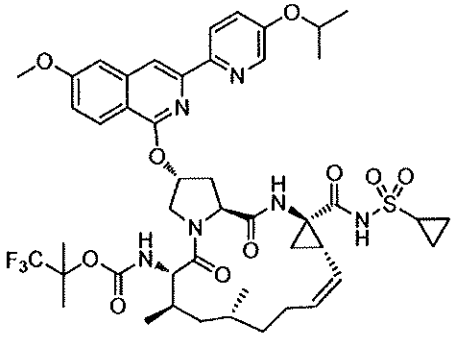
Composto 5201: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,95 (s largo, 1H), 8,42-8,34 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,98 (s largo, 1H), 5,59-5,48 (m, 1H), 5,07 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,81 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,49-

4,42 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 3H), 3,75 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,43-2,24 (m, 2H), 2,00-1,68 (m, 3H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,49-0,97 (m, 22H), 0,95 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 889,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 5202 e del Composto 5203



Composto 5202



Composto 5203

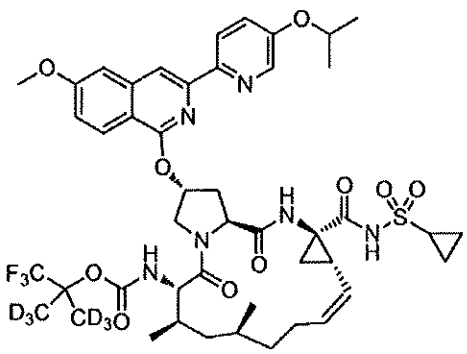
I Composti 5202 e 5203 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5202: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 943,6 (M^++1).

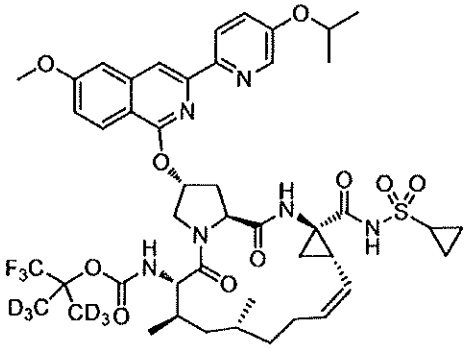
Composto 5203: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s largo, 1H), 8,99 (s largo, 1H), 8,41-8,35 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=9,2, 2,4

Hz, 1H), 6,00 (s largo, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 5,12- 5,01 (m, 1H), 4,81 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,45-2,26 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,50-0,85 (m, 25H), 0,76 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 943,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5204 e del Composto 5205



Composto 5204



Composto 5205

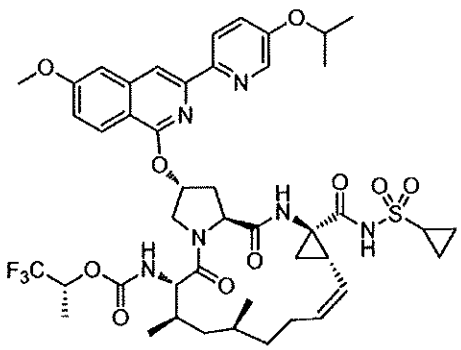
I Composti 5204 e 5205 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5204: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 949,8 (M^++1).

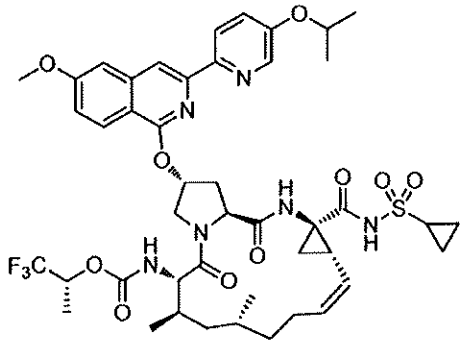
Composto 5205: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s largo, 1H), 8,99 (s largo, 1H), 8,41-8,34 (m, 2H), 8,27 (s, 1H),

8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,00 (s largo, 1H), 5,60-5,46 (m, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 4,81 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 4,57 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,45-2,23 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 2H), 1,50-0,85 (m, 19H), 0,76 (t, J=11,6 Hz, 1H); MS: MS m/z 949,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 5206 e del Composto 5207



Composto 5206



Composto 5207

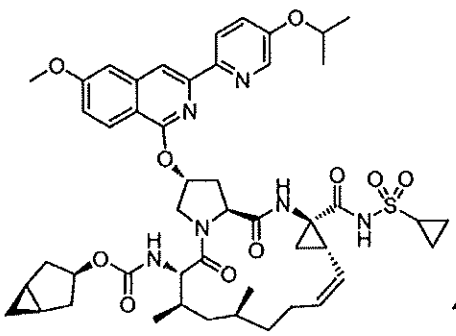
I Composti 5206 e 5207 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5206: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 929,7 (M^++1).

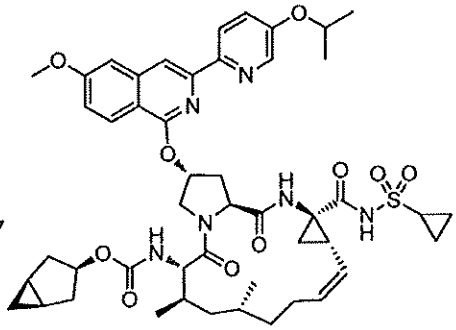
Composto 5207: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s largo, 1H), 8,95 (s largo, 1H), 8,42-8,34 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,99 (s largo, 1H), 5,58-5,49 (m, 1H), 5,15-5,03 (m, 1H), 4,89-4,75 (m, 2H), 4,57 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (dd, J=10,8, 8,1 Hz, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,45-2,24 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,58 (s largo, 2H), 1,50-0,86 (m, 22H), 0,78 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 929,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5208 e del Composto 5209



Composto 5208



Composto 5209

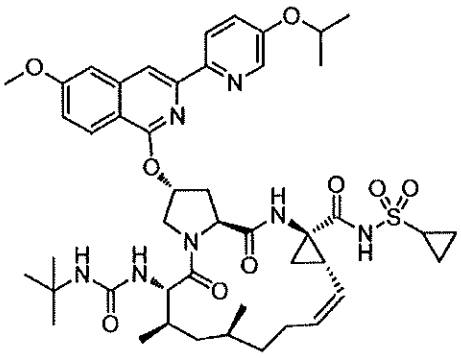
I Composti 5208 e 5209 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5208: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 913,7 (M^++1).

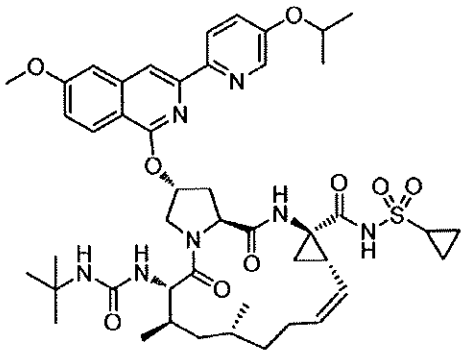
Composto 5209: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,40-8,35 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,00 (s largo, 1H), 5,59-5,50 (m, 1H), 5,08 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,80 (spt, J=6,0 Hz, 1H), 4,70 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J=9,5, 7,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (dd, J=10,5, 9,0 Hz, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,44-2,22 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,63-0,96 (m, 19H), 0,95 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,4 Hz, 1H), 0,44-0,34 (m, 2H); MS: MS m/z 913,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5210 e del Composto 5211



Composto 5210



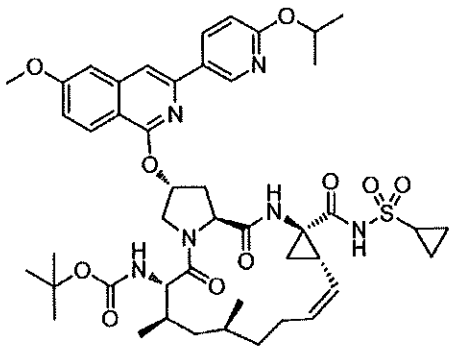
Composto 5211

I Composti 5210 e 5211 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

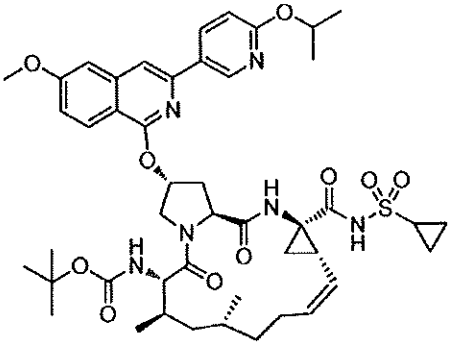
Composto 5210: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; MS: MS m/z 888,8 (M^++1).

Composto 5211: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s largo, 1H), 8,92 (s largo, 1H), 8,39 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,98 (s largo, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,57-5,49 (m, 1H), 5,12-5,04 (m, 1H), 4,80 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 4,62 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,49-4,36 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 4H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,44-2,28 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 2H), 1,62-0,85 (m, 30H), 0,76 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 888,8 (M^++1).

Preparazione del Composto 5212 e del Composto 5213



Composto 5212



Composto 5213

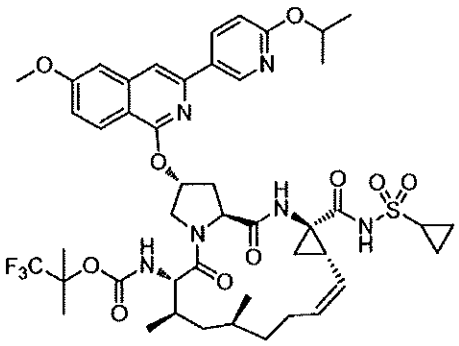
I Composti 5212 e 5213 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5212: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

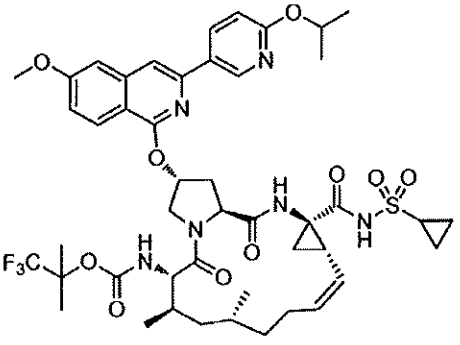
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 889,7 (M^++1).

Composto 5213: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s largo, 1H), 8,99 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,95 (s largo, 1H), 8,42 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,96 (s largo, 1H), 5,57-5,49 (m, 1H), 5,36 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 5,13-5,00 (m, 1H), 4,62 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,46 (t, J=8,5 Hz, 1H), 3,96 (dd, J=10,8, 2,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 2,91 (d, J=4,9 Hz, 1H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,42-2,24 (m, 2H), 2,00-1,68 (m, 3H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,49-0,96 (m, 22H), 0,95 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,75 (t, J=11,9 Hz, 1H); MS: MS m/z 889,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5214 e del Composto 5215



Composto 5214



Composto 5215

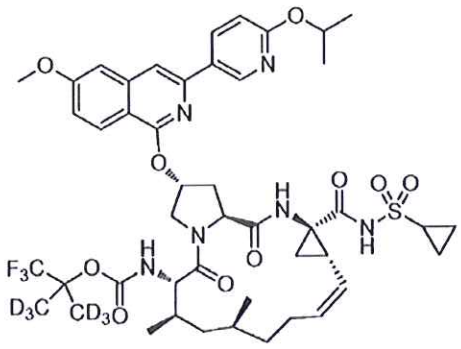
I Composti 5214 e 5215 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5214: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-

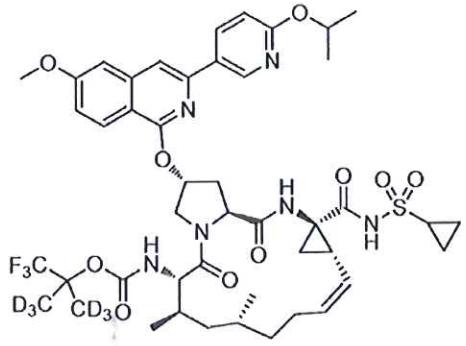
diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 943,7 (M^++1).

Composto 5215: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s largo, 1H), 9,03-8,95 (m, 2H), 8,42 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=79,0, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,98 (s largo, 1H), 5,59-5,50 (m, 1H), 5,36 (spt, J=6,2 Hz, 1H), 5,15-5,02 (m, 1H), 4,57 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 3,97 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,42-2,24 (m, 2H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,50-0,97 (m, 19H), 0,95 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,77 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 943,6 (M^++1).

Preparazione del Composto 5216 e del Composto 5217



Composto 5216



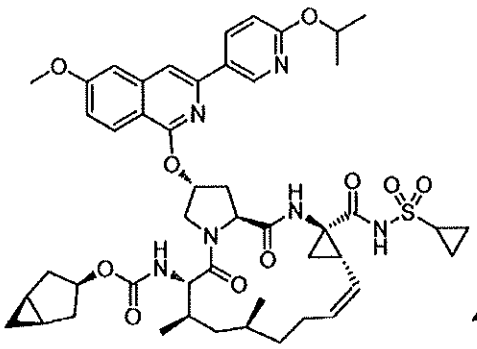
Composto 5217

I Composti 5216 e 5217 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

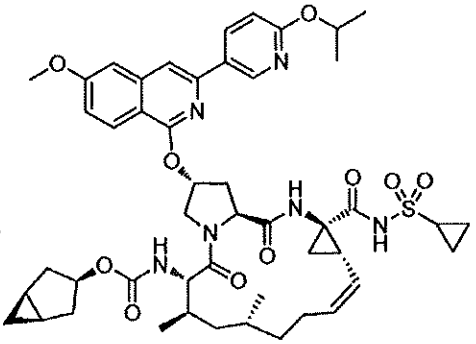
Composto 5216: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 949,7 (M^++1).

Composto 5217: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 9,04-8,96 (m, 2H), 8,42 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,98 (s largo, 1H), 5,60-5,49 (m, 1H), 5,36 (spt, J=6,2 Hz, 1H), 5,15-5,01 (m, 1H), 4,57 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 3,97 (dd, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,91 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,70 (d, J=7,9 Hz, 2H), 2,45-2,24 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,50-0,97 (m, 13H), 0,95 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,77 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 949,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5218 e del Composto 5219



Composto 5218



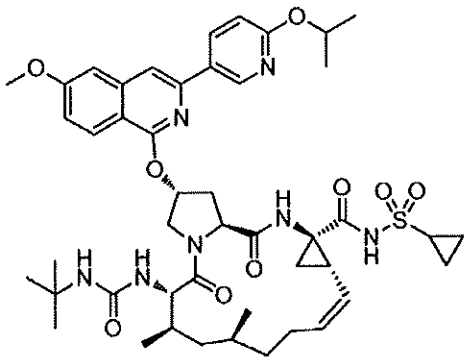
Composto 5219

I Composti 5218 e 5219 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

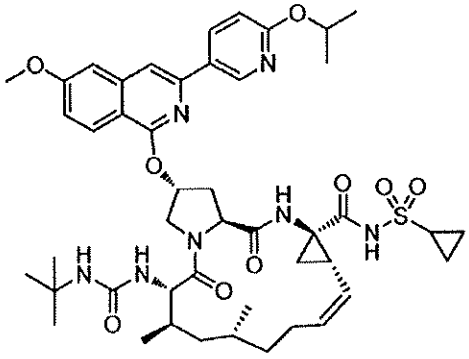
Composto 5218: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 913,7 (M^++1).

Composto 5219: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s largo, 1H), 8,99 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,92 (s largo, 1H), 8,42 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,98 (s largo, 1H), 5,58-5,49 (m, 1H), 5,35 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 5,07 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,69 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,99 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81-3,76 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,43-2,24 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,63-0,97 (m, 19H), 0,95 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,42-0,31 (m, 2H); MS: MS m/z 913,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5220 e del Composto 5221



Composto 5220



Composto 5221

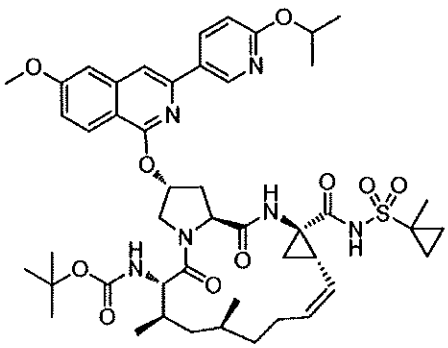
I Composti 5220 e 5221 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5220: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; MS: MS m/z 888,7 (M^++1).

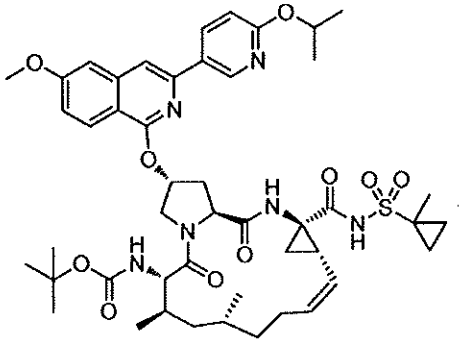
Composto 5221: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,99 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,92 (s largo, 1H), 8,42 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,31 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,02-5,94 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 5,36 (spt, J=6,2 Hz, 1H), 5,06 (t, J=10,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 3,98 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (t, J=9,8 Hz, 1H), 2,96-2,88 (m,

1H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,63-0,97 (m, 24H), 0,96 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,77 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 888,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5222 e del Composto 5223



Composto 5222



Composto 5223

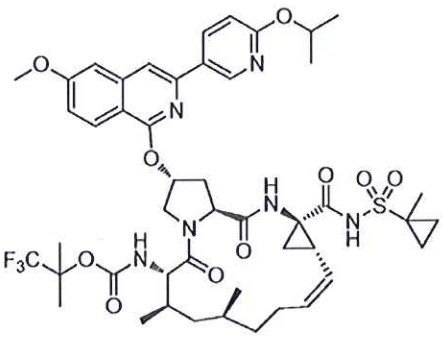
I Composti 5222 e 5223 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5222: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 903,7 (M^++1).

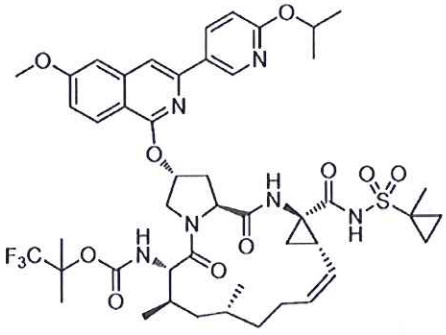
Composto 5223: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s largo, 1H), 9,08 (s largo, 1H), 8,98 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,98 (s largo, 1H), 5,58-5,49 (m, 1H), 5,36 (spt, J=6,2 Hz, 1H), 5,04-4,93 (m,

1H), 4,63 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 3,99 (dd, J=11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (dd, J=10,2, 8,7 Hz, 1H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,42-2,27 (m, 2H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,56-1,10 (m, 24H), 0,99-0,85 (m, 8H), 0,76 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 903,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5224 e del Composto 5225



Composto 5224



Composto 5225

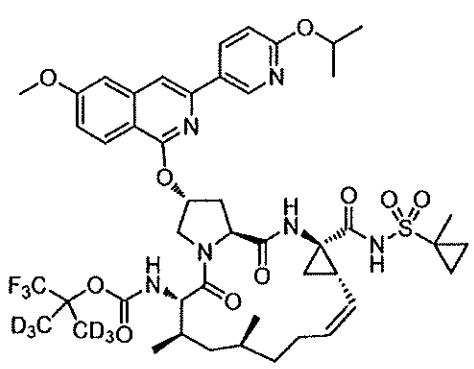
I Composti 5214 e 5215 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5224: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 957,6 (M^++1).

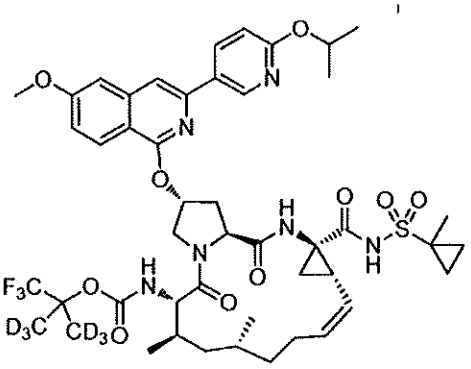
Composto 5225: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,12 (s largo, 1H), 8,99 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,00 (s largo, 1H), 5,57-5,50 (m, 1H), 5,36 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 4,99 (t, J=9,8 Hz,

1H), 4,64-4,50 (m, 2H), 4,00 (dd, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,50-1,08 (m, 20 h), 0,98-0,85 (m, 8H), 0,79 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 957,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5226 e del Composto 5227



Composto 5226



Composto 5227

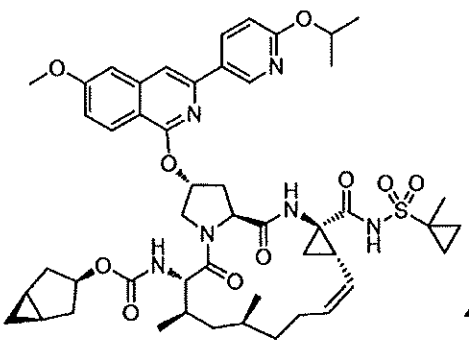
I Composti 5226 e 5227 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5226: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 963,7 (M^++1).

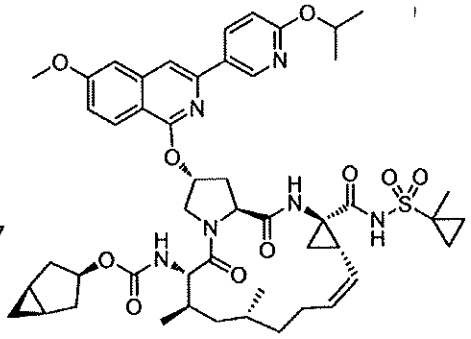
Composto 5227: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,12 (s largo, 1H), 8,99 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,33 (d,

J=2,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,99 (s largo, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 5,36 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 4,99 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,65-4,47 (m, 2H), 3,99 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (dd, J=10,8, 8,1 Hz, 1H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,50-1,10 (m, 14H), 1,00-0,85 (m, 8H), 0,78 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 963,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5218 e del Composto 5219



Composto 5228



Composto 5229

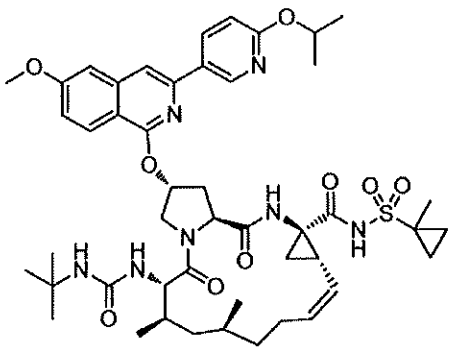
I Composti 5228 e 5229 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5228: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 927,7 (M^++1).

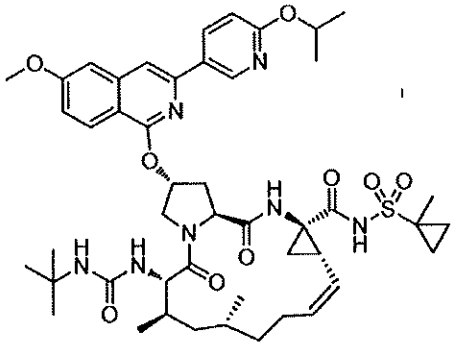
Composto 5229: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s largo, 1H), 9,05 (s largo, 1H), 8,98 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,15 (dd,

J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,00 (s largo, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 5,36 (spt, J=6,2 Hz, 1H), 5,09-4,93 (m, 1H), 4,66 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,58-4,45 (m, 2H), 4,01 (dd, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (t, J=9,8 Hz, 1H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,42-2,24 (m, 2H), 2,01-1,73 (m, 4H), 1,72-1,08 (m, 21H), 1,00-0,83 (m, 8H), 0,77 (t, J=12,4 Hz, 1H), 0,41-0,31 (m, 2H); MS: MS m/z 927,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5230 e del Composto 5231



Composto 5230



Composto 5231

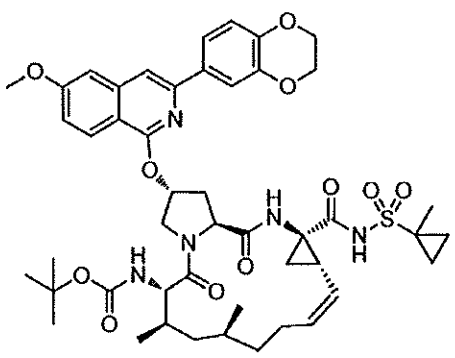
I Composti 5230 e 5231 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5230: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; MS: MS m/z 902,7 (M^++1).

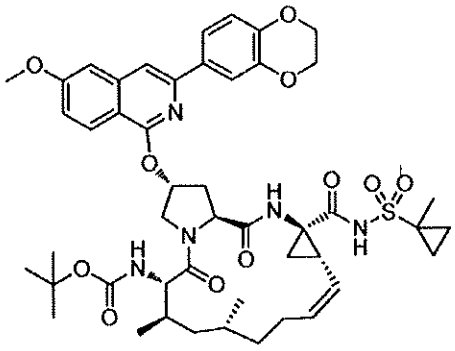
Composto 5231: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s largo, 1H), 9,05 (s largo, 1H), 8,98 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,41

(dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,98 (s largo, 2H), 5,59 (s, 1H), 5,57-5,46 (m, 1H), 5,36 (spt, J=6,2 Hz, 1H), 5,07-4,91 (m, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 1H), 4,00 (dd, J=11,1, 3,5 Hz, 1H), 3,94-3,84 (m, 4H), 2,81-2,63 (m, 2H), 2,42-2,27 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,79-0,83 (m, 35H), 0,81-0,73 (m, 1H); MS: MS m/z 902,7 (M^++1).

Preparazione del Composto 5232 e del Composto 5233



Composto 5232



Composto 5233

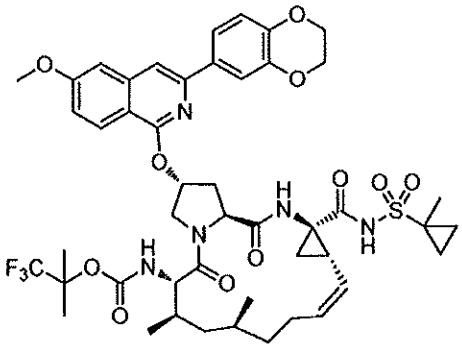
I Composti 5232 e 5233 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5232: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b] [1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 902,1 (M^++1).

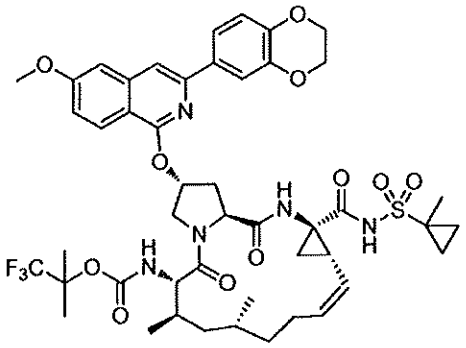
Composto 5233: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b] [1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s largo, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,82 (s,

1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (dd, J=8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,96 (s largo, 1H), 5,58-5,50 (m, 1H), 5,03-4,95 (m, 1H), 4,61 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,32 (s, 4H), 3,97 (dd, J=11,1, 2,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,56-1,08 (m, 18H), 1,01-0,85 (m, 8H), 0,76 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 902,1 (M^++1).

Preparazione del Composto 5234 e del Composto 5235



Composto 5234



Composto 5235

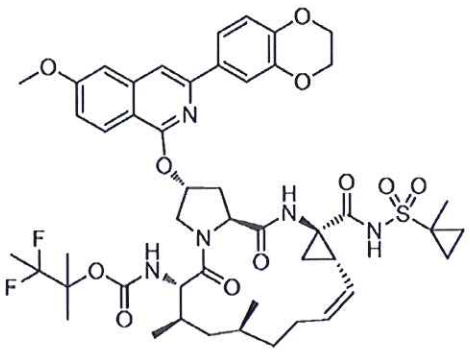
I Composti 5234 e 5235 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5234: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 956,5 (M^++1).

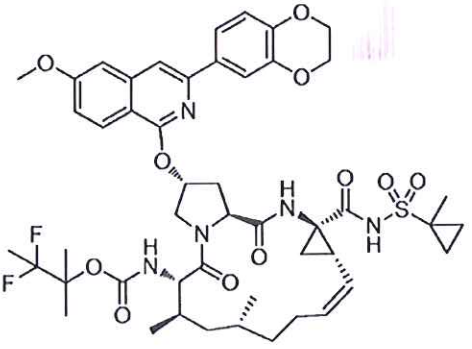
Composto 5235: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,99 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,34 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,98 (s largo, 1H), 5,60-5,47 (m, 1H), 5,00 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 4,32 (s, 4H), 3,97 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,50-1,10 (m, 14H), 0,98-0,86 (m, 8H), 0,78 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 956,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5236 e del Composto 5237



Composto 5236



Composto 5237

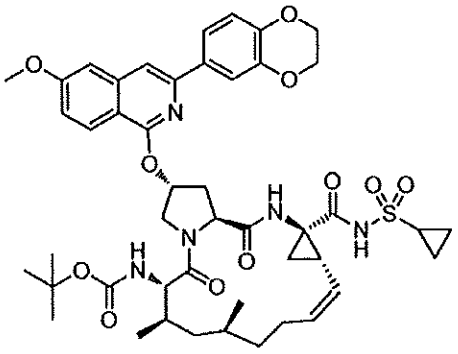
I Composti 5236 e 5237 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

Composto 5236: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 952,5 (M^++1).

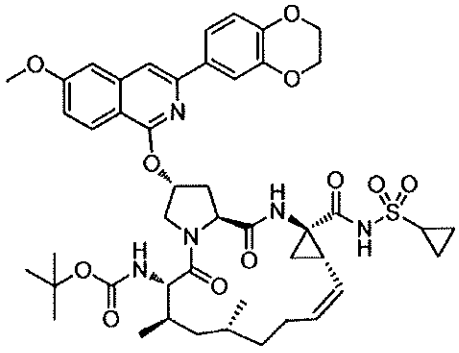
Composto 5237:3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-

metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s largo, 1H), 9,07 (s largo, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,61 (m, 3H), 7,34 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,98 (s largo, 1H), 5,59-5,49 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 1H), 4,61-4,46 (m, 2H), 4,32 (s, 4H), 3,98 (dd, J=11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (dd, J=10. 4, 8,5 Hz, 1H), 2,80-2,67 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,66-1,05 (m, 19H), 1,00-0,84 (m, 8H), 0,78 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 952,5 (M^++1).

Preparazione del Composto 5238 e del Composto 5239



Composto 5238



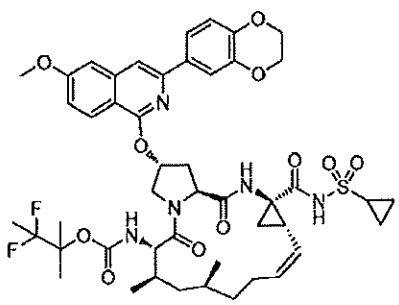
Composto 5239

I Composti 5238 e 5239 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del Composto 3117:

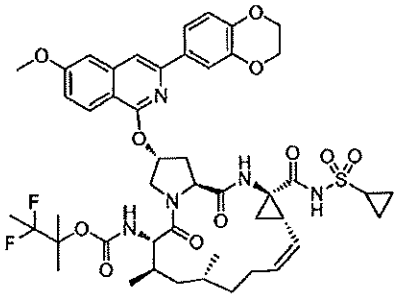
Composto 5238: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 888,5 (M^++1).

Composto 5239: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,92 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,94 (s largo, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 5,07 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,32 (s, 4H), 3,95 (dd, J=11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,40-2,23 (m, 2H), 2,01-1,68 (m, 3H), 1,65-1,51 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 2H), 1,30-0,96 (m, 14H), 0,95 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 888,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5240 e del composto 5241



Composto 5240



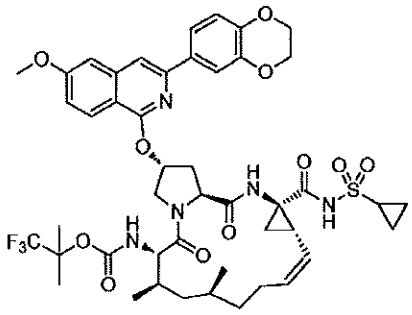
Composto 5241

I composti 5240 e 5241 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

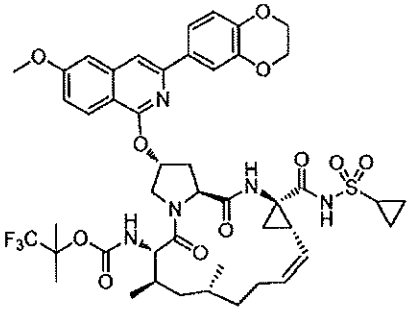
Composto 5240: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 938,5 (M^++1).

Composto 5241: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s largo, 1H), 8,93 (s largo, 1H), 8,00 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,95 (s largo, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 5,17-5,02 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,32 (s, 4H), 3,96 (dd, J=11,1, 2,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 2H), 1,99-1,69 (m, 3H), 1,66-0,97 (m, 18H), 0,95 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,77 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 938,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5242 e del composto 5243



Composto 5242



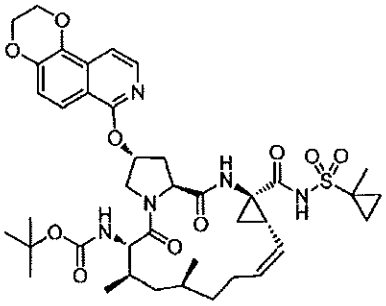
Composto 5243

I composti 5242 e 5243 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

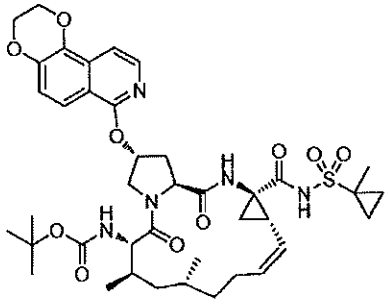
Composto 5242: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 942,1 (M^++1).

Composto 5243: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 8,00 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,70 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,96 (s largo, 1H), 5,59-5,49 (m, 1H), 5,18-5,02 (m, 1H), 4,61-4,44 (m, 2H), 4,32 (s, 4H), 3,95 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (dd, J=10,4, 8,2 Hz, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,42- 2,25 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,64-0,85 (m, 21H), 0,76 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 942,0 (M^++1).

Preparazione del composto 5244 e del composto 5245



Composto 5244



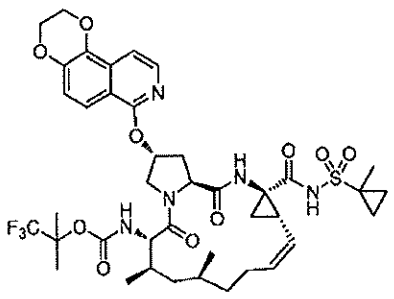
Composto 5245

I composti 5244 e 5245 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

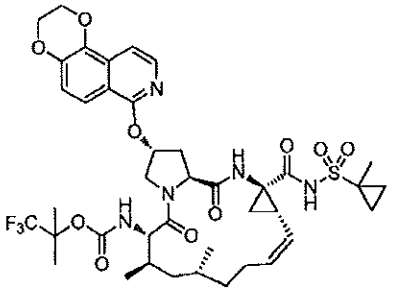
Composto 5244: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 796,7 (M^++1).

Composto 5245: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 7,96 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,58-5,46 (m, 1H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,58 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,50-4,34 (m, 5H), 3,90 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,70 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 1H), 2,74-2,54 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,96-1,03 (m, 24H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,72 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 796,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5246 e del composto 5247



Composto 5246



Composto 5247

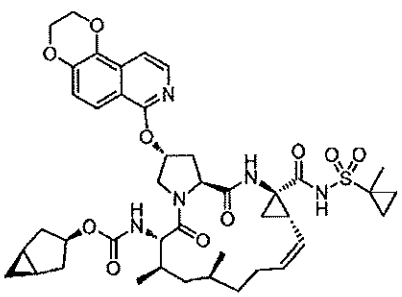
I composti 5246 e 5247 sono stati preparati mediante una delle procedure generali descritte sopra:

Composto 5246: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 850,7 (M^++1).

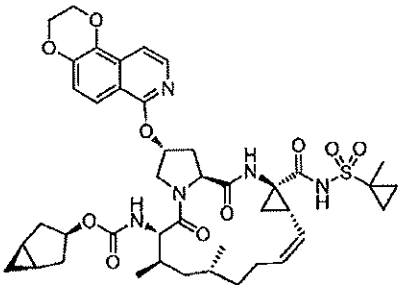
Composto 5247: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,15 (s largo, 1H), 7,97 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,59-5,48 (m, 1H), 5,04-4,93 (m, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,48-4,32 (m, 4H), 3,91 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,72- 2,57 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,76-1,04 (m, 17H), 0,98-0,84 (m, 8H), 0,75 (t, J=11,9 Hz, 1H); MS: MS m/z 850,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5248 e del composto 5249



Composto 5248



Composto 5249

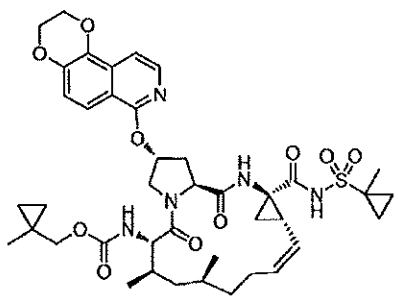
I composti 5248 e 5249 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5248: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 820,7 (M^++1).

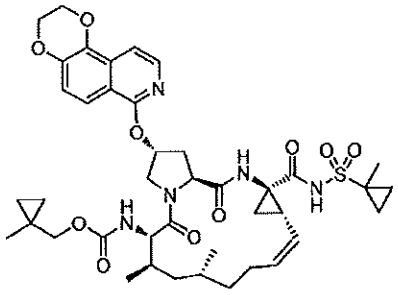
Composto 5249: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,07 (s largo, 1H), 7,97 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,15 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,60-5,44 (m, 1H), 5,12- 4,92 (m, 1H), 4,62

(t, J=6,6 Hz, 1H), 4,52- 4,32 (m, 5H), 3,93 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,75 (dd, J=10,5, 9,0 Hz, 1H), 2,76-2,54 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 2H), 2,03-1,07 (m, 20H), 0,99-0,82 (m, 8H), 0,72 (t, J=12,4 Hz, 1H), 0,36 (d, J=4,9 Hz, 2H); MS: MS m/z 820,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5250 e del composto 5251



Composto 5250



Composto 5251

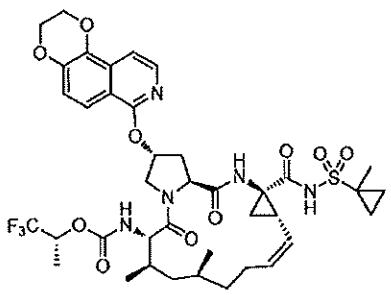
I composti 5250 e 5251 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5250: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 808,7 (M^++1).

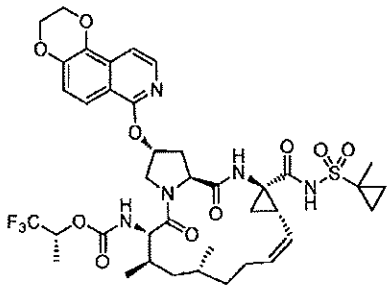
Composto 5251: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 7,96 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 5,06-4,94 (m, 1H), 4,58-4,35 (m, 6H), 3,94 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 3,46-3,39 (m,

2H), 2,75-2,54 (m, 2H), 2,39-2,23 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,74-0,82 (m, 22H), 0,74 (t, J=12,3 Hz, 1H), 0,31-0,25 (m, 1H), 0,24-0,15 (m, 3H); MS: MS m/z 808,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5252 e del composto 5253



Composto 5252



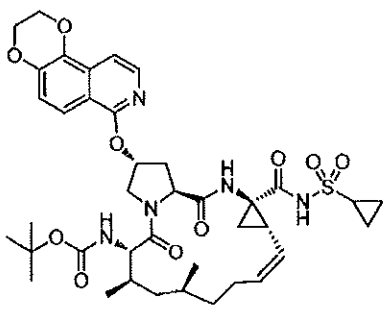
Composto 5253

I composti 5252 e 5253 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

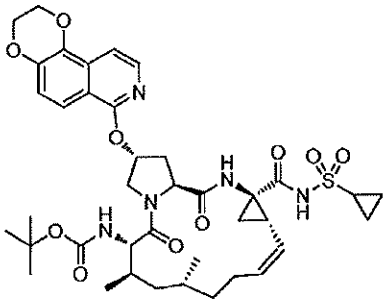
Composto 5252: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 836,7 (M^++1).

Composto 5253: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,08 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,61-5,46 (m, 1H), 5,09-4,93 (m, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,58-4,32 (m, 6H), 3,94 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=10,8, 8,1 Hz, 1H), 2,72- 2,56 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,74-0,85 (m, 22H), 0,77 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 836,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5254 e del composto 5255



Composto 5254



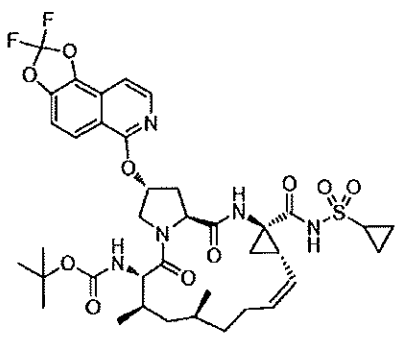
Composto 5255

I composti 5254 e 5255 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

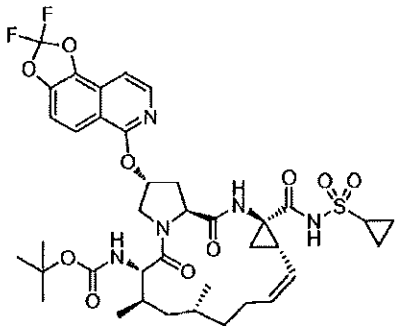
Composto 5254: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 796,7 (M^++1).

Composto 5255: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 7,96 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,58-5,46 (m, 1H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,58 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,50-4,34 (m, 5H), 3,90 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,70 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 1H), 2,74-2,54 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,96-1,03 (m, 24H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,72 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 796,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5256 e del composto 5257



Composto 5256



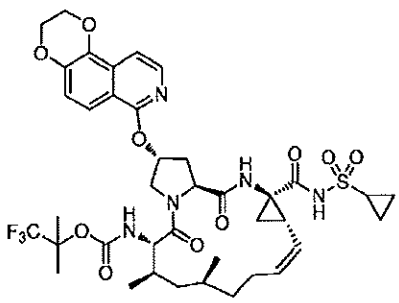
Composto 5257

I composti 5256 e 5257 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

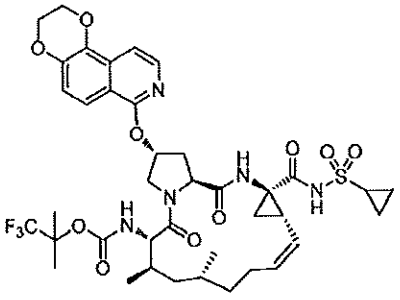
Composto 5256: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 804,5 (M^++1).

Composto 5257: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s largo, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 8,17 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,61-5,46 (m, 1H), 5,10-4,98 (m, 1H), 4,65 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,58-4,45 (m, 1H), 3,88 (dd, J=11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=10,4, 8,2 Hz, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,72- 2,60 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,49-1,31 (m, 2H), 1,23-0,83 (m, 20H), 0,72 (t, J=12,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 804,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5258 e del composto 5259



Composto 5258



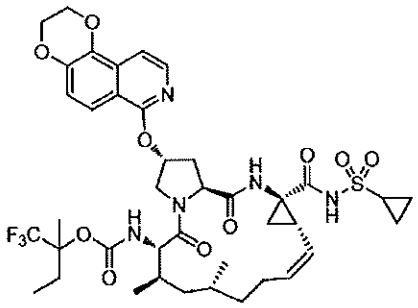
Composto 5259

I composti 5258 e 5259 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5258: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 836,6 (M^++1).

Composto 5259: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 7,98 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,59-5,48 (m, 1H), 5,11-5,00 (m, 1H), 4,61-4,30 (m, 6H), 3,89 (dd, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,31 (ddd, J=13,7, 10,2, 3,8 Hz, 2H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,47-0,84 (m, 19H), 0,74 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 836,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5260

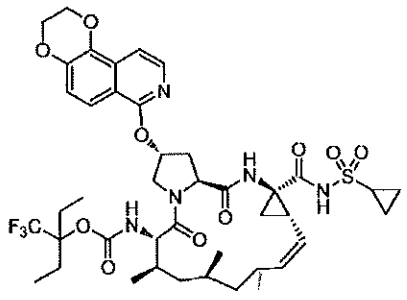


Composto 5260

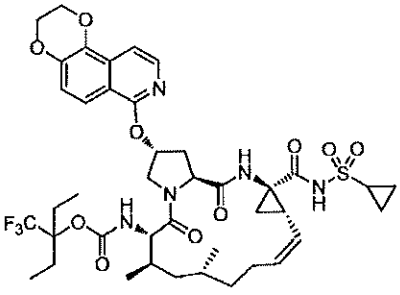
Il composto 5260 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5260: 1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-flisochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 850,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5261 e del composto 5262



Composto 5261



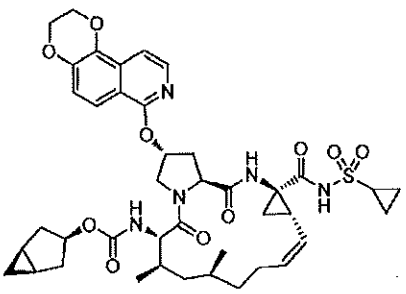
Composto 5262

I composti 5261 e 5262 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

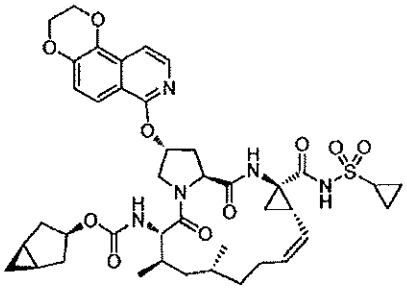
Composto 5261: 3-(trifluorometil)pentan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 864,7 (M^++1).

Composto 5262: 3-(trifluorometil)pentan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s largo, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 7,97 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,62- 5,47 (m, 1H), 5,15-4,98 (m, 1H), 4,58-4,34 (m, 6H), 3,93 (dd, J=11,1, 3,4 Hz, 1H), 3,74 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 2H), 1,95-0,86 (m, 22H), 0,77 (t, J=7,5 Hz, 4H), 0,60 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 864,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5263 e del composto 5264



Composto 5263



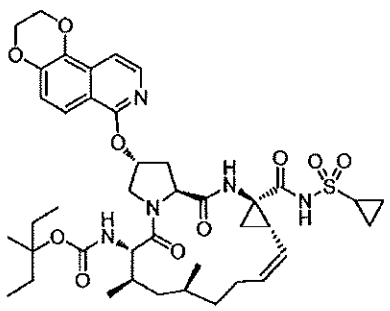
Composto 5264

I composti 5263 e 5264 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

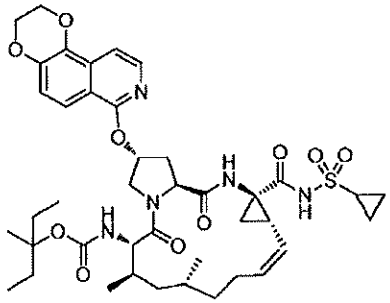
Composto 5263: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 806,7 (M^++1).

Composto 5264: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s largo, 1H), 8,95 (s largo, 1H), 7,97 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,14 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,59-5,45 (m, 1H), 5,18-4,99 (m, 1H), 4,64 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,52- 4,33 (m, 6H), 3,91 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,75 (dd, J=10,5, 9,0 Hz, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,72- 2,54 (m, 2H), 2,37-2,21 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,75-0,82 (m, 20H), 0,71 (t, J=12,4 Hz, 1H), 0,40-0,31 (m, 2H); MS: MS m/z 806,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5265 e del composto 5266



Composto 5265



Composto 5266

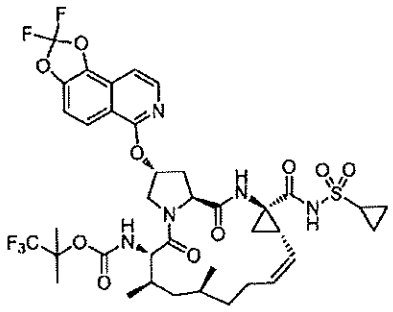
I composti 5265 e 5266 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5265: 3-metilpentan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

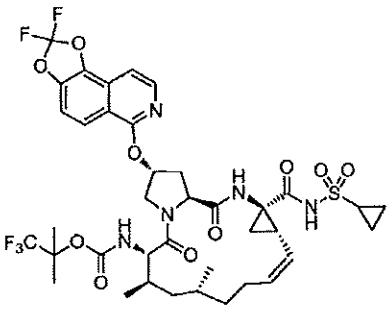
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 810,7 (M^++1).

Composto 5266: 3-metilpentan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s largo, 1H), 8,99 (s largo, 1H), 7,96 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 5,13-4,97 (m, 1H), 4,54 (d, J=1,0 Hz, 1H), 4,48-4,33 (m, 5H), 3,90 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,72 (dd, J=10,4, 8,9 Hz, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,65-0,83 (m, 22H), 0,78-0,59 (m, 7H); MS: MS m/z 810,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5267 e del composto 5268



Composto 5267



Composto 5268

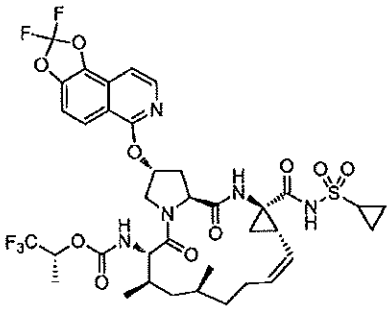
I composti 5267 e 5268 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5267: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

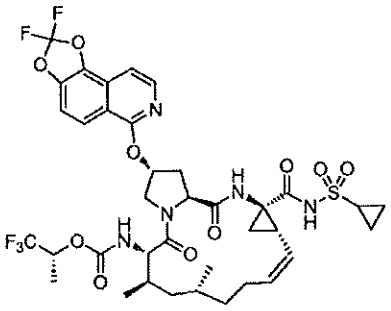
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 858,7 (M^++1).

Composto 5268: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s largo, 1H), 9,05 (s largo, 1H), 8,18 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J=5,8 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,60-5,46 (m, 1H), 5,13-4,99 (m, 1H), 4,63-4,48 (m, 2H), 3,89 (dd, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, J=10,5, 7,8 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,71-2,58 (m, 2H), 2,43-2,21 (m, 2H), 1,95-0,90 (m, 21H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 858,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5269 e del composto 5270



Composto 5269



Composto 5270

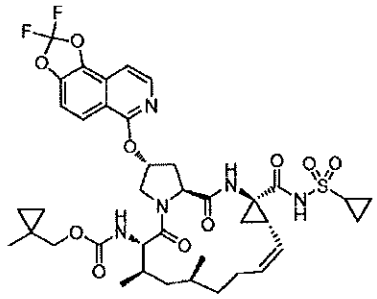
I composti 5269 e 5270 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5269: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

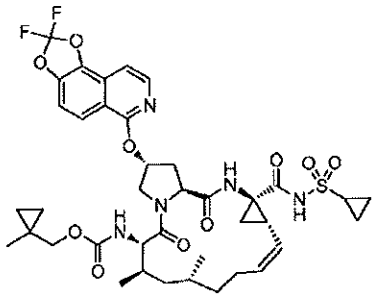
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 844,6 (M^++1).

Composto 5270: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,16 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,70 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J=5,8 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 5,12- 5,00 (m, 1H), 4,65-4,49 (m, 2H), 4,31 (quin, J=6,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,32- 2,19 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 3H), 1,48-1,31 (m, 2H), 1,21-0,95 (m, 8H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=11,9 Hz, 1H); MS: MS m/z 844,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5271 e del composto 5272



Composto 5271



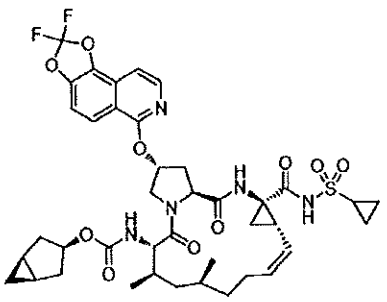
Composto 5272

I composti 5271 e 5272 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

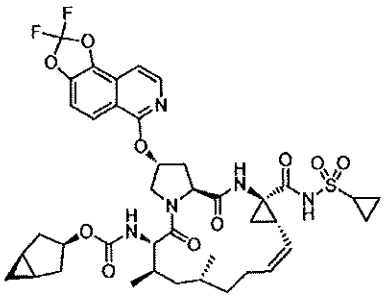
Composto 5271: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 816,7 (M^++1).

Composto 5272: (1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s largo, 1H), 9,00 (s largo, 1H), 8,16 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J=5,8 Hz, 1H), 5,86 (s largo, 1H), 5,59-5,45 (m, 1H), 5,14-4,95 (m, 1H), 4,59 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,52 (t, J=8,1 Hz, 1H), 3,90 (dd, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,68 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 3,30-3,12 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,72- 2,57 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,73-1,51 (m, 3H), 1,48-1,30 (m, 2H), 1,22- 0,77 (m, 14H), 0,73 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,23-0,04 (m, 4H); MS: MS m/z 816,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5273 e del composto 5274



Composto 5273



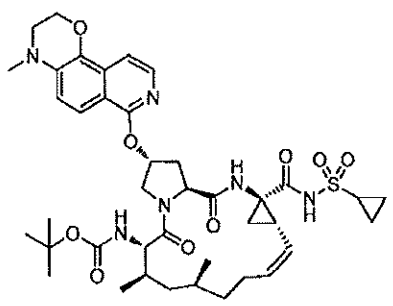
Composto 5274

I composti 5273 e 5274 sono stati sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

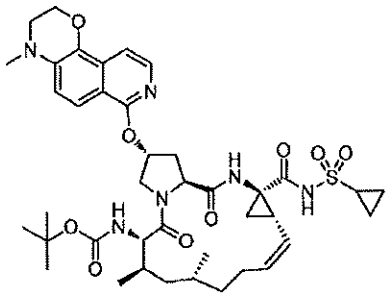
Composto 5273: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 828,6 (M^++1).

Composto 5274: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s largo, 1H), 8,98 (s largo, 1H), 8,16 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,87 (s largo, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 5,12- 4,99 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 3H), 3,91 (dd, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,72- 2,59 (m, 2H), 2,41-2,21 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 3H), 1,72- 0,87 (m, 18H), 0,85 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,72 (t, J=11,7 Hz, 1H), 0,38-0,24 (m, 2H); MS: MS m/z 828,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5275 e del composto 5276



Composto 5275



Composto 5276

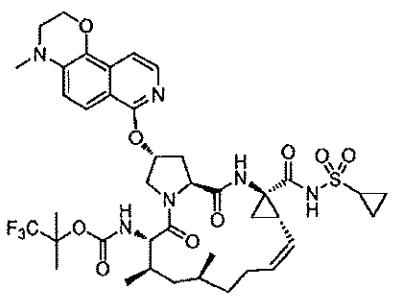
I composti 5275 e 5276 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5275: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 795,6 (M^++1).

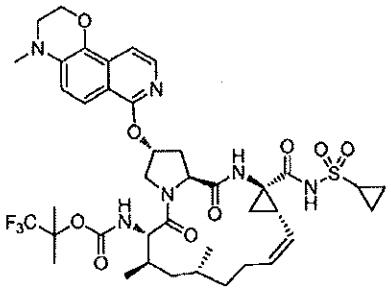
Composto 5276: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 7,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,59-5,45 (m, 1H), 5,13-4,99 (m, 1H), 4,53 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 3H), 3,88 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, J=9,9, 9,0 Hz, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,62- 2,54 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,98-0,95 (m, 21H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,72 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 795,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5277 e del composto 5278



Composto 5277



Composto 5278

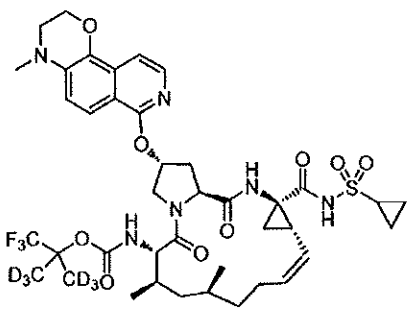
I composti 5277 e 5278 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5277: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 849,6 (M^++1).

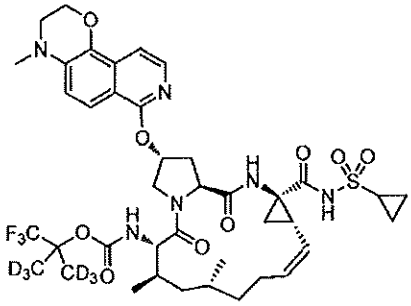
Composto 5278: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s largo, 1H), 9,00 (s largo, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,59 (d,

J=8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,58-5,44 (m, 1H), 5,17-5,02 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,42- 4,30 (m, 2H), 3,88 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,71 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,72- 2,54 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,63-0,96 (m, 15H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,72 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 849,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5279 e del composto 5280



Composto 5279



Composto 5280

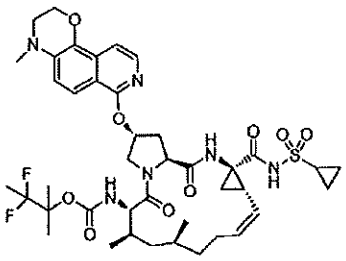
I composti 5279 e 5280 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5279: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; MS: MS m/z 855,6 (M^++1).

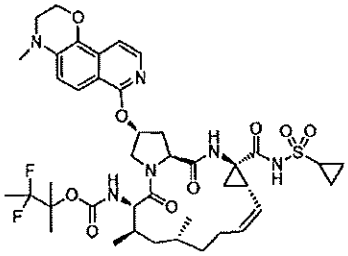
Composto 5280: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,59 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,61-5,48 (m, 1H), 5,11-4,99 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,42- 4,31 (m, 2H), 3,88 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,71 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 3,47-3,37 (m, 2H),

2,98 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 2,73-2,55 (m, 2H), 2,36-2,20 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,64-0,95 (m, 9H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 855,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5281 e del composto 5282



Composto 5281



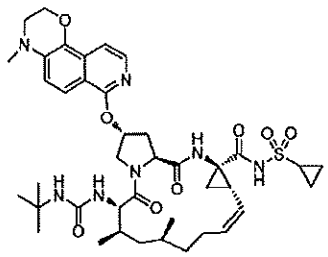
Composto 5282

I composti 5281 e 5282 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

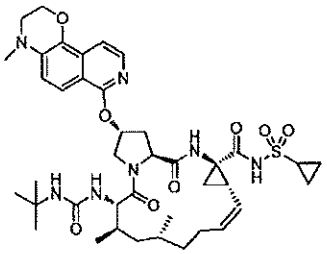
Composto 5281: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 845,6 (M^++1).

Composto 5282: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s largo, 1H), 8,98 (s largo, 1H), 7,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,25 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,46 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,42- 4,23 (m, 2H), 3,99-3,81 (m, 1H), 3,72 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,90-2,35 (m, 3H), 2,32- 2,24 (m, 2H), 1,97-1,07 (m, 24H), 0,97-0,80 (m, 6H), 0,73 (m, 1H); MS: MS m/z 845,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5283 e del composto 5284



Composto 5283



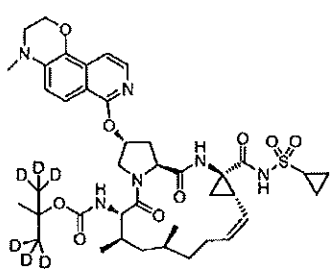
Composto5284

I composti 5283 e 5284 sono stati sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

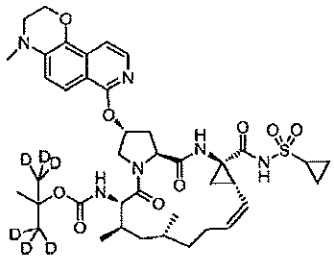
Composto 5283: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 794,7 (M^++1).

Composto 5284: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 7,82-7,66 (m, 2H), 7,32 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,44 (td, J=10,1, 5,6 Hz, 1H), 5,06 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,55 (dd, J=9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 2H), 4,09-3,95 (m, 2H), 3,41 (dd, J=5,0, 3,5 Hz, 2H), 2,94-2,84 (m, 3H), 2,74-2,54 (m, 2H), 2,47-2,25 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,83-1,65 (m, 4H), 1,48 (dd, J=9,5, 5,5 Hz, 1H), 1,35-1,21 (m, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,14-1,01 (m, 3H), 0,96 (m, 6H), 0,80 (t, J=11,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 794,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5285 e del composto 5286



Composto 5285



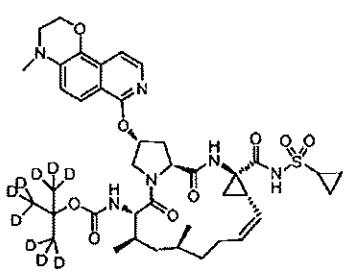
Composto 5286

I composti 5285 e 5286 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

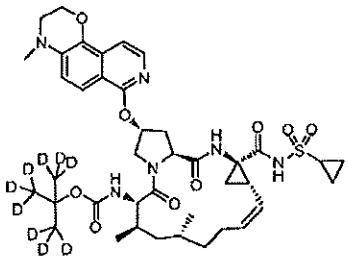
Composto 5285: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 801,7 (M^++1).

Composto 5286: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 7,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,13 (s largo, 1H), 7,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,42- 4,34 (m, 3H), 3,98-3,82 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 1H), 2,98 9s, 3H), 2,92- 2,83 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 2H), 1,99-1,10 (m, 18H), 1,01-0,82 (m, 6H), 0,76-0,63 (m, 1H); MS: MS m/z 801,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5287 e del composto 5288



Composto 5287



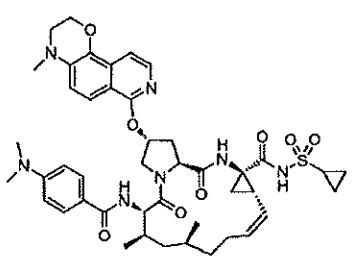
Composto 5288

I composti 5287 e 5288 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

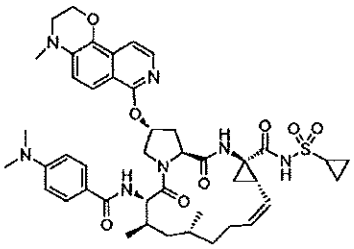
Composto 5287: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 804,7 (M^++1).

Composto 5288: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 7,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,13 (s largo, 1H), 7,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,44-4,30 (m, 3H), 4,01-3,83 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,40 (d, J=2,7 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,38-2,22 (m, 2H), 1,92-1,05 (m, 14 H), 0,99-0,80 (m, 6H), 0,80-0,64 (m, 1H); MS: MS m/z 804,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5289 e del composto 5290



Composto 5289



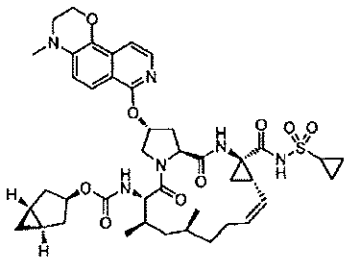
Composto 5290

I composti 5289 e 5290 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

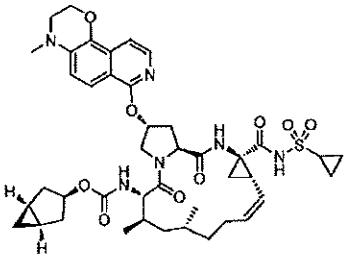
Composto 5289: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 842,7 (M^++1).

Composto 5290: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 8,27 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, J=8,9 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,69-6,60 (m, J=9,2 Hz, 2H), 5,79 (s largo, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,45-4,25 (m, 4H), 3,97 (dd, J=11,0, 3,7 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,03-2,89 (m, 10H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,49-1,25 (m, 9H), 0,95 (m, 9H), 0,87-0,74 (m, 1H) MS: MS m/z 842,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5291 e del composto 5292



Composto 5291



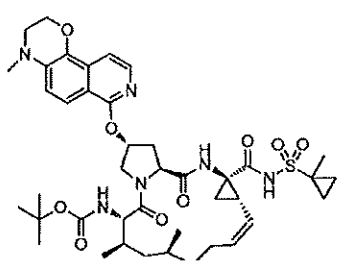
Composto 5292

I composti 5291 e 5292 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

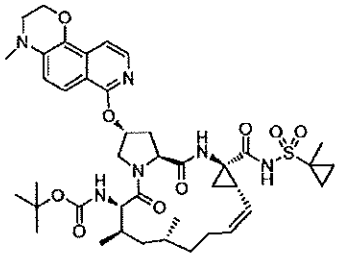
Composto 5291: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 819,6 (M^++1).

Composto 5292: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s largo, 1H), 8,96 (s largo, 1H), 7,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,68 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 4H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,77 (t, J=9,8 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,95-2,28 (m, 3H), 2,34-2,22 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,59-1,14 (m, 13H), 0,94-0,85 (m, 6H), 0,72 (m, 1H), 0,42- 0,28 (m, 2H); MS: MS m/z 819,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5293 e del composto 5294



Composto 5293



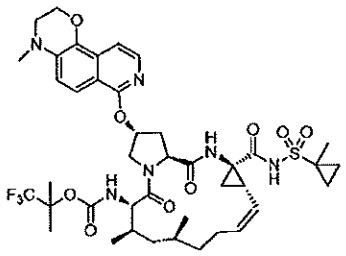
Composto 5294

I composti 5293 e 5294 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

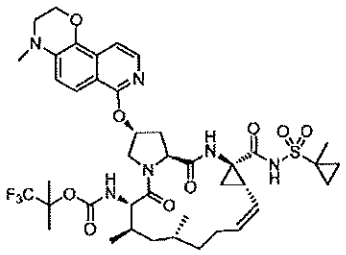
Composto 5293: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 809,5 (M^++1).

Composto 5294: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 7,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,17 (s largo, 1H), 7,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 4H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,73 (t, J=9,5 Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,95-2,28 (m, 3H), 2,41-2,24 (m, 2H), 1,92-1,09 (m, 23H), 0,97-0,85 (m, 6H), 0,73 (m, 1H); MS: MS m/z 809,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5295 e del composto 5296



Composto 5295



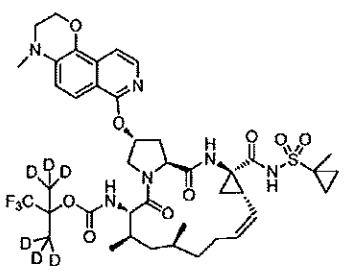
Composto 5296

I composti 5295 e 5296 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

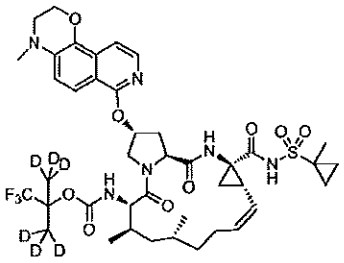
Composto 5295: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 863,5 (M^++1).

Composto 5296: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,59 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,50-4,34 (m, 4H), 3,92- 3,84 (m, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,52- 3,38 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,95-2,28 (m, 3H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,94-1,24 (m, 17H), 1,10 (s, 3H), 0,95-0,86 (m, 6H), 0,74 (s largo, 1H); MS: MS m/z 863,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5297 e del composto 5298



Composto 5297



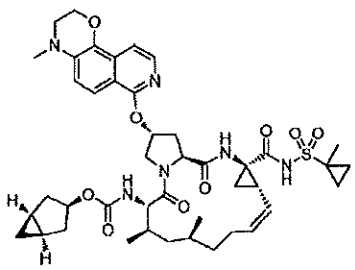
Composto 5298

I composti 5297 e 5298 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

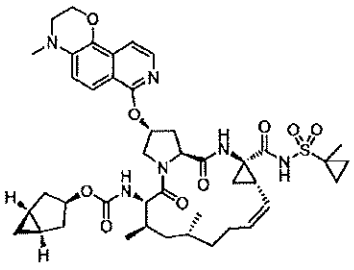
Composto 5297: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 869,7 (M^++1).

Composto 5298: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,15 (s largo, 1H), 7,82 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,68-7,53 (m, J=9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,44-4,30 (m, 2H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,95-2,28 (m, 3H), 2,35-2,18 (m, 2H), 2,01-1,25 (m, 15H), 0,99-0,81 (m, 6H), 0,74 (m, 1H); MS: MS m/z 869,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5299 e del composto 5300



Composto 5299



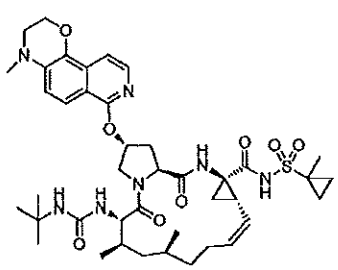
Composto 5300

I composti 5299 e 5300 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

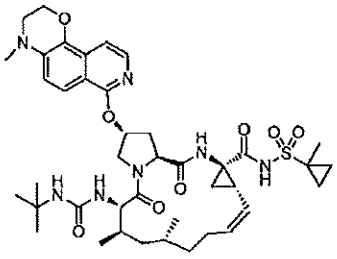
Composto 5299: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 833,6 (M^++1).

Composto 5300: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,15 (s largo, 1H), 7,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,66 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,48-4,28 (m, 4H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,95-2,28 (m, 3H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,03-1,13 (m, 20H), 0,92 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (m, 1H), 0,41-0,25 (m, 2H); MS: MS m/z 833,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5301 e del composto 5302



Composto 5301



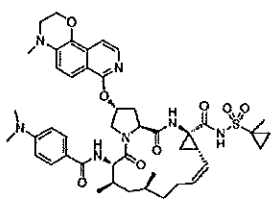
Composto 5302

I composti 5301 e 5302 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

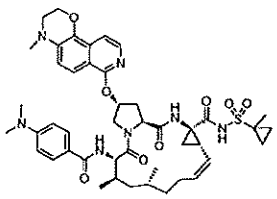
Composto 5301: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; MS: MS m/z 808,6 (M^++1).

Composto 5302: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide; ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,07 (s largo, 1H), 7,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,97 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,52 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,98 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,51 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,46-4,28 (m, 3H), 3,99-3,75 (m, 2H), 3,41 (d, J=4,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,32- 2,20 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,79-1,07 (m, 12H), 1,08 (s, 9H), 0,92 (m, 7H), 0,74 (m, 1H); MS: MS m/z 808,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5303 e del composto 5304



Composto 5303



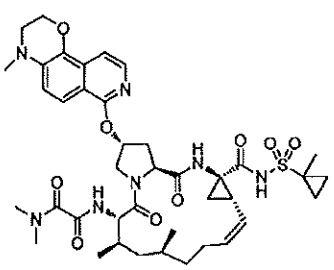
Composto 5304

I composti 5303 e 5304 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

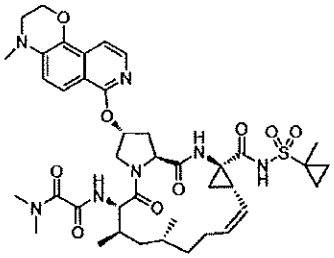
Composto 5303: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 856,6 (M^++1).

Composto 5304: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 7,73 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,38 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J=8,9 Hz, 2H), 5,83 (s largo, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,00 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,58 (dd, J=9,6, 7,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,09 (dd, J=11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,43 (t, J=4,1 Hz, 2H), 3,04-2,92 (m, 10H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,56-1,38 (m, 8H), 1,28-1,17 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,93-0,84 (m, 2H); MS: MS m/z 856,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5305 e del composto 5306



Composto 5305



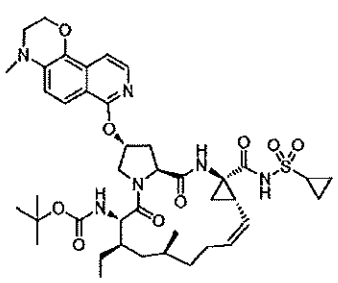
Composto 5306

I composti 5305 e 5306 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

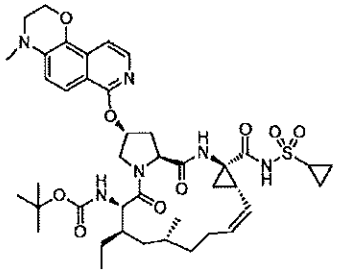
Composto 5305: N1-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide. MS: MS m/z 808,6 (M^++1).

Composto 5306: N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,52- 4,29 (m, 4H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,04 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,75-2,55 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,75-1,17 (m, 12 H), 0,92 (dd, J=17,7, 6,7 Hz, 6H), 0,80 (m, 1H); MS: MS m/z 808,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5307 e del composto 5308



Composto 5307



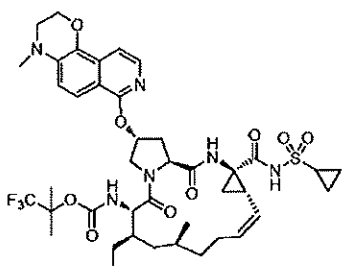
Composto 5308

I composti 5307 e 5308 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

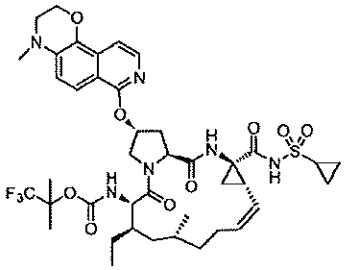
Composto 5307: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 809,5 (M^++1).

Composto 5308: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 7,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,53 (d, J=4,9 Hz, 1H), 5,10-4,98 (m, 1H), 4,55 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,45-4,34 (m, 3H), 4,01-3,84 (m, 2H), 3,40 (d, J=2,4 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,60-1,38 (m, 7H), 1,18 (s, 9H), 1,06-0,93 (m, 9H), 0,74 (m, 3H); MS m/z 809,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5309 e del composto 5310



Composto 5309



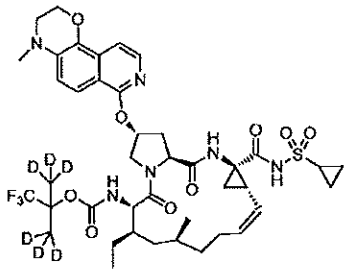
Composto 5310

I composti 5309 e 5310 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

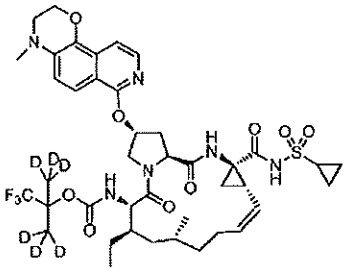
Composto 5309: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 863,5 (M^++1).

Composto 5310: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 7,83 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,07 (s largo, 1H), 4,48 (d, J=9,8 Hz, 2H), 4,43-4,30 (m, 2H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (s, 1H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,69-0,92 (m, 23H), 0,73 (m, 3H); MS m/z 863,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5311 e del composto 5312



Composto 5311



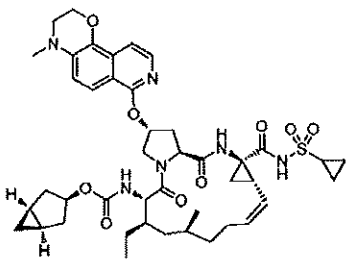
Composto 5312

I composti 5311 e 5312 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

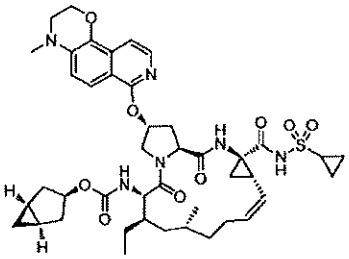
Composto 5311: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 869,6 (M^++1).

Composto 5312: 1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 7,83 (d, J=5,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,53 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,06 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,55-4,42 (m, 2H), 4,42- 4,30 (m, 2H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,72- 2,57 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,60 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,52-1,29 (m, 5H), 1,25-1,05 (m, 3H), 1,05-0,88 (m, 6H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 869,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5313 e del composto 5314



Composto 5313



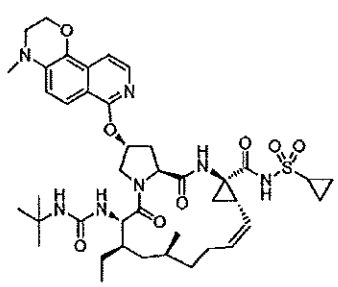
Composto 5314

I composti 5313 e 5314 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

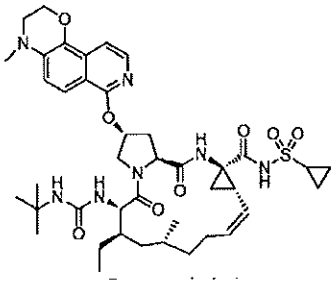
Composto 5313: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 833,5 (M^++1).

Composto 5314: (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s largo, 1H), 8,95 (s largo, 1H), 7,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,08 (s largo, 1H), 4,66 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,51-4,31 (m, 4H), 4,06-3,83 (m, 2H), 3,46-3,3 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,58-0,92 (m, 20H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H), 0,42- 0,31 (m, 2H); MS: MS m/z 833,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5315 e del composto 5316



Composto 5315



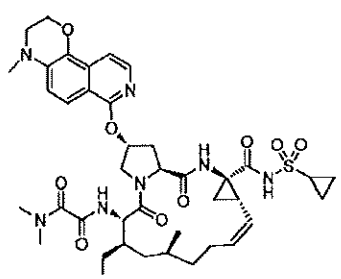
Composto 5316

I composti 5315 e 5316 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

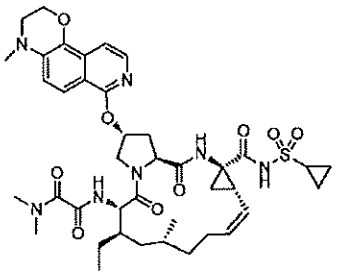
Composto 5315: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 808,5 (M^++1).

Composto 5316: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s largo, 1H), 8,91 (s largo, 1H), 7,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,95 (d, J=9,5 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,49 (s largo, 1H), 5,09 (s largo, 1H), 4,52 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,45-4,30 (m, 3H), 4,09 (t, J=10,2 Hz, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,92- 2,84 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,35-2,19 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,57-0,92 (m, 25H), 0,79 (t, J=7,3 Hz, 3H); MS: MS m/z 808,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5317 e del composto 5318



Composto 5317



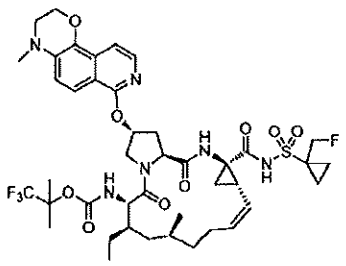
Composto 5318

I composti 5317 e 5318 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

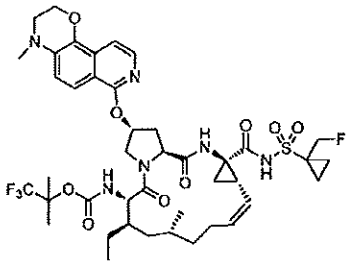
Composto 5317: N1-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide MS: MS m/z 808,5 (M^++1).

Composto 5318: N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s largo, 1H), 9,08-8,88 (m, 2H), 7,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,60-5,45 (m, 1H), 5,09 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,51-4,28 (m, 5H), 4,02 (dd, J=11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,42 (dd, J=5,0, 3,2 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,9 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,61 (dd, J=13,6, 6,9 Hz, 1H), 2,39-2,24 (m, 2H), 2,06 (t, J=10,5 Hz, 1H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,65-1,38 (m, 7H), 1,18-0,94 (m, 10H), 0,76 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 808,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5319 e del composto 5320



Composto 5319



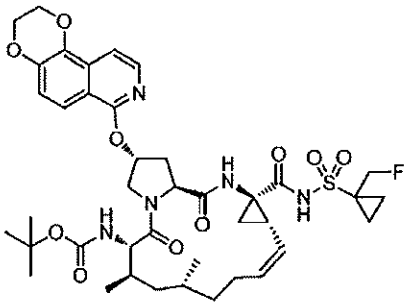
Composto 5320

I composti 5319 e 5320 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5319: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 881,6 (M^++1).

Composto 5320: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 7,82 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,51 (m, 1H), 4,99 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,87-4,58 (m, 2H), 4,49 (d, J=11,6 Hz, 2H), 4,44-4,31 (m, 2H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,71 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,72- 2,62 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,53 (m, 4H), 1,39 (m, 5H), 1,25 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,98-0,84 (m, 6H), 0,80-0,70 (m, 1H); MS: MS m/z 881,6 (M^++1).

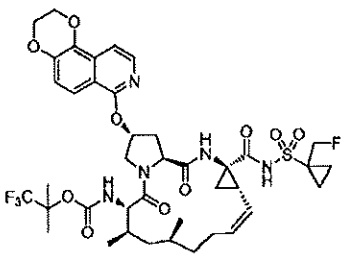
Preparazione del composto 5321



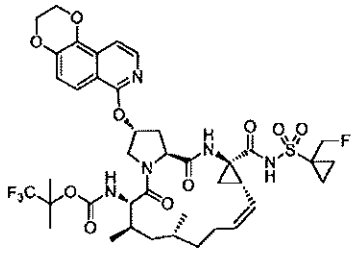
Composto 5321

Il composto 5321 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117: composto 5321: MS: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,97 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,59-5,44 (m, 1H), 5,01-4,75 (m, 2H), 4,59 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,52- 4,31 (m, 6H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,71 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,71-2,56 (m, 2H), 2,37-2,24 (m, 2H), 1,92-1,67 (m, 2H), 1,59-1,08 (m, 18H), 0,96-0,81 (m, 6H), 0,73 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS m/z 814,4 (M^++1).

Preparazione del composto 5322 e del composto 5323



Composto 5322



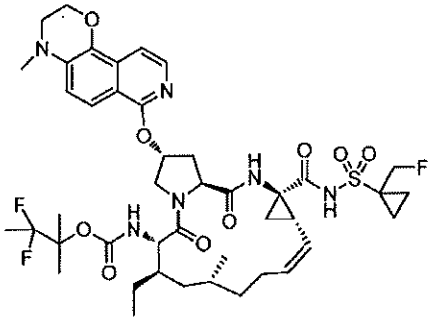
Composto 5323

I composti 5322 e 5323 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5322: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,4aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 868,4 (M^++1).

Composto 5323: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,98 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,59-5,40 (m, 1H), 4,99 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 4,64-4,30 (m, 7H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,53 (m, 4H), 1,46-1,31 (m, 6H), 1,30-1,19 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,98-0,87 (m, 6H), 0,75 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 868,4 (M^++1).

Preparazione del composto 5324

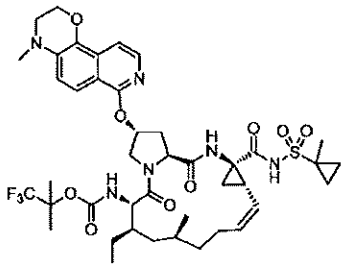


Composto 5324

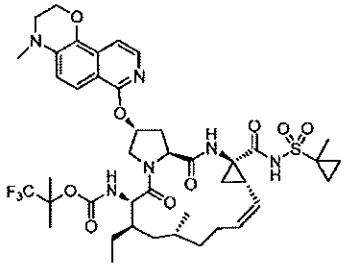
Il composto 5324 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5324: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 7,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,00 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,87-4,60 (m, 2H), 4,48-4,36 (m, 5H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,73 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,37-2,21 (m, 2H), 1,97-1,16 (m, 18H), 1,08 (s, 3H), 0,98-0,87 (m, 6H), 0,75 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 877,4 (M^++1).

Preparazione del composto 5325 e del composto 5326



Composto 5325



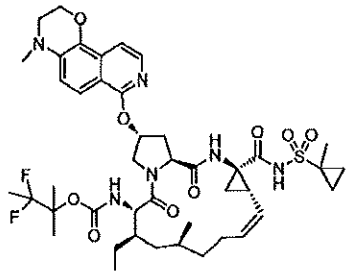
Composto 5326

I composti 5325 e 5326 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

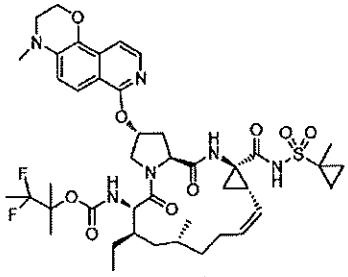
Composto 5325: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 877,5 (M^++1).

Composto 5326: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 7,93-7,77 (m, 2H), 7,57 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,53 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,58-4,43 (m, 2H), 4,43-4,23 (m, 2H), 3,99-3,80 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,56-0,82 (m, 24H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 877,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5327 e del composto 5328



Composto 5327



Composto 5328

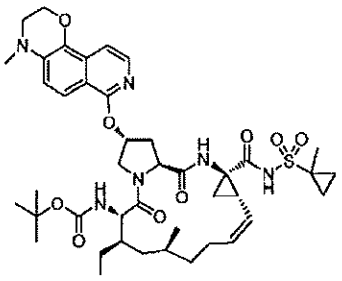
I composti 5327 e 5328 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5327: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S, 3aS,4aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 873,5 (M^++1).

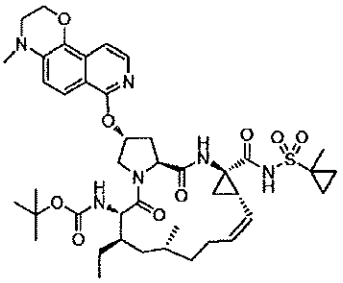
Composto 5328: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 7,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,69-7,51 (m, 2H), 7,25 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,59-4,43 (m, 2H), 4,43-4,23 (m, 2H), 4,04-3,85 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,62-1,16 (m, 19H), 1,01-0,92 (m, 9H), 0,74 (s, 3H); MS: MS m/z 873,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5329 e del composto 5330



Composto 5329



Composto 5330

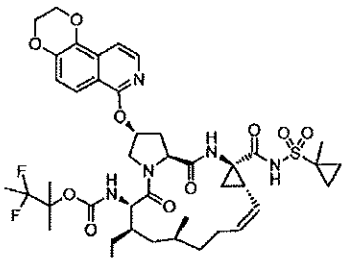
I composti 5329 e 5330 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5329: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 823,5 (M^++1).

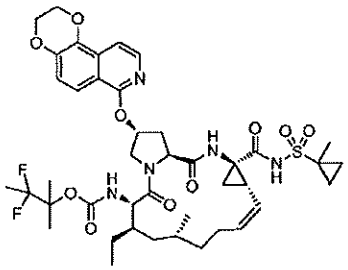
Composto 5330: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s largo, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 7,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,29-7,13 (m, 2H), 7,06 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,64-4,29 (m,

4H), 4,01-3,76 (m, 2H), 3,40 (d, J=2,7 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,80-2,55 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,70-1,24 (m, 12H), 1,17 (s, 9H), 1,05 (m, 2H), 0,93 (m, 5H), 0,74 (s, 3H); MS: MS m/z 823,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5331 e del composto 5332



Composto 5331



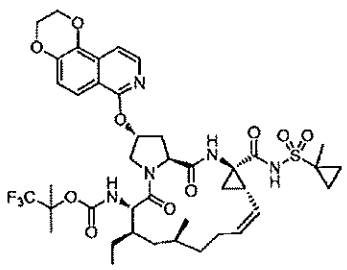
Composto 5332

I composti 5331 e 5332 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

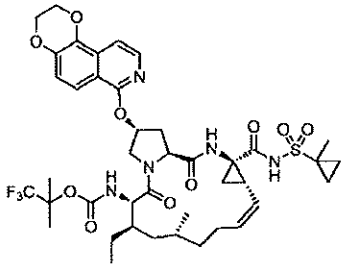
Composto 5331: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 860,8 (M^++1).

Composto 5332: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,73-7,55 (m, 2H), 7,39 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,62- 5,44 (m, 1H), 4,98 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,60-4,27 (m, 6H), 3,98-3,81 (m, 2H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,39-2,22 (m, 2H), 1,93 (d, J=9,8 Hz, 2H), 1,69-1,09 (m, 20H), 1,02- 0,84 (m, 8H), 0,74 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 860,8 (M^++1).

Preparazione del composto 5333 e del composto 5334



Composto 5333



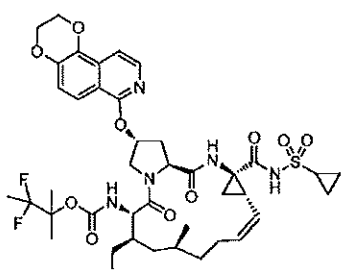
Composto 5334

I composti 5333 e 5334 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

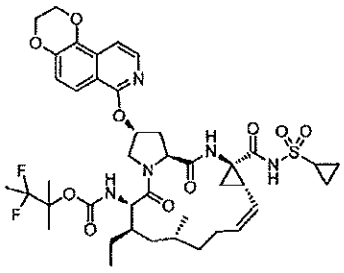
Composto 5333: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 864,4 (M^++1).

Composto 5334: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,61-5,48 (m, 1H), 4,98 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,60-4,32 (m, 6H), 4,03-3,84 (m, 2H), 2,82- 2,58 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 2H), 1,66-0,97 (m, 21H), 0,95-0,87 (m, 4H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 864,4 (M^++1).

Preparazione del composto 5335 e del composto 5336



Composto 5335



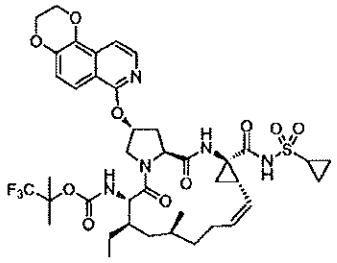
Composto 5336

I composti 5335 e 5336 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

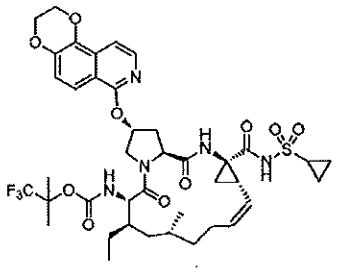
Composto 5335: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 846,5 (M^++1).

Composto 5336: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,70-7,55 (m, 2H), 7,39 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,62- 5,45 (m, 1H), 5,06 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,62- 4,29 (m, 6H), 4,02- 3,81 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,75-2,59 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,93 (d, J=6,4 Hz, 2H), 1,66-1,33 (m, 10H), 1,28 (s, 3H), 1,24-0,88 (m, 12H), 0,74 (t, J=7,3 Hz, 3H); MS: MS m/z 846,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5337 e del composto 5338



Composto 5337



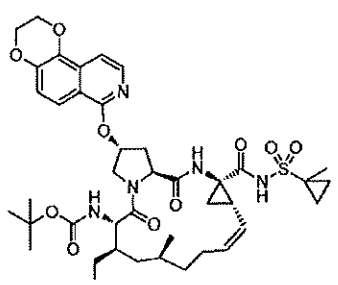
Composto 5338

I composti 5337 e 5338 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

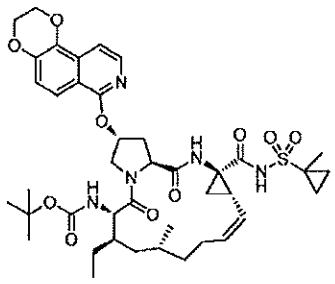
Composto 5337: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 850,7 (M^++1).

Composto 5338: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,06-7,76 (m, 2H), 7,61 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,61-5,45 (m, 1H), 5,05 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,61-4,29 (m, 6H), 3,97-3,77 (m, 2H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,80-2,57 (m, 2H), 2,31 (ddd, J=13,9, 10,2, 4,0 Hz, 2H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,69-1,27 (m, 10H), 1,20-0,85 (m, 12H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 850,7 (M^++1).

Preparazione del composto 5339 e del composto 5340



Composto 5339



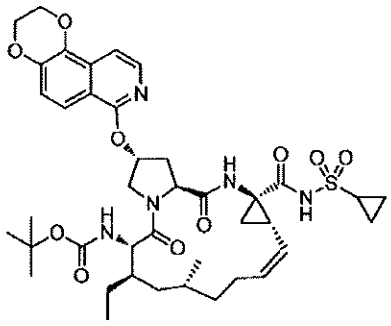
Composto 5340

I composti 5339 e 5340 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5339: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 810,5 (M^++1).

Composto 5340: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,59-5,46 (m, 1H), 4,97 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,61 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,52- 4,29 (m, 6H), 3,92 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,81-2,56 (m, 2H), 2,42- 2,21 (m, 2H), 1,93 (t, J=5,8 Hz, 2H), 1,68-0,83 (m, 27H), 0,73 (s, 3H); MS: MS m/z 810,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5341

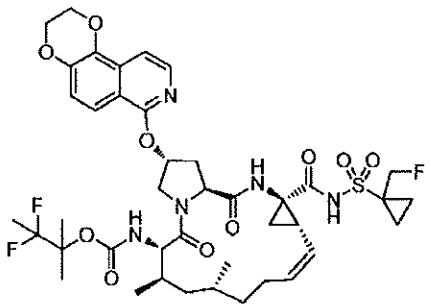


Composto 5341

Il composto 5341 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5341: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 7,97 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,53 (d, J=6,7 Hz, 1H), 5,05 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,60 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, J=20,0, 3,8 Hz, 6H), 3,98-3,79 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,66-1,31 (m, 7H), 1,14 (m, 10H), 1,07-0,90 (m, 7H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 796,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5342

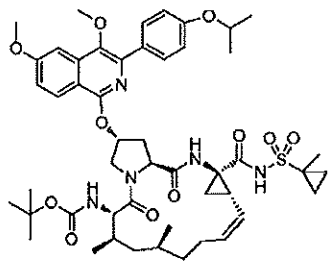


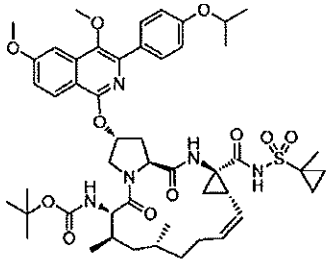
Composto 5342

Il composto 5342 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5342: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 7,98 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,38 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,00 (s largo, 1H), 4,90-4,57 (m, 2H), 4,55-4,27 (m, 6H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,71 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,98-1,11 (m, 18H), 1,04 (s, 3H), 0,96-0,86 (m, 6H), 0,75 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 864,4 (M^++1).

Preparazione del composto 5343 e del composto 5344





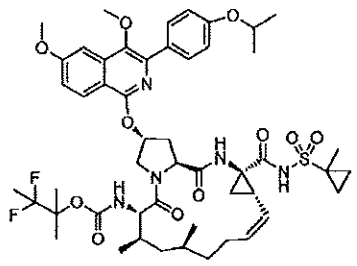
Composto 5343 Composto 5344

I composti 5343 e 5344 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

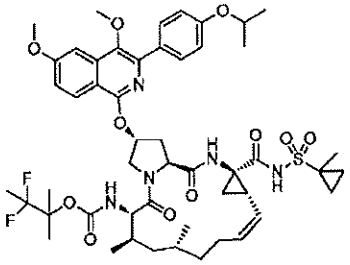
Composto 5343: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 932,6 (M^++1).

Composto 5344: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s largo, 1H), 9,08 (s largo, 1H), 8,11 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,86 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,73 (dt, J=12,1, 5,9 Hz, 1H), 4,66-4,45 (m, 2H), 4,00-3,87 (m, 4H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,77-2,61 (m, 2H), 2,41-2,25 (m, 2H), 2,00-1,08 (m, 28H), 1,00-0,83 (m, 8H), 0,74 (m, 1H); MS: MS m/z 932,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5345 e del composto 5346



Composto 5345



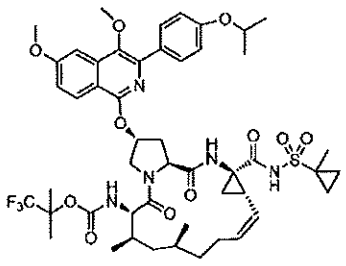
Composto 5346

I composti 5345 e 5346 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

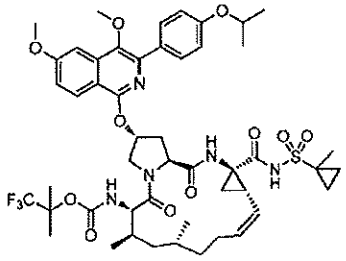
Composto 5345: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 982,6 (M^++1).

Composto 5346: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 8,23-7,92 (m, 3H), 7,64 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,88 (s largo, 1H), 5,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,99 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,83-4,69 (m, 1H), 4,64-4,47 (m, 2H), 3,97 (m, 4H), 3,75 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 1,98-1,10 (m, 25H), 1,05 (m, 3H), 0,92 (m, 8H), 0,77 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 982,6 (M^++1).

Preparazione del composto 5347 e del composto 5348



Composto 5347



Composto 5348

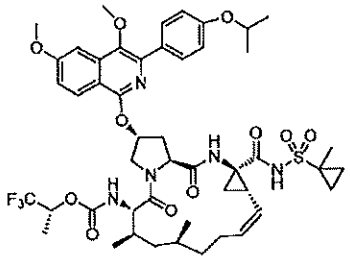
I composti 5347 e 5348 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5347: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-

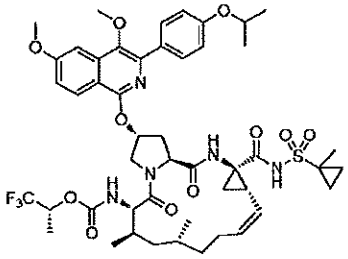
diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 986,5 (M^++1).

Composto 5348: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,01 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,9 Hz, 2H), 5,88 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,82- 4,69 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,03-3,88 (m, 4H), 3,73 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 1,98-1,09 (m, 25H), 0,97-0,83 (m, 8H), 0,76 (s largo, 1H); MS: MS m/z 986,5 (M^++1).

Preparazione del composto 5349 e del composto 5350



Composto 5349



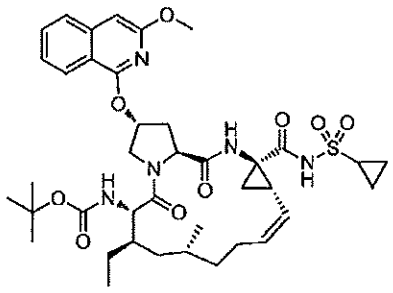
Composto 5350

I composti 5349 e 5350 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 5349: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 972,5 (M^++1).

Composto 5350: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,98 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,15-6,96 (m, 3H), 5,89 (s largo, 1H), 5,53 (d, J=5,8 Hz, 1H), 5,00 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,81-4,65 (m, 2H), 4,60-4,40 (m, 2H), 4,03-3,92 (m, 4H), 3,80 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,69 (d, J=9,5 Hz, 2H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,91 (d, J=13,7 Hz, 2H), 1,68 (d, J=11,9 Hz, 1H), 1,60 (d, J=74,9 Hz, 1H), 1,53 (s largo, 1H), 1,48-1,37 (m, 5H), 1,37-1,25 (m, 9H), 1,21 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,92 (m, 8H), 0,78 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 972,5 (M^++1).

Preparazione del composto 6001

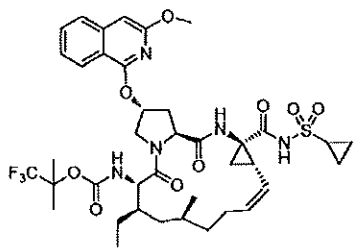


Composto 6001

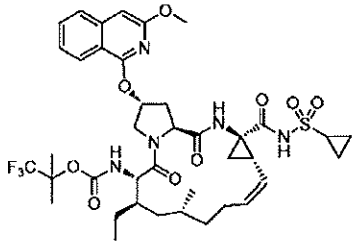
Il composto 6001 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117: composto 6001: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 8,07 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,90 (s largo, 1H), 5,53 (td, J=10,0, 6,0 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,79 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,20-4,02 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,52-

2,32 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 5H), 1,38 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 1H), 1,18 (s, 9H), 1,15-1,03 (m, 4H), 1,00 (d, J=6,7 Hz, 4H), 0,84 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 768,3 (M^++1).

Preparazione del composto 6002 e del composto 6003



Composto 6002



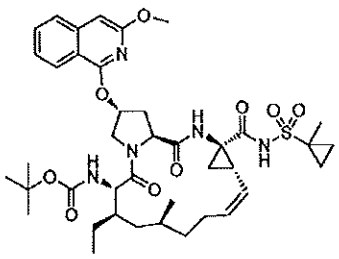
Composto 6003

I composti 6002 e 6003 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

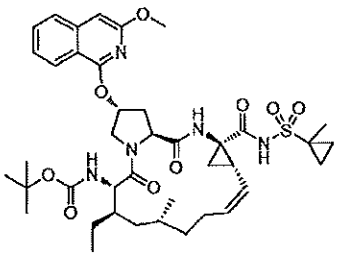
Composto 6002: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 822,3 (M^++1).

Composto 6003: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s largo, 1H), 9,00 (s largo, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (s largo, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,06 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=9,9, 7,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,96-3,90 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,77-2,61 (m, 2H), 2,42- 2,25 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,66-1,43 (m, 7H), 1,39 (s, 3H), 1,26-0,93 (m, 9H), 1,10 (s, 3H), 0,74 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS: MS m/z 822,3 (M^++1).

Preparazione del composto 6004 e del composto 6005



Composto 6004



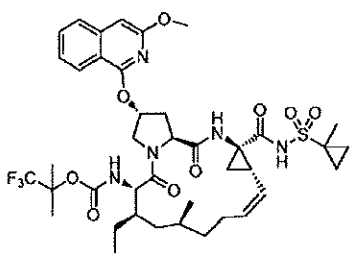
Composto 6005

I composti 6004 e 6005 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

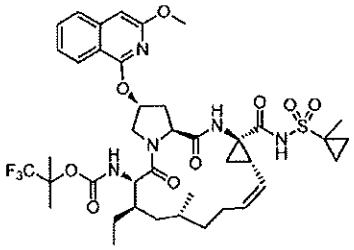
Composto 6004: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 782,4 (M^++1).

Composto 6005: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 8,07 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,91 (s largo, 1H), 5,62- 5,45 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,79 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,61 (dd, J=9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,21-4,03 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,77 (dd, J=13,6, 7,2 Hz, 1H), 2,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,54-2,31 (m, 2H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,73 (dd, J=8,2, 5,5 Hz, 1H), 1,65-1,44 (m, 9H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,17 (s, 9H), 1,28-1,04 (m, 2H), 0,99 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,84 (m, 5H); MS: MS m/z 782,4 (M^++1).

Preparazione del composto 6006 e del composto 6007



Composto 6006



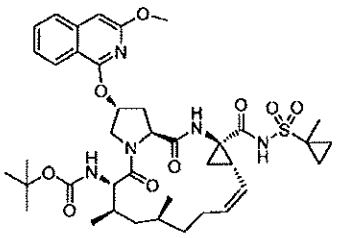
Composto 6007

I composti 6006 e 6007 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

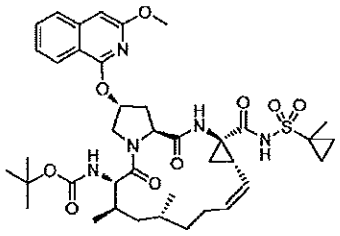
Composto 6006: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 836,4 (M^++1).

Composto 6007: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 8,06 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,89 (s largo, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,81 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,64 (dd, J=10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,64 (q, J=9,1 Hz, 1H), 2,52- 2,33 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,64-1,26 (m, 15H), 1,10 (t, J=11,7 Hz, 1H), 1,02- 0,93 (m, 6H), 0,83 (m, 5H); MS: MS m/z 836,4 (M^++1).

Preparazione del composto 6008 e del composto 6009



Composto 6008



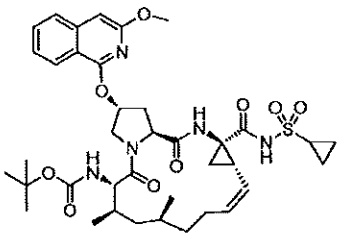
Composto 6009

I composti 6008 e 6009 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

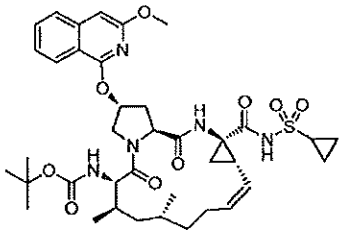
Composto 6008: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 768,3 (M^++1).

Composto 6009: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,98 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J=11. Hz, 1H), 4,54-4,38 (m, 1H), 4,02- 3,85 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80-3,67 (m, 1H), 2,80-2,59 (m, 2H), 2,41-2,22 (m, 2H), 1,92-1,27 (m, 11H), 1,29 (d, J=10,7 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H), 1,05 (m, 1H), 0,96-0,85 (m, 8H), 0,75 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 768,3 (M^++1).

Preparazione del composto 6010 e del composto 6011



Composto 6010



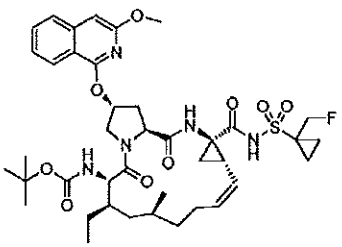
Composto 6011

I composti 6010 e 6011 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

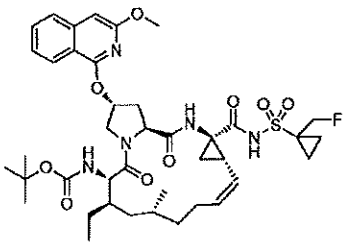
Composto 6010: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 754,3 (M^++1).

Composto 6011: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 8,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,63 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,92 (m, 5H), 3,78-3,69 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 2H), 1,92-1,37 (m, 6H), 1,17 (s, 9H), 1,16-1,05 (m, 4H), 1,04 (m, 2H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 4H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 4H), 0,73 (t, J=11,9 Hz, 1H); MS: MS m/z 754,3 (M^++1).

Preparazione del composto 6012 e del composto 6013



Composto 6012



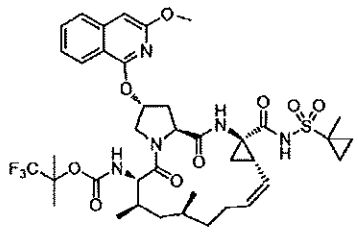
Composto 6013

I composti 6012 e 6013 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

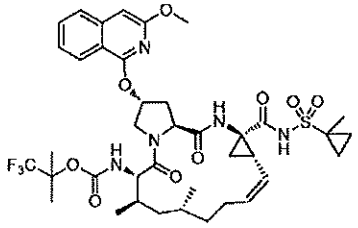
Composto 6012: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 786,4 (M^++1).

Composto 6013: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 8,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,63 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,92 (m, 5H), 3,78-3,69 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 2H), 1,92-1,25 (m, 13H), 1,17 (s, 9H), 1,04 (m, 1H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 4H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 4H), 0,73 (t, J=11,9 Hz, 1H); MS: MS m/z 786,4 (M^++1).

Preparazione del composto 6014 e del composto 6015



Composto 6014



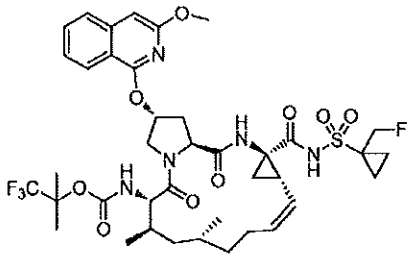
Composto 6015

I composti 6014 e 6015 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 6014: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 822,3 (M^++1).

Composto 6015: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,01 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,59-5,49 (m, 1H), 4,98 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,65-4,48 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 4H), 3,72 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,39-2,29 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 4H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 4H), 0,77 (t, J=12,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 822,3 (M^++1).

Preparazione del composto 6016

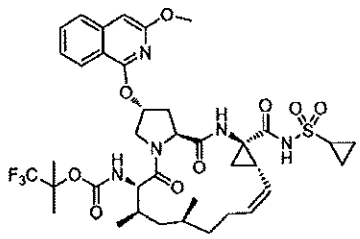


Composto 6016

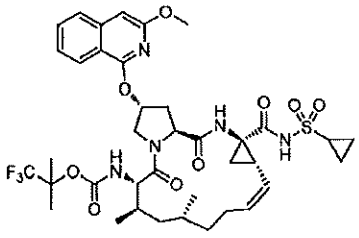
Il composto 6016 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 6016: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s largo, 1H), 9,05 (s largo, 1H), 8,01 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,01 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,87-4,76 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 3H), 3,98-3,90 (m, 4H), 3,72 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,70 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,54 (m, 4H), 1,48-1,33 (m, 6H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,97-0,87 (m, 6H), 0,76 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 840,4 (M^++1).

Preparazione del composto 6017 e del composto 6018



Composto 6017



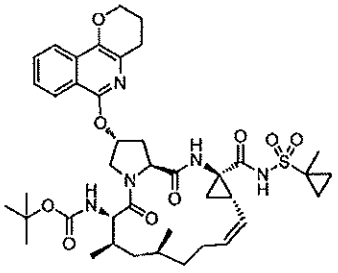
Composto 6018

I composti 6017 e 6018 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

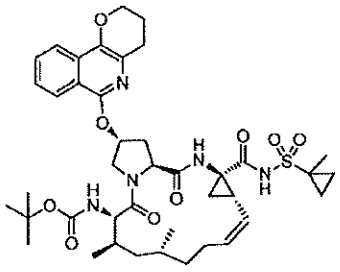
Composto 6017: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 808,3 (M^++1).

Composto 6018: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 8,01 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,63 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,06 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,72 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,68 (d, J=8,2 Hz, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,19-0,97 (m, 8H), 0,96-0,87 (m, 6H), 0,75 (t, J=12,4 Hz, 1H); MS: MS m/z 808,3 (M^++1).

Preparazione del composto 6019 e del composto 6020



Composto 6019



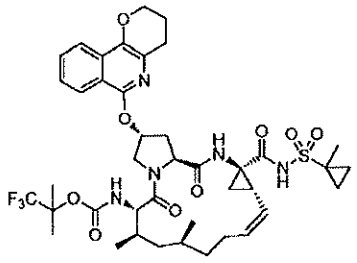
Composto 6020

I composti 6019 e 6020 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

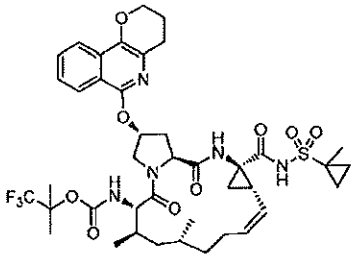
Composto 6019: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 794,5 (M^++1).

Composto 6020: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d_4) δ 8,10 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,55 (td, J=10,1, 5,8 Hz, 1H), 5,14-5,00 (m, 1H), 4,69 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=9,9, 7,2 Hz, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 4,03 (dd, J=11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,90 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,89-1,69 (m, 3H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,57-1,36 (m, 6H), 1,28-1,19 (m, 1H), 1,16 (s, 9H), 1,06 (m, 1H), 0,99 (t, J=6,9 Hz, 6H), 0,90-0,78 (m, 3H); MS: MS m/z 794,5 (M^++1).

Preparazione del composto 6021 e del composto 6022



Composto 6021



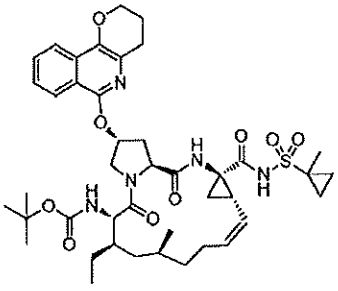
Composto 6022

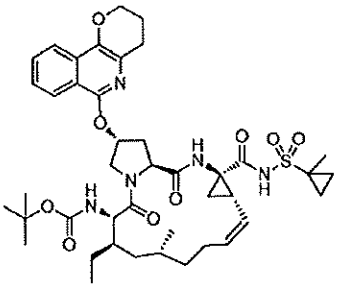
I composti 6021 e 6022 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 6021: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 848,5 (M^++1).

Composto 6022: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,74 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,74 (s largo, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,59-4,41 (m, 2H), 4,27 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,74 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,88 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,63 (dd, J=13,1, 6,7 Hz, 1H), 2,40-2,21 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,51-1,25 (m, 12H), 1,16 (s, 3H), 0,92 (m, 8H), 0,76 (t, J=12,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 848,5 (M^++1).

Preparazione del composto 6023 e del composto 6024





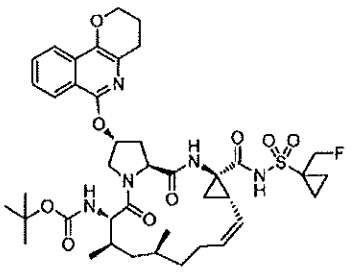
Composto 6023 Composto 6024

I composti 6023 e 6024 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

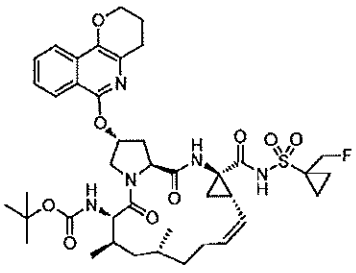
Composto 6023: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 808,6 (M^++1).

Composto 6024: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, metanolo-d_4) δ 8,08 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,70-7,59 (m, 1H), 7,51-7,37 (m, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,53 (td, J=9,9, 6,0 Hz, 1H), 5,04 (s largo, 1H), 4,73 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,59 (dd, J=10,0, 7,3 Hz, 1H), 4,36-4,23 (m, 2H), 4,13 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,03 (dd, J=11,5, 3,5 Hz, 1H), 3,03-2,84 (m, 2H), 2,79-2,61 (m, 2H), 2,40 (ddd, J=13,8, 9,9, 4,1 Hz, 2H), 2,22- 2,12 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,73 (dd, J=8,3, 5,5 Hz, 1H), 1,67-0,93 (m, 25H), 0,89-0,79 (m, 5H); MS: MS m/z 808,6 (M^++1).

Preparazione del composto 6025 e del composto 6026



Composto 6025



Composto 6026

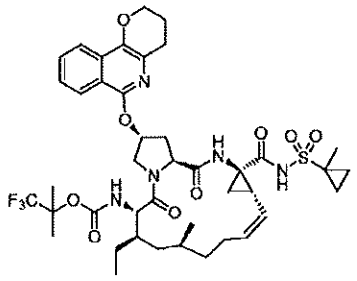
I composti 6023 e 6024 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 6023: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

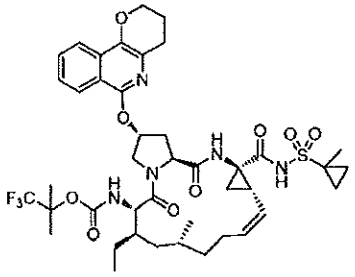
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 812,2 (M^++1).

Composto 6024: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,73 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,72 (s largo, 1H), 5,51 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,00 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,85 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,75 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,63-4,36 (m, 3H), 4,32- 4,23 (m, 2H), 3,99-3,86 (m, 1H), 3,79-3,65 (m, 1H), 2,88 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,74-2,58 (m, 2H), 2,41-2,21 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,98-1,64 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,47-1,31 (m, 2H), 1,31-1,00 (m, 13H), 0,97-0,83 (m, 6H), 0,74 (t, J=12,7 Hz, 1H); MS: MS m/z 812,2 (M^++1).

Preparazione del composto 6027 e del composto 6028



Composto 6027



Composto 6028

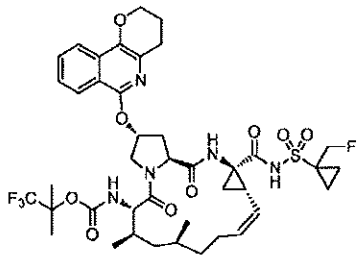
I composti 6027 e 6028 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 6027: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

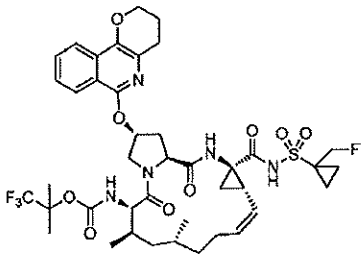
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 862,5 (M^++1).

Composto 6028: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,74 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,0 Hz, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,00-3,86 (m, 2H), 2,88 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,41-2,25 (m, 3H), 2,11 (s largo, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,61 (s largo, 1H), 1,55-1,37 (m, 12H), 1,30 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,03 (d, J=14,3 Hz, 1H), 0,97-0,86 (m, 6H), 0,75 (t, J=7,5 Hz, 3H) MS: MS m/z 862,5 (M^++1).

Preparazione del composto 6029 e del composto 6030



Composto 6029



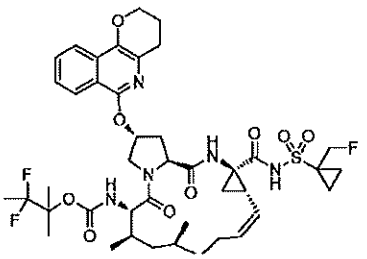
Composto 6030

I composti 6029 e 6030 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

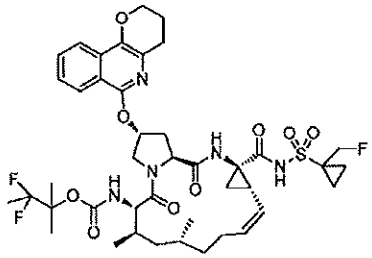
Composto 6029: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 866,5 (M^++1).

Composto 6030: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,74 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,5 Hz, 1H), 5,74 (s largo, 1H), 5,57-5,42 (m, 1H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,90-4,58 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,27 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,72- 2,56 (m, 2H), 2,38-2,23 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 4H), 1,43-1,10 (m, 11H), 0,98-0,87 (m, 5H), 0,81-0,71 (m, 1H); MS: MS m/z 866,5 (M^++1).

Preparazione del composto 6031 e del composto 6032



Composto 6031



Composto 6032

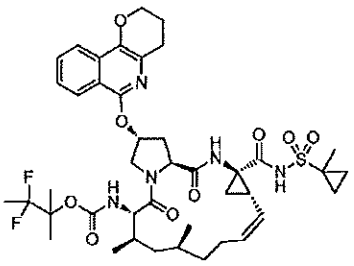
I composti 6031 e 6032 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 6031: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 862,6 (M^++1).

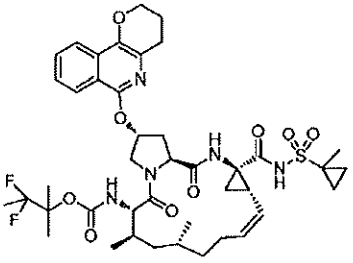
Composto 6032: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,74 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,74 (s largo, 1H), 5,52 (d, J=5,8 Hz, 1H), 5,01 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,89-4,56 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 2H), 4,32- 4,20 (m, 2H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,77-2,57 (m, 2H), 2,41-2,23 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,96-1,49 (m, 10H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,30-1,15 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 0,93 (dd, J=18,2, 6,6 Hz, 6H), 0,76 (t, J=12,1 Hz, 1H); MS: MS m/z 862,6 (M^++1).

Preparazione del composto 6033 e del composto 6034



Composto 6033



Composto 6034

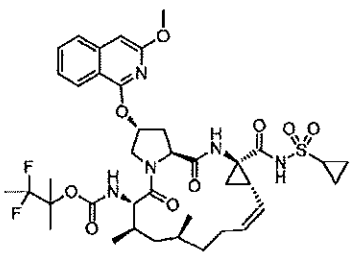
I composti 6033 e 6034 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 6033: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 844,6 (M^++1).

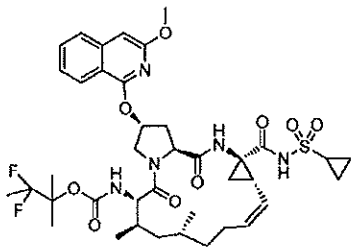
Composto 6034: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s largo, 1H), 9,08 (s largo, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,95 (d,

J=8,2 Hz, 1H), 7,74 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,74 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,57-4,41 (m, 2H), 4,27 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,99-3,86 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,97-1,21 (m, 18H), 1,16 (s largo, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,92 (dd, J=16,2, 6,7 Hz, 8H), 0,82- 0,72 (m, 1H) MS: MS m/z 844,6 (M^++1).

Preparazione del composto 6035 e del composto 6036



Composto 6035



Composto 6036

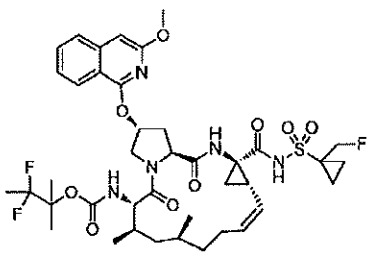
I composti 6035 e 6036 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 6035: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 804,5 (M^++1).

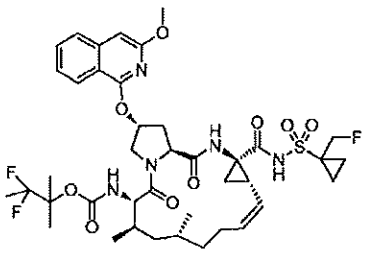
Composto 6036: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J=7,3 Hz, 2H), 7,31 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,58-5,44 (m, 1H), 5,06 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,58 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,11 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,95 (s largo, 1H), 3,82- 3,70 (m, 1H), 3,18 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,65-1,51 (m, 4H), 1,50-1,35

(m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,20-1,07 (m, 5H), 1,06-0,99 (m, 4H), 0,93 (dd, J=19,5, 6,7 Hz, 6H), 0,76 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 804,5 (M^++1).

Preparazione del composto 6037 e del composto 6038



Composto 6037



Composto 6038

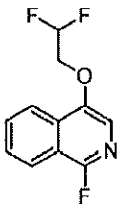
I composti 6037 e 6038 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117:

Composto 6037: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 836,5 (M^++1).

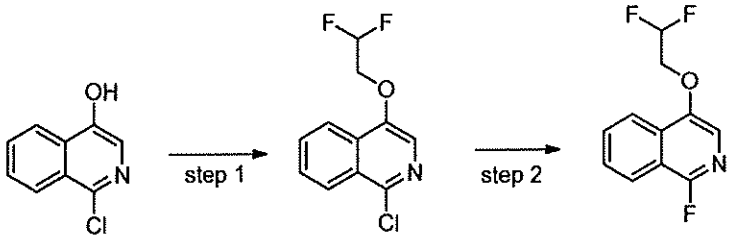
Composto 6038: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,31 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,59-5,44 (m, 1H), 5,01 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,91-4,72 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,49 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,02- 3,84 (m, 4H), 3,79-3,68 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 2H), 2,42- 2,28 (m, 2H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,69 m, 2H), 1,64-1,50 (m, 6H), 1,49-1,34 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 0,92 (dd, J=18,5, 6,6 Hz, 6H), 0,77 (t, J=12,2 Hz, 1H); MS: MS m/z 836,5 (M^++1).

Preparazione degli intermedi e dei composti per la formula 1 sezione 2:

Preparazione di 4-(2,2-difluoroetossi)-1-fluoroisochinolina:



Schema:



Passaggio 1:

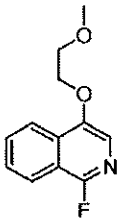
Carbonato di potassio (0,462 g, 3,34 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di 1-cloroisochinolin-4-olo (,5 g, 2,78 mmol) e 2-bromo-1,1-difluoroetano (0,807 g, 5,57 mmol) in DMF anidra (10 ml) ed è stato scaldato a 50°C per una notte. Sono stati aggiunti acqua (20 ml) ed EtOAc (50 ml). Lo strato organico è stato lavato con acqua altre 2 volte e quindi con una soluzione salina satura, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il prodotto finale 1-cloro-4-(2,2-difluoroetossi)isochinolina (624 mg, resa del 92%) come solido color giallo chiaro. L'LC-MS conferma il prodotto. Nessuna purificazione necessaria. MS: MS m/z 244,1 (M^++1).

Passaggio 2:

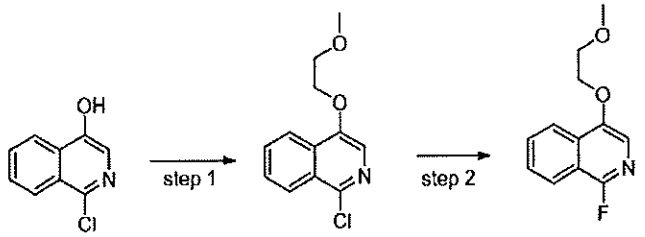
Ad una soluzione di 1-cloro-4-(2,2-difluoroetossi)isochinolina (630 mg, 2,59 mmol) in DMSO (10 ml) è stato aggiunto CsF (786 mg, 5,17 mmol) ed è stato scaldato a 140°C per 2 h. L'LC-MS ha mostrato il prodotto desiderato. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di sodio, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo che è stato purificato mediante

cromatografia su gel di silice utilizzando un gradiente di EtOAc dal 5% al 50% in esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare il prodotto desiderato 4-(2,2-difluoroetossi)-1-fluoroisochinolina (310 mg, 52,8% di resa). MS: MS m/z 228,1 (M^++1).

Preparazione di 1-fluoro-4-(2-metossietossi)isochinolina



Schema:



Passaggio 1:

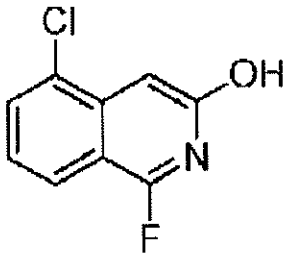
1-Cloroisochinolin-4-olo (,5 g, 2,78 mmol), 1-bromo-2-metossietano (0,318 ml, 3,34 mmol), e carbonato di potassio (0,539 g, 3,90 mmol) sono stati aggiunti ad una soluzione di DMF (10 ml) ed è stato scaldato a 45°C per 1 h. Dopo 45 min, la temperatura è stata aumentata a 55°C per 45 min. Mezzo equivalente di 1-bromo-2-metossietano (0,318 ml, 3,34 mmol) è stato quindi aggiunto e quindi agitato a 40°C per una notte. La reazione è stata diluita con acqua ed è stata estratta con EtOAc. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, raccolta, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e fatta evaporare a dare il prodotto grezzo. Il materiale grezzo purificato mediante cromatografia su gel di silice (EtOAc dal 10% al 60%:Es) a dare il prodotto desiderato 1-cloro-4-(2-metossietossi)isochinolina (368 mg, 1,548 mmol,

55,6% di resa) come solido arancione. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,33-8,24 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,81-7,68 (m, 2H), 4,40-4,32 (m, 2H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,52 (s, 3H). MS: MS m/z 238,15 (M^++1).

Passaggio 2:

Ad una soluzione di 1-cloro-4-(2-metossietossi)isochinolina (368 mg, 1,548 mmol) in DMSO (7 ml) è stato aggiunto CsF (470 mg, 3,10 mmol) ed è stato scaldato a 140°C per 2 h. L'LC-MS ha mostrato il prodotto desiderato. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di sodio, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando un gradiente di EtOAc dal 5% al 25%/esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare il prodotto desiderato 1-fluoro-4-(2-metossietossi)isochinolina (241 mg,70,4% di resa) come solido bianco. MS: MS m/z 222,15 (M^++1).

Preparazione di 1,5-dicloroisochinolin-3-olo



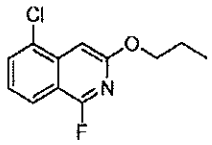
Schema:

Passaggio 1:

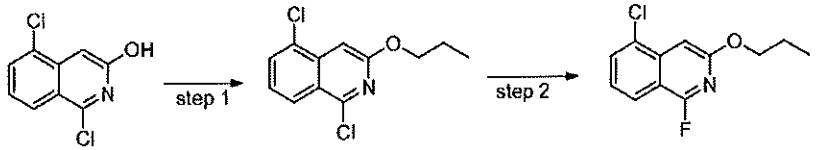
Acido 2-(2-cloro-6-cianofenil)acetico (10,5 g, 53,7 mmol) e $SOCl_2$ (20 ml, 274 mmol) sono stati agitati in diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. La sospensione è diventata una soluzione nel corso di 4 h. La reazione è

stata agitata per una notte. Le sostanze organiche volatili sono state rimosse sottovuoto ed il residuo è stato ripreso con DCM e filtrato. Il filtrato è stato concentrato e quindi disciolto in HCl 4N in diossano (30 ml) e trasferito in un recipiente sigillato e scaldato a 60°C per 3 h. La reazione è stata raffreddata ed il solido è stato raccolto, lavato con diossano, ed essiccato sottovuoto a dare il prodotto 1,5-dicloroisochinolin-3-olo (8 g, 69,6% di resa) come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,11 (dt, J=8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=8,6, 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=1,0 Hz, 1H). MS: MS m/z 214,08 (M^++1).

Preparazione di 5-cloro-1-fluoro-3-propossiisochinolina



Schema:



Passaggio 1:

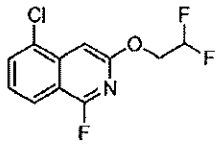
Carbonato di potassio (646 mg, 4,67 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di 1,5-dicloroisochinolin-3-olo (500 mg, 2,336 mmol) e 1-bromopropano (0,234 ml, 2,57 mmol) ed è stato scaldato a 50°C per 3 h. Dopo 3 ore la reazione è stata diluita con acqua ed è stata estratta con EtOAc (2 x). Lo strato organico è stato lavato con acqua cui è seguita una soluzione salina satura, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il prodotto grezzo 1,5-dicloro-3-propossiisochinolina (550 mg, resa del 92%), che è stata utilizzata come tale nel passaggio successivo. MS: MS m/z 256,1 (M^++1).

Passaggio 2:

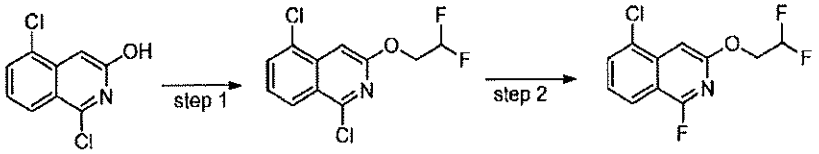
Ad una soluzione di 1,5-dicloro-3-propossiisochinolina (565 mg, 2,206 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto CsF (369 mg, 2,427 mmol) ed è stato scaldato a 140°C per 2 h. L'LC-MS ha mostrato il prodotto desiderato. La reazione

è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su $MgSO_4$, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo come solido color marrone rossastro. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (colonna da 90 g; EtOAc dallo 0% al 40%:Es) a dare il prodotto 5-cloro-1-fluoro-3-propossiisochinolina (440 mg, resa dell'83%) come solido giallo. MS: MS m/z 240,05 (M^++1).

Preparazione di 5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)-1-fluoroisochinolina



Schema:



Passaggio 1:

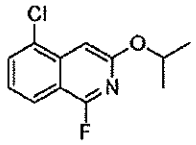
Carbonato di potassio (646 mg, 4,67 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di 1,5-dicloroisochinolin-3-olo (500 mg, 2,336 mmol) e 2-bromo-1,1-difluoroetano (677 mg, 4,67 mmol) e scaldata a 50°C per 18 h. La reazione è stata diluita con acqua ed è stata estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con acqua (2 x) cui è seguita una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato raccolto, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatta evaporare a dare il prodotto grezzo 1,5-dicloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolina (590 mg, resa del 90%) che è stata utilizzata come tale nel passaggio successivo. MS: MS m/z 278,1 (M^++1).

Passaggio 2:

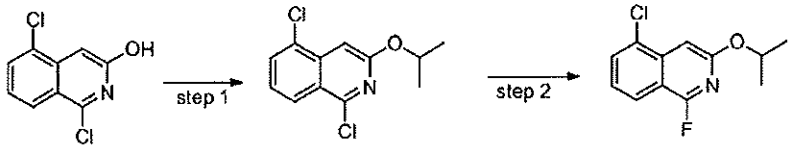
Ad una soluzione di 1,5-dicloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolina (581 mg, 2,089 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto CsF (349 mg, 2,298 mmol) ed è stato scaldato a 140°C per 2 h. L'LC-MS ha mostrato il prodotto desiderato. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è

stata raccolta, essiccata su $MgSO_4$, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo come solido color marrone rossastro. Il materiale grezzo purificato mediante cromatografia su gel di silice (colonna da 90 g; EtOAc dallo 0% al 40%:Es) a dare il prodotto 5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)-1-fluoroisochinolina (450 mg, resa dell'82%) come solido giallo. MS: MS m/z 262,1 (M^++1).

Preparazione di 5-cloro-1-fluoro-3-isopropossiisochinolina



Schema:



Passaggio 1:

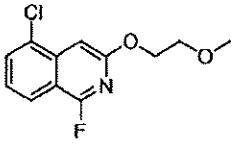
Idruro di sodio (103 mg, 2,57 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di 1,5-dicloroisochinolin-3-olo (500 mg, 2,336 mmol) e 2-bromopropano (575 mg, 4,67 mmol) ed è stato agitato a temperatura ambiente per 3 h. La reazione è stata diluita con acqua ed è stata estratta con EtOAc. La fase organica è stata lavata con acqua (2 x) cui è seguita una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e fatta evaporare a dare il prodotto grezzo 1,5-dicloro-3-isopropossiisochinolina (598 mg, resa del 100%) che è stata utilizzata come tale nel passaggio successivo. MS: MS m/z 256,1 (M^++1).

Passaggio 2:

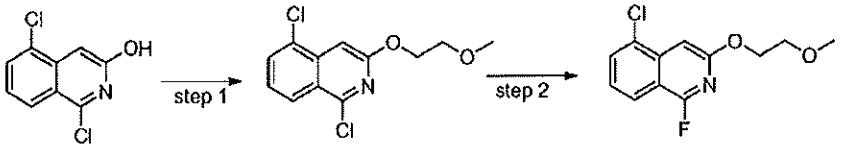
Ad una soluzione di 1,5-dicloro-3-isopropossiisochinolina (598 mg, 2,335 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto CsF (390 mg, 2,57 mmol) ed è stato scaldato a 140°C per 2 h. L'LC-MS ha mostrato il prodotto desiderato. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su $MgSO_4$, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo come solido color marrone rossastro. Il

materiale grezzo purificato mediante cromatografia su gel di silice (colonna da 90 g; EtOAc dallo 0% al 40%:Es) a dare il prodotto 5-cloro-1-fluoro-3-isopropossiisochinolina (520 mg, resa del 93%) come solido giallo. MS: MS m/z 240,15 (M^++1).

Preparazione di 5-cloro-1-fluoro-3-(2-metossietossi)isochinolina



Schema:



Passaggio 1:

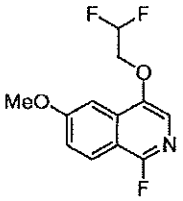
Carbonato di potassio (646 mg, 4,67 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di 1,5-dicloroisochinolin-3-olo (500 mg, 2,336 mmol) e 1-bromo-2-metossietano (357 mg, 2,57 mmol) ed è stato scaldato a 50°C per 3 h. Dopo 3 h la reazione è stata diluita con acqua ed è stata estratta con EtOAc (2 x). Lo strato organico è stato lavato con acqua cui è seguita una soluzione salina satura, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il prodotto grezzo 1,5-dicloro-3-(2-metossietossi)isochinolina (550 mg, resa dell'87%), che è stata utilizzata come tale nel passaggio successivo. MS: MS m/z 272,1 (M^++1).

Passaggio 2:

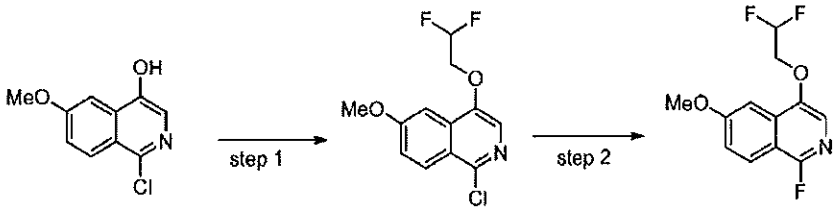
Ad una soluzione di 1,5-dicloro-3-(2-metossietossi)isochinolina (578 mg, 2,124 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto CsF (323 mg, 2,124 mmol) ed è stato scaldato a 140°C per 2 h. L'LC-MS ha mostrato il prodotto desiderato. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su $MgSO_4$, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo come solido color marrone rossastro. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante Biotage (colonna da 90 g, EtAOc dal 5% al 50%:Es) a dare il prodotto 5-

cloro-1-fluoro-3-(2-metossietossi)isochinolina (250 mg, resa del 46%) come solido color giallo chiaro. MS: MS m/z 256,15 (M^++1).

Preparazione di 4-(2,2-difluoroetossi)-1-fluoro-6-metossiisochinolina



Schema:



Passaggio 1:

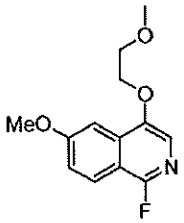
Carbonato di potassio (659 mg, 4,77 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di 1-cloro-6-metossiisochinolin-4-olo (500 mg, 2,385 mmol) e 2-bromo-1,1-difluoroetano (346 mg, 2,385 mmol) ed è stato agitato per 3 h a 50°C. Dopo 3 h, la reazione è stata diluita con acqua ed è stata estratta con EtOAc. La fase organica è stata lavata con acqua (2 x) cui è seguita una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e fatta evaporare a dare il prodotto grezzo 1-cloro-4-(2,2-difluoroetossi)-6-metossiisochinolina (538 mg, 82%) come solido arancione. Il materiale grezzo è stato utilizzato come tale nel passaggio successivo. MS: MS m/z 274,1 (M^++1).

Passaggio 2:

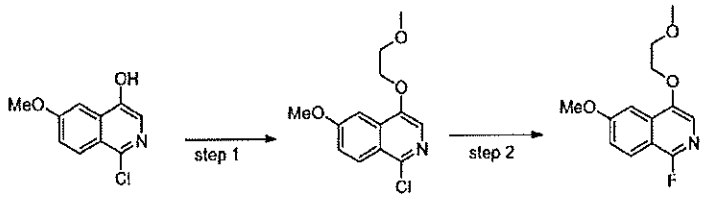
Ad una soluzione di 1-cloro-4-(2,2-difluoroetossi)-6-metossiisochinolina (538 mg, 1,966 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto CsF (597 mg, 3,93 mmol) ed è stato scaldato a 140°C per 2 h. L'LC-MS ha mostrato il prodotto desiderato. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase

organica è stata raccolta, essiccata su $MgSO_4$, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo come solido color marrone rossastro. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (EtOAc dal 5% al 50%:Es) a dare il prodotto 4-(2,2-difluoroetossi)-1-fluoro-6-metossiisochinolina (237 mg, 0,921 mmol, 46,9% di resa) come solido color giallo chiaro. MS: MS m/z 258,2 (M^++1).

Preparazione di 1-fluoro-6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolina



Schema:



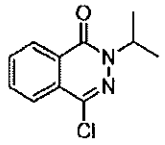
Passaggio 1:

Carbonato di potassio (659 mg, 4,77 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di 1-cloro-6-metossiisochinolin-4-olo (500 mg, 2,385 mmol) e 1-bromo-2-metossietano (663 mg, 4,77 mmol) ed è stato agitato per 3 h a 50°C. Dopo 3 h, la reazione è stata diluita con acqua ed è stata estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con acqua (2 x) cui è seguita una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato raccolto, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il prodotto grezzo 1-cloro-6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolina (560 mg, resa dell'88%) come solido arancione. Il materiale grezzo è stato utilizzato come tale nel passaggio successivo. MS: MS m/z 268,15 (M^++1).

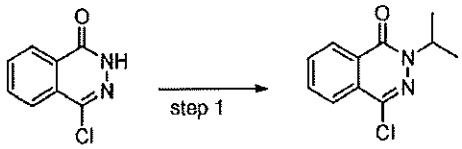
Passaggio 2:

Ad una soluzione di 1-cloro-6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolina (560 mg, 2,092 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto CsF (636 mg, 4,18 mmol) ed è stato scaldato a 140°C per 2 h. L'LC-MS ha mostrato il prodotto desiderato. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su $MgSO_4$, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo come solido color marrone rossastro. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (EtOAc dal 5% al 50%:Es) a dare il prodotto 1-fluoro-6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolina (168 mg, 0,669 mmol, 32,0% di resa) come solido color giallo chiaro. MS: MS m/z 252,2 (M^++1).

Preparazione di 4-cloro-2-isopropilftalazin-1(2H)-one



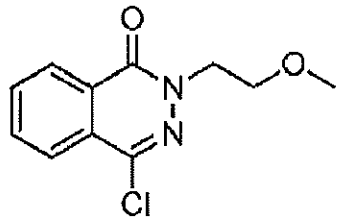
Schema:



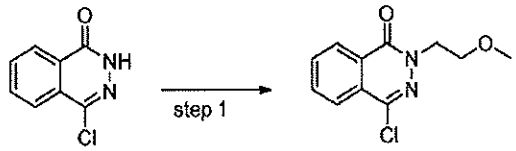
Passaggio 1:

Carbonato di potassio (459 mg, 3,32 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di 4-cloroftalazin-1(2H)-one (300 mg, 1,661 mmol) e 2-bromopropano (409 mg, 3,32 mmol) ed è stato scaldato a 50°C per 3 h. Dopo 3 h la reazione è stata diluita con acqua ed è stata estratta con EtOAc (2 x). Lo strato organico è stato lavato con acqua cui è seguita una soluzione salina satura, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il prodotto grezzo 4-cloro-2-isopropilftalazin-1(2H)-one (380 mg, 103% di resa), che è stato utilizzato come tale nel passaggio successivo. MS: MS m/z 223,15 (M^++1).

Preparazione di 4-cloro-2-(2-metossietil)ftalazin-1(2H)-one



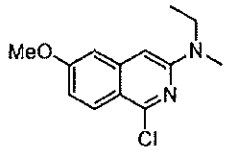
Schema:



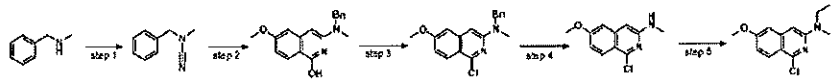
Passaggio 1:

Carbonato di potassio (459 mg, 3,32 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di 4-cloroftalazin-1(2H)-one (300 mg, 1,661 mmol) e 1-bromo-2-metossietano (462 mg, 3,32 mmol) ed è stato scaldato a 50°C per 3 h. Dopo 3 h la reazione è stata diluita con acqua ed è stata estratta con EtOAc (2 x). Lo strato organico è stato lavato con acqua cui è seguita una soluzione salina satura, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il prodotto grezzo. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (colonna da 90 g, EtOAc dal 5% al 45%:Es) a dare il prodotto desiderato 4-cloro-2-(2-metossietil)ftalazin-1(2H)-one (280 mg, 70,6% di resa) come solido giallo. MS: MS m/z 223,15 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-N-etil-6-metossi-N-metilisochinolin-3-ammina



Schema:



Passaggio 1:

Ad una soluzione di N-metil-1-fenilmetanammina (5,31 ml, 41,3 mmol) e base di Hünig (7,93 ml, 45,4 mmol) in THF (110 ml) a 0°C è stato aggiunto bromuro di cianogeno (4,81 g, 45,4 mmol) in un recipiente. La reazione è stata agitata a 0°C per 2 h prima di lasciarla riscaldare fino a temperatura ambiente per 16 h.

La reazione è stata concentrata sottovuoto ed il residuo è stato sospeso in acetato di etile. La miscela risultante è stata filtrata ed il filtrato è stato lavato con acqua (2 x) e con una soluzione salina satura, essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e concentrato a dare N-benzil-N-metilcianammide (5,8 g, 39,7 mmol, resa del 96%) come olio fluido giallo chiaro. Tutte le soluzioni acquose di lavorazione e tutta l'attrezzatura per l'utilizzo di bromuro di cianogeno sono state immerse in candeggina e quindi lavate con acqua. Tutto il materiale candeggiato è stato messo in un cubitainer ed etichettato adeguatamente per l'eliminazione. MS: MS m/z 147,1 (M^++1). ^{1}H-NMR (500 MHz, cloroformio-d) δ 7,44-7,34 (m, 5H), 4,18 (s, 2H), 2,80 (s, 3H).

Passaggio 2:

Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (2 g, 9,04 mmol) in THF (50 ml) è stato aggiunto tert-butillitio (7,97 ml, 13,56 mmol) goccia a goccia a -78°C. Dopo agitazione per 0,5 h, N-benzil-N-metilcianammide (1,453 g, 9,94 mmol) è stata aggiunta, quindi riscaldata a temperatura ambiente ed agitata per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua (1 ml) e fatta evaporare parzialmente da metà ad un terzo del volume originale, neutralizzata con HCl 1N. La soluzione è stata separata con EtOAc. Dopo l'aggiunta ad un imbuto separatore, una massa solida è precipitata ed è stata separata per filtrazione e lavata con acqua quindi essiccata sotto vuoto spinto per una notte. Il solido color giallo chiaro è stato il prodotto atteso 3-(benzil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-olo (1,8 g, 6,12 mmol, 67,7% di resa). MS: MS m/z 295,3 (M^++1).

Passaggio 3:

Una soluzione di 3-(benzil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-olo (1,8 g, 6,12 mmol) in $POCl_3$ (10 ml) è stata fatta rifluire per 4 h. Dopo la concentrazione, il residuo è stato ripreso con una miscela di 100 ml di DCM e 50 ml di acqua, raffreddato a 0°C, neutralizzato con NaOH 3N, essiccato su $MgSO_4$, e concentrato a dare N-benzil-1-cloro-6-metossi-N-metilisochinolin-3-ammina (1,44 g, 4,60 mmol, resa del 75%) come solido giallo. MS: MS m/z 313,15 (M^++1).

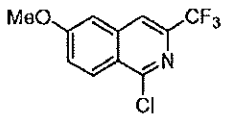
Passaggio 4:

Acido triflico (4,09 ml, 46,0 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di N-benzil-1-cloro-6-metossi-N-metilisochinolin-3-ammina (1,44 g, 4,60 mmol) in DCM (20 ml) a temperatura ambiente ed agitata per 1 h a temperatura ambiente prima dell'aggiunta inversa ad una soluzione di bicarbonato di sodio saturo. Lo strato organico è stato diluito con DCM e separato. Lo strato organico è stato essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (colonna da 90 g, EtOAc dallo 0% al 30%:Es) a dare il prodotto atteso 1-cloro-6-metossi-N-metilisochinolin-3-ammina (610 mg, 2,74 mmol, 59,5% di resa) come solido arancione. MS: MS m/z 223,15 (M^++1).

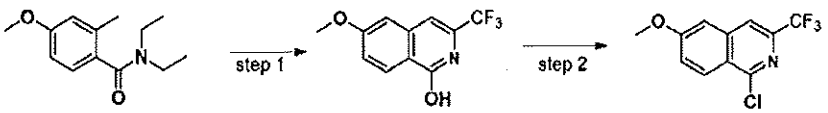
Passaggio 5:

Base di Hünig (0,235 ml, 1,347 mmol) è stata aggiunta ad una soluzione di 1-cloro-6-metossi-N-metilisochinolin-3-ammina (150 mg, 0,674 mmol) ed acetaldeide (0,042 ml, 0,741 mmol) in MeOH (5 ml) ed è stata agitata per 30 min. Acido acetico (1 ml) e cianoboroidruro, supportato su polimero (2 mmol/grammo) (50 mg, 0,674 mmol) sono stati quindi aggiunti e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. Reazione filtrata attraverso filtro di fritta di nylon e fatta evaporare su un evaporatore rotante a dare il prodotto grezzo senza alcuna purificazione. Il materiale è stato ripreso con EtOAc e lavato con bicarbonato di sodio saturo. Lo strato organico è stato raccolto, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il prodotto atteso 1-cloro-N-etil-6-metossi-N-metilisochinolin-3-ammina (140 mg, resa dell'83%) come solido arancione scuro. MS: MS m/z 251,15 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolina



Schema:



Passaggio 1:

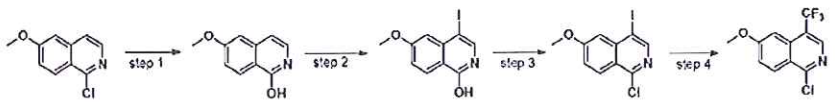
Ad una soluzione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (1 g, 4,52 mmol) in THF (40 ml) è stato aggiunto tert-butillitio (3,99 ml, 6,78 mmol) goccia a goccia a -78°C. Dopo agitazione per 0,5 h, 2,2,2-trifluoroacetonitrile (0,472 g, 4,97 mmol) è stato gorgogliato attraverso la soluzione mediante una siringa per 1 minuto, quindi è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 16 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua (1 ml) e fatta evaporare parzialmente da metà ad un terzo del volume originale, neutralizzata con HCl 1N. La soluzione è stata separata con EtOAc. Le fasi organiche sono state raccolte, lavate con una soluzione salina satura, essiccate su $MgSO_4$, filtrate e fatte evaporare a dare il materiale grezzo come solido giallo scuro. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (colonna da 90 g, EtOAc dal 10% al 50%:Es) a dare il prodotto 6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-olo (271 mg, 1,114 mmol, 24,66% di resa) come solido color giallo chiaro. MS: MS m/z 244,19 (M^++1).

Passaggio 2:

Una soluzione di 6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-olo (271 mg, 1,114 mmol) in $POCl_3$ (3 ml) è stata fatta rifluire per 4 h. Dopo la concentrazione, il residuo è stato ripreso con una miscela di 100 ml di DCM e 50 ml d'acqua, raffreddato a 0°C, neutralizzato con NaOH 3N, essiccato su $MgSO_4$, concentrato e purificato mediante cromatografia su gel di silice (EtOAc dal 5% al 20%:Es) a dare il prodotto puro 1-cloro-6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolina (250 mg, 0,956 mmol, resa dell'86%) come solido arancione. MS: MS m/z 262,1 (M^++1).

Preparazione di 1-cloro-6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolina

Schema:



Passaggio 1:

1-Cloro-6-metossiisochinolina (5 g, 25,8 mmol) è stata aggiunta ad una soluzione di HCl (21,52 ml, 129 mmol) e scaldata a 120°C e monitorata mediante LC-MS. La reazione è stata agitata a questa temperatura per il corso del fine settimana (3 giorni). La reazione è stata raffreddata e del materiale è precipitato. L'impasto è stato diluito con DCM ed acqua e separato in un imbuto separatore. Lo strato organico è stato lavato con acqua (2 x) cui è seguita una soluzione salina satura, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il materiale grezzo. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (colonna da 240 g, MeOH dallo 0% al 15%:DCM) a dare il prodotto atteso 6-metossiisochinolin-1-olo (2,38 g, 13,59 mmol, 52,6% di resa) come solido bianco. MS: MS m/z 176,09 (M^++1).

Passaggio 2:

Ad una soluzione di NIS (3,31 g, 14,73 mmol) in CH_3CN (25 ml) è stato aggiunto 6-metossiisochinolin-1-olo (2,58 g, 14,73 mmol). La sospensione risultante è stata riscaldata lentamente a riflusso e mantenuta a riflusso per 2 h. Dopo la concentrazione, il residuo è stato ripreso con acqua. Il solido è stato raccolto attraverso carta da filtro lavando con acqua calda a dare un prodotto grezzo 4-iodo-6-metossiisochinolin-1-olo (3,87 g, resa dell'87%) che è stato utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 302 (M^++1). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 16,12 (s largo, 1H), 12,86 (d, J=9,0 Hz, 1H), 12,34 (d, J=5,8 Hz, 1H), 11,89 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H), 11,76 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,70-8,62 (m, 3H).

Passaggio 3:

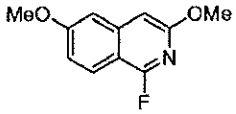
Una soluzione di 4-iodo-6-metossiisochinolin-1-olo (2 g, 6,64 mmol) in $POCl_3$ (10 ml) è stata fatta rifluire per 4 h. Dopo la concentrazione, il residuo è stato ripreso con una miscela di 100 ml di DCM e 50 ml d'acqua, raffreddato a 0°C, neutralizzato con NaOH 3N, essiccato su $MgSO_4$, concentrato e purificato mediante cromatografia su gel di silice (EtOAc dal 5% al 20%:Es) a dare il prodotto puro 1-cloro-4-iodo-6-metossiisochinolina (1,3 g, 4,07 mmol, 61,2% di resa) come solido arancione. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,22 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H). MS: MS m/z 320 (M^++1).

Passaggio 4:

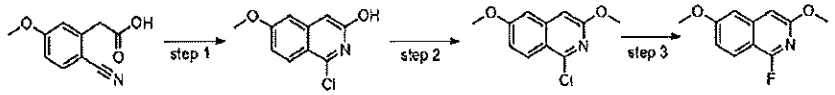
Ioduro di rame(I) (298 mg, 1,565 mmol) e fluoruro di potassio (182 mg, 3,13 mmol) sono stati pesati in un pallone e scaldati con una pistola a calore sottovuoto fino a che il solido non è virato al giallo verde chiaro. Dopo il

raffreddamento a temperatura ambiente THF anidro (3 ml), e DMF anidra (3 ml) e trimetil(trifluorometil)silano (0,463 ml, 3,13 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente e quindi scaldati a 60°C per 6 h. L'LC-MS mostra un piccolo picco del prodotto. Reazione scaldata per una notte. La reazione è stata quindi raffreddata e spenta con aggiunta d'acqua e separata con EtOAc. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e fatta evaporare a dare il prodotto grezzo 1-cloro-6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolina (175 mg, 0,669 mmol, resa dell'85%) che è stata utilizzata come tale nel passaggio seguente. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,59-8,53 (m, 1H), 8,37 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 4,02 (s, 3H). MS: MS m/z 262,1 (M^++1).

Preparazione di 1-fluoro-3,6-dimetossiisochinolina



Schema:



Passaggio 1:

Acido 2-(2-ciano-5-metossifenil)acetico (3,8 g, 19,88 mmol), e $SOCl_2$ (20 ml, 274 mmol) sono stati agitati in diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. La sospensione è diventata una soluzione nel corso di 8 h. La reazione è stata agitata per una notte. Le sostanze organiche volatili sono state rimosse sottovuoto ed il residuo è stato ripreso con DCM e filtrato. Il filtrato è stato concentrato e quindi disciolto in HCl 4N in diossano (30 ml) e trasferito in un recipiente sigillato e scaldato a 60°C per 3 h. La reazione è stata raffreddata ed il solido è stato raccolto, lavato con diossano, ed essiccato sottovuoto a dare il prodotto 1-cloro-6-metossiisochinolin-3-olo (3,3 g, resa del 70%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,10 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=9,3, 2,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

Passaggio 2:

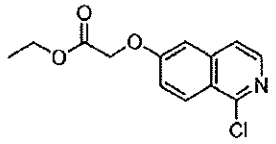
Ad una miscela di 1-cloro-6-metossiisochinolin-3-olo (3,3 g, 15,74 mmol) in DMF (30 ml) sono stati aggiunti carbonato di potassio (2,61 g, 18,89 mmol) e iodometano (1,969 ml, 31,5 mmol). È stata quindi agitata a temperatura

ambiente per una notte. L'LC-MS ha mostrato 2 picchi con la massa desiderata ed anche materiale di partenza. Ulteriori 1 equivalente di MeI, e 1 equivalente di K_2CO_3 sono stati aggiunti e la reazione riscaldata a 40°C per 2 h. L'LC-MS ha mostrato che tutto il materiale di partenza era stato consumato. La reazione è stata diluita con EtOAc e con acqua. La fase organica è stata lavata con acqua, con una soluzione salina satura, essiccata con solfato di sodio e concentrata sottovuoto. Il materiale grezzo è stato purificato mediante una colonna di gel di silice utilizzando EtOAc al 20%/esani. Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare il prodotto desiderato 1-cloro-3,6-dimetossiisochinolina (2,47 g, resa del 70%) come solido bianco. MS: MS m/z 223,93 (M^++1). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,10 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=9,3, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 3H), 3,95 (s, 3H).

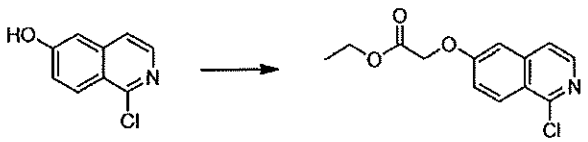
Passaggio 3:

Ad una soluzione di 1-cloro-3,6-dimetossiisochinolina (300 mg, 1,341 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto CsF (408 mg, 2,68 mmol) e scaldata a 140°C per 2 h. L'LC-MS ha mostrato il prodotto desiderato. La reazione è stata diluita con acetato di etile e lavata con acqua e con una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su $MgSO_4$, e concentrata sottovuoto a dare il prodotto grezzo 1-fluoro-3,6-dimetossiisochinolina (250 mg, resa del 90%) come solido color marrone rossastro. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 7,93 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (t, J=1,9 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,01-3,96 (m, 3H), 3,96-3,90 (m, 3H). MS: MS m/z 208,07 (M^++1).

Preparazione di etil 2-((1-cloroisochinolin-6-il)ossi)acetato

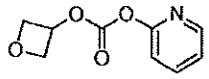


Schema:

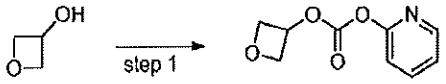


Ad una fiala anidra da 40 ml provvista di una barra agitatrice sono stati aggiunti 1-cloroisochinolin-6-olo (200 mg, 1,11 mmol) e carbonato di potassio (231 mg, 1,67 mmol). Alla fiala è stato aggiunto acetato di etile anidro (6 ml) cui è seguito etil 2-bromoacetato (0,148 ml, 1,34 mmol). La fiala è stata sigillata e quindi scaldata a 60°C per 2 h. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con acetone, e quindi filtrata. Il filtrato è stato concentrato ed il residuo solido risultante è stato sottoposto a cromatografia su SiO_2 (esani:EtOAc da 85:15 a 70:30) a dare etil 2-((1-cloroisochinolin-6-il)ossi)acetato come solido cristallino, incolore (296 mg, 66%). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,29 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=9,3, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,32 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3H); MS: MS m/z 266,15 (M^++1).

Preparazione di ossetan-3-il-piridin-2-il-carbonato



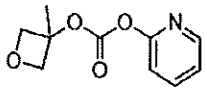
Schema:



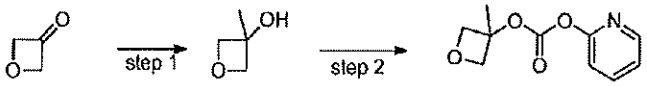
Passaggio 1:

Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (0,594 g, 14,85 mmol) in THF (50 ml) è stato aggiunto ossetan-3-olo (1 g, 13,50 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (2,92 g, 13,50 mmol) in THF (50 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc, lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata, concentrata a dare un residuo che è stato purificato mediante Biotage eluendo con EtOAc dal 20% al 50% in esani a dare il prodotto desiderato ossetan-3-il-piridin-2-il-carbonato (452 mg, 17,16% di resa) come olio. Recuperati 500 mg di materiale di partenza. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,42 (dd, J=4,6, 1,6 Hz, 1H), 7,89-7,77 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,62-5,52 (m, 1H), 4,96-4,91 (m, 2H), 4,83-4,78 (m, 2H).

Preparazione di 3-metilossetan-3-il-piridin-2-il-carbonato



Schema:



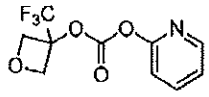
Passaggio 1:

Bromuro di metilmagnesio (12,72 ml, 38,2 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia attraverso una siringa ad una soluzione di ossetan-3-one (2,5 g, 34,7 mmol) in etere dietilico (110 ml) a 0°C ed è stato agitato a questa temperatura per 1 h prima di riscaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con cloruro d'ammonio saturo ed estratta con etere. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, raccolta, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e fatta evaporare a dare il prodotto grezzo 3-metilossetan-3-olo (1,5 g, 49,1% di resa) come olio limpido. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 4,63 (d, J=6,5 Hz, 2H), 4,53-4,45 (m, 2H), 2,48 (s largo, 1H), 1,58 (s, 3H).

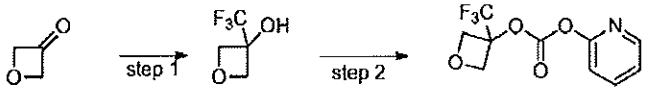
Passaggio 2:

Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (0,817 g, 20,43 mmol) in THF (55 ml) è stato aggiunto 3-metilossetan-3-olo (1,5 g, 17,03 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (3,68 g, 17,03 mmol) in THF (55 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc, lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata, concentrata a dare un residuo che è stato purificato mediante Biotage (EtOAc dal 5% al 40%:Es) a dare il prodotto desiderato 3-metilossetan-3-il-piridin-2-il-carbonato (1,00 g, 28,1% di resa) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,52-8,35 (m, 1H), 7,84 (ddd, J=8,1, 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,15 (dt, J=8,1, 0,8 Hz, 1H), 4,97-4,85 (m, 2H), 4,54 (d, J=8,0 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H).

Preparazione di piridin-2-il (3-(trifluorometil)ossetan-3-il)carbonato



Schema:



Passaggio 1:

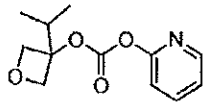
È stato aggiunto tetraidrofurano (110 ml) ad un pallone a fondo tondo e posto sotto N_2. Trimetil(trifluorometil)silano (7,18 ml, 48,6 mmol) è stato quindi aggiunto ed agitato sotto N_2 e quindi raffreddato a 0°C. Ossetan-3-one (2,5 g, 34,7 mmol) è stato quindi aggiunto attraverso una siringa ed agitato per 5 minuti a 0°C per garantire la completa miscelazione. TBAF (0,347 ml, 0,347 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia lentamente attraverso una siringa e lasciato riscaldare fino a temperatura ambiente per 1 h. La reazione è stata quindi raffreddata di nuovo a 0°C e sono stati aggiunti 30 ml di HCl 1N ed agitati a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata quindi diluita con EtOAc e separata con acqua. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il prodotto 3-(trifluorometil)ossetan-3-olo (2,00 g, 40,6% di resa) come olio fluido arancione. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 4,82- 4,74 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 2H), 3,23 (s largo, 1H).

Passaggio 2:

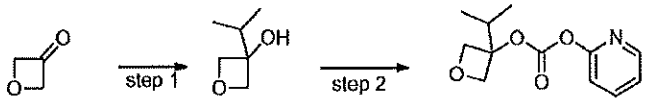
Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (0,676 g, 16,89 mmol) in THF (55 ml) è stato aggiunto 3-(trifluorometil)ossetan-3-olo (2 g, 14,08 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (3,04 g, 14,08 mmol) in THF (55 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc, lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata, concentrata a dare un residuo che è stato purificato mediante Biotage (colonna da 90 g, EtOAc dal 5% al 40%:Es) a dare il prodotto desiderato piridin-2-il (3-(trifluorometil)ossetan-3-il)carbonato (1,00 g, resa del 27%) come olio limpido. ^{1}H-NMR (400

MHz, cloroformio-d) δ 8,44 (ddd, J=5,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 7,33 (ddd, J=7,3, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,18 (dt, J=8,1, 0,8 Hz, 1H), 5,13-5,05 (m, 2H), 4,94-4,86 (m, 2H).

Preparazione di 3-isopropilossetan-3-il-piridin-2-il-carbonato



Schema:



Passaggio 1:

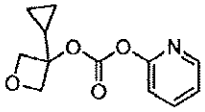
Cloruro di isopropilmagnesio (13,88 ml, 27,8 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia attraverso una siringa ad una soluzione di ossetan-3-one (2, 27,8 mmol) in etere dietilico (110 ml) a 0°C ed è stato agitato a questa temperatura per 1 h prima di riscaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con cloruro d'ammonio saturo ed estratta con etere. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, raccolto, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare parzialmente a dare il prodotto grezzo 3-isopropilossetan-3-olo (2,00 g, resa del 62%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 4,55 (d, J=7,0 Hz, 2H), 4,50 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,14-2,04 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Passaggio 2:

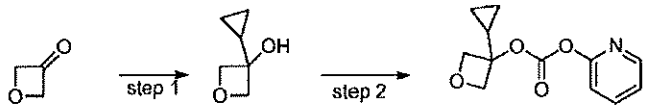
Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (331 mg, 8,26 mmol) in THF (25 ml) è stato aggiunto 3-isopropilossetan-3-olo (800 mg, 6,89 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (1489 mg, 6,89 mmol) in THF (25 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc, lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata, concentrata a dare un residuo che è stato purificato mediante Biotage eluendo con EtOAc al 20% in esani a dare il prodotto desiderato 3-isopropilossetan-3-il-piridin-2-il-carbonato (320 mg, 20,2% di resa) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ

8,47-8,39 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,89 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,67 (d, J=8,5 Hz, 2H), 2,53 (dt, J=13,7, 7,0 Hz, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

Preparazione di 3-ciclopropilossetan-3-il-piridin-2-il-carbonato



Schema:



Passaggio 1:

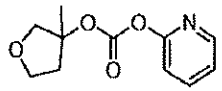
Bromuro di ciclopropilmagnesio (27,8 ml, 13,88 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia attraverso una siringa ad una soluzione di ossetan-3-one (1 g, 13,88 mmol) in etere dietilico (55 ml) a 0°C ed è stato agitato a questa temperatura per 1 h prima di riscaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con cloruro d'ammonio saturo ed estratta con etere. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, raccolta, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e fatta evaporare a dare il prodotto grezzo 3-ciclopropilossetan-3-olo (1 g, 63,1% di resa) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 4,54 (d, J=7,3 Hz, 2H), 4,38 (d, J=7,3 Hz, 2H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,62- 0,55 (m, 2H), 0,49-0,44 (m, 2H).

Passaggio 2:

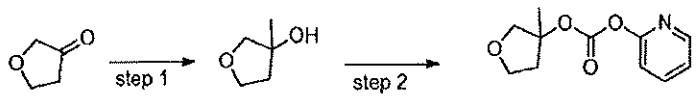
Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (315 mg, 7,88 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto 3-ciclopropilossetan-3-olo (750 mg, 6,57 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (1421 mg, 6,57 mmol) in THF (20 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc cui è seguita una soluzione salina satura. La fase organica è stata raccolta, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e fatta evaporare a dare il materiale grezzo. Il materiale grezzo è stato purificato tramite Biotage (colonna

da 40 g, EtOAc dal 5% al 40%:Es) a dare il prodotto atteso 3-ciclopropilossetan-3-il-piridin-2-il-carbonato (290 mg, 18,76% di resa) come olio denso trasparente. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,54-8,36 (m, 1H), 7,89-7,77 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,84 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,42 (d, J=8,3 Hz, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 0,81-0,72 (m, 2H), 0,72- 0,63 (m, 2H).

Preparazione di 3-metiltetraidrofuran-3-il-piridin-2-il-carbonato



Schema:



Passaggio 1:

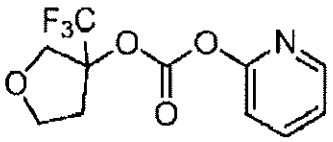
Bromuro di metilmagnesio (4,26 ml, 12,78 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia attraverso una siringa ad una soluzione di diidrofuran-3(2H)-one (1 g, 11,62 mmol) in etere dietilico (55 ml) a 0°C ed è stato agitato a questa temperatura per 1 h prima di riscaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con cloruro d'ammonio saturo ed estratta con etere. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, raccolto, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il prodotto grezzo 3-metiltetraidrofuran-3-olo (394 mg, 33,2% di resa) come olio limpido. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 4,05 (td, J=8,5, 7,4 Hz, 1H), 3,91 (td, J=8,5, 4,5 Hz, 1H), 3,71 (dd, J=9,2, 0,9 Hz, 1H), 3,53 (d, J=9,3 Hz, 1H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,43 (s, 3H).

Passaggio 2:

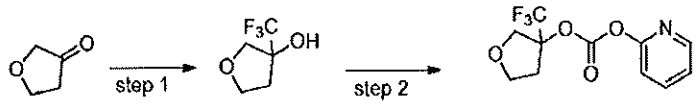
Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (185 mg, 4,63 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto 3-metiltetraidrofuran-3-olo (394 mg, 3,86 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (834 mg, 3,86 mmol) in THF (20 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc, lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata, concentrata

a dare un residuo che è stato purificato mediante Biotage (EtOAc dal 5% al 40%:Es) a dare il prodotto desiderato 3-metiltetraidrofuran-3-il-piridin-2-il-carbonato (334 mg, 38,8% di resa) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,48-8,29 (m, 1H), 7,91-7,73 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 4,23 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,02 (td, J=8,5, 7,2 Hz, 1H), 3,95 (td, J=8,4, 4,5 Hz, 1H), 3,76 (d, J=10,3 Hz, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,76 (s, 3H).

Preparazione di piridin-2-il (3-(trifluorometil)tetraidrofuran-3-il)carbonato



Schema:



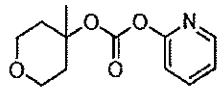
Passaggio 1:

Tetraidrofurano (55 ml) è stato aggiunto ad un pallone a fondo tondo e posto sotto N_2. Trimetil(trifluorometil)silano (2,404 ml, 16,26 mmol) è stato quindi aggiunto ed agitato sotto N_2 e quindi raffreddato a 0°C. Diidrofuran-3(2H)-one (1 g, 11,62 mmol) è stato quindi aggiunto attraverso una siringa ed agitato per 5 minuti a 0°C per garantire la completa miscelazione. TBAF (0,116 ml, 0,116 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia lentamente attraverso una siringa e lasciato riscaldare fino a temperatura ambiente per 1 h. La reazione è stata quindi raffreddata di nuovo a 0°C e sono stati aggiunti 30 ml di HCl 1N ed è stato agitato a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata quindi diluita con EtOAc e separata con acqua. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e fatta evaporare a dare il prodotto 3-(trifluorometil)tetraidrofuran-3-olo (800 mg, 44,1% di resa) come olio fluido arancione. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 4,05-3,92 (m, 3H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,31 (dt, J=13,3, 8,4 Hz, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H).

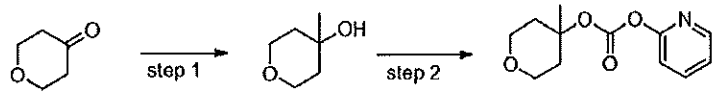
Passaggio 2:

Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (246 mg, 6,15 mmol) in THF (25 ml) è stato aggiunto 3-(trifluorometil)tetraidrofuran-3-olo (800 mg, 5,12 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (1108 mg, 5,12 mmol) in THF (25 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc, lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata, concentrata a dare un residuo che è stato purificato mediante Biotage (EtOAc dal 5% al 40%:Es) a dare il prodotto desiderato piridin-2-il (3-(trifluorometil)tetraidrofuran-3-il)carbonato (339 mg, 23,86% di resa) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,47-8,33 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,30 (ddd, J=7,4, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,40-4,21 (m, 2H), 4,11-3,91 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,58-2,46 (m, 1H).

Preparazione di 4-metiltetraidro-2H-piran-4-il-piridin-2-il-carbonato



Schema:



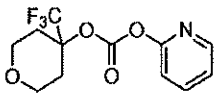
Passaggio 1:

Bromuro di metilmagnesio (3,66 ml, 10,99 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia attraverso una siringa ad una soluzione di diidro-2H-piran-4(3H)-one (1 g, 9,99 mmol) in etere dietilico (50 ml) a 0°C ed è stato agitato a questa temperatura per 1 h prima di riscaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con cloruro d'ammonio saturo ed estratta con etere. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, raccolto, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il prodotto grezzo 4-metiltetraidro-2H-piran-4-olo (1 g, resa dell'86%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 3,82- 3,73 (m, 2H), 3,73-3,66 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 3H), 1,54 (ddt, J=13,7, 4,6, 2,1 Hz, 2H), 1,41 (s largo, 1H), 1,28 (s, 3H).

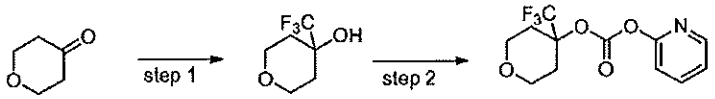
Passaggio 2:

Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (207 mg, 5,17 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto 4-metiltetraidro-2H-piran-4-olo (500 mg, 4,30 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (931 mg, 4,30 mmol) in THF (20 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. A temperatura ambiente, alla miscela di reazione è stato aggiunto NH_4Cl acquoso saturo (1 ml) dopodiché è stata osservata una breve e significativa effervescenza. La miscela è stata trasferita ad un imbuto separatore da 250 ml ed è stata diluita con Et_2O (50 ml). La soluzione è stata lavata con acqua:soluzione salina satura (25 ml:25 ml). La fase acquosa è stata estratta con EtOAc (100 ml). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su $MgSO_4$; filtrate; quindi concentrate sottovuoto. Il residuo risultante è stato disciolto in acetone e quindi concentrato su Celite sottovuoto. La polvere risultante è stata sottoposta a purificazione su SiO_2 sul sistema Biotage [colonna di SiO_2 da 90 g, esani:EtOAc da 90:10 a 60:40 per 8 volumi di colonna] a dare il prodotto come olio limpido. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,48-8,39 (m, 1H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 3,83-3,69 (m, 4H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,80 (ddd, J=14,3, 8,9, 5,9 Hz, 2H), 1,66 (s, 3H).

Preparazione di piridin-2-il (4-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-4-il)carbonato



Schema:



Passaggio 1:

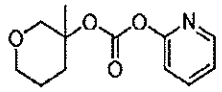
È stato aggiunto tetraidrofurano (110 ml) ad un pallone a fondo tondo e posto sotto N_2. Trimetil(trifluorometil)silano (4,13 ml, 28,0 mmol) è stato quindi aggiunto ed agitato sotto N_2 e quindi raffreddato a 0°C. Diidro-2H-piran-4(3H)-one (1,845 ml, 19,98 mmol) è stato quindi aggiunto attraverso una siringa ed agitato per 5 minuti a 0°C per garantire la completa miscelazione. TBAF (0,200 ml, 0,200 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia lentamente

attraverso una siringa. La reazione è stata quindi lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente per 30 min. La reazione è stata quindi raffreddata di nuovo a 0°C ed è stato aggiunto HCl 1M (50 ml) e quindi agitata a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata diluita con EtOAc e separata con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il materiale grezzo che è stato cristallizzato da esano a dare il prodotto 4-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-4-olo (1,45 g, 8,52 mmol, 42,7% di resa) come cristalli bianchi. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 3,96-3,84 (m, 2H), 3,76 (td, J=12,1, 2,1 Hz, 2H), 2,08-1,90 (m, 3H), 1,65-1,48 (m, 2H).

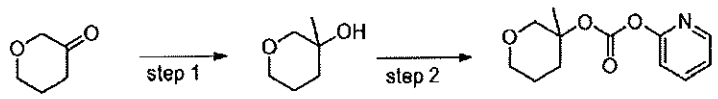
Passaggio 2:

Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (226 mg, 5,64 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto 4-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-4-olo (800 mg, 4,70 mmol) in 5 ml di THF attraverso una siringa a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (1017 mg, 4,70 mmol) in THF (20 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. Dopo 2 h la reazione è stata diluita con EtOAc e lavata con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il materiale grezzo. Il materiale grezzo è stato purificato tramite Biotage (colonna da 90 g, EtOAc dal 5% al 40%:Es) a dare piridin-2-il (4-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-4-il)carbonato (500 mg, 1,717 mmol, 36,5% di resa) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,47-8,36 (m, 1H), 7,90-7,77 (m, 1H), 7,37-7,25 (m, 1H), 7,23-7,06 (m, 1H), 3,98 (dd, J=11,7, 4,4 Hz, 2H), 3,85-3,68 (m, 2H), 2,53 (dd, J=14,2, 2,1 Hz, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H).

Preparazione di 3-metiltetraidro-2H-piran-3-il-piridin-2-il-carbonato



Schema:



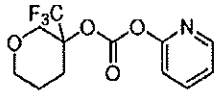
Passaggio 1:

Bromuro di metilmagnesio (1,831 ml, 5,49 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia attraverso una siringa ad una soluzione di diidro-2H-piran-3(4H)-one (500 mg, 4,99 mmol) in etere dietilico (50 ml) a -20°C ed è stato agitato a questa temperatura per 1 h prima di riscaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con cloruro d'ammonio saturo ed estratta con etere. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, raccolto, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare parzialmente a dare il prodotto grezzo 3-metiltetraidro-2H-piran-3-olo (480 mg, resa dell'83%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 3,90-3,81 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,40 (td, J=11,3, 2,8 Hz, 1H), 3,31 (d, J=11,3 Hz, 1H), 2,16 (s largo, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 3H).

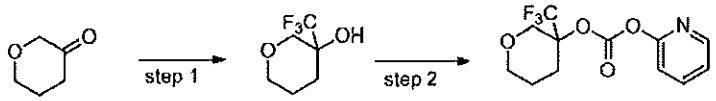
Passaggio 2:

Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (207 mg, 5,17 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto 3-metiltetraidro-2H-piran-3-olo (500 mg, 4,30 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (931 mg, 4,30 mmol) in THF (20 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc cui è seguita una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato raccolto, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il materiale grezzo. Il materiale grezzo è stato purificato attraverso Biotage (colonna da 40 g, EtOAc dal 5% al 40%:Es) a dare il prodotto atteso 3-metiltetraidro-2H-piran-3-il-piridin-2-il-carbonato (173 mg, 17,94% di resa) come olio denso trasparente. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,50-8,30 (m, 1H), 7,89-7,74 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,22- 4,05 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,44 (d, J=12,0 Hz, 1H), 2,38-2,20 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,56 (s, 3H).

Preparazione di piridin-2-il (3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il)carbonato



Schema:



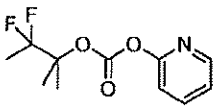
Passaggio 1:

Tetraidrofurano (50 ml) è stato aggiunto ad un pallone a fondo tondo e posto sotto N_2. Trimetil(trifluorometil)silano (1,033 ml, 6,99 mmol) è stato quindi aggiunto ed agitato sotto N_2 e quindi raffreddato a 0°C. Diidro-2H-piran-3(4H)-one (500 mg, 4,99 mmol) è stato quindi aggiunto attraverso una siringa ed agitato per 5 minuti a 0°C per garantire la completa miscelazione. TBAF (0,050 ml, 0,050 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia lentamente attraverso una siringa. La reazione è stata quindi lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente per 30 min. La reazione è stata quindi raffreddata di nuovo a 0°C ed è stato aggiunto HCl 1M (50 ml) e quindi è stato agitato a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata diluita con acqua ed EtOAc. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e fatta evaporare a dare il prodotto grezzo 3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-olo (400 mg, 47,1% di resa) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 4,01-3,93 (m, 1H), 3,82 (dd, J=11,8, 2,5 Hz, 1H), 3,60 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,41 (td, J=11,8, 2,5 Hz, 1H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,82 (dd, J=12,9, 4,4 Hz, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H).

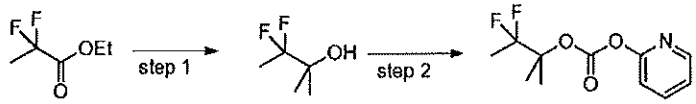
Passaggio 2:

Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (141 mg, 3,53 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto 3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-olo (500 mg, 2,94 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (635 mg, 2,94 mmol) in THF (20 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc cui è seguita una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato raccolto, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il materiale grezzo. Il materiale grezzo è stato purificato tramite Biotage (colonna da 40 g, EtOAc dal 5% al 40%:Es) a dare il prodotto atteso piridin-2-il (3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il)carbonato (195 mg, 22,78% di resa) come olio denso trasparente. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,43 (dd, J=4,9, 1,4 Hz, 1H), 7,88-7,75 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,19 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,70 (dd, J=12,4, 2,6 Hz, 1H), 4,02- 3,92 (m, 1H), 3,67 (d, J=12,3 Hz, 1H), 3,60-3,42 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 1H).

Preparazione di 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il-piridin-2-il-carbonato



Schema:



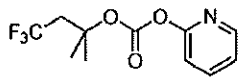
Passaggio 1:

Bromuro di metilmagnesio (24,91 ml, 74,7 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia attraverso una siringa ad una soluzione di etil 2,2-difluoropropanoato (3,44 g, 24,91 mmol) in etere dietilico (50 ml) a -20°C ed è stato agitato a questa temperatura per 1 h prima di riscaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con cloruro d'ammonio saturo ed estratta con etere. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, raccolto, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare parzialmente a dare il prodotto grezzo 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-olo (1,84 g, 59,5% di resa) come olio. ^{1}H-NMR (500 MHz, cloroformio-d) δ 1,68-1,58 (m, 3H), 1,31 (t, J=1,2 Hz, 6H).

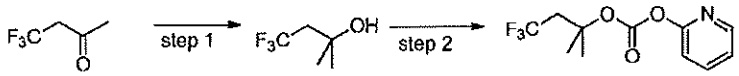
Passaggio 2:

Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (0,652 g, 16,31 mmol) in THF (25 ml) è stato aggiunto 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-olo (1,84 g, 14,82 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (3,20 g, 14,82 mmol) in THF (25 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc, lavata con una soluzione salina satura, essiccata su $MgSO_4$, filtrata, concentrata a dare un residuo che è stato purificato mediante Biotage eluendo con EtOAc dal 10% al 50% in esani a dare il prodotto desiderato 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il piridin-2-il carbonato (500 mg, 13,76%) come olio che successivamente è cristallizzato in un solido bianco a riposo. ^{1}H-NMR (500 MHz, cloroformio-d) δ 8,43 (ddd, J=4,9, 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,95-7,75 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,15 (dt, J=8,2, 0,8 Hz, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,77-1,66 (m, 3H).

Preparazione di piridin-2-il (4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)carbonato



Schema:



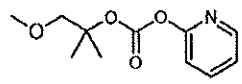
Passaggio 1:

Bromuro di metilmagnesio (1,454 ml, 4,36 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia attraverso una siringa ad una soluzione di 4,4,4-trifluorobutan-2-one (500 mg, 3,97 mmol) in etere dietilico (25 ml) a 0°C ed è stato agitato a questa temperatura per 1 h prima di riscaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con cloruro d'ammonio saturo ed estratta con etere. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, raccolta, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e fatta evaporare parzialmente a dare il prodotto grezzo 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-olo (500 mg, resa dell'89%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 2,34 (q, J=11,5 Hz, 2H), 1,88 (s largo, 1H), 1,37 (d, J=0,8 Hz, 6H).

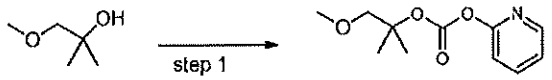
Passaggio 2:

Ad una sospensione di idruro di sodio, in olio minerale al 60% (169 mg, 4,22 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-olo (500 mg, 3,52 mmol) a 0°C. Dopo agitazione per 30 min, la soluzione è stata trasferita ad una soluzione di di(piridin-2-il)carbonato (761 mg, 3,52 mmol) in THF (20 ml) attraverso una cannula. L'impasto formato è stato agitato a 0°C per 30 min. L'impasto è stato riscaldato a temperatura ambiente ed agitato per 2 h. La reazione è stata diluita con EtOAc cui è seguita una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato raccolto, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a dare il materiale grezzo. Il materiale grezzo è stato purificato tramite Biotage (colonna da 40 g, EtOAc dal 5% al 40%:Es) a dare il prodotto atteso piridin-2-il (4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)carbonato (150 mg, 16,2% di resa) come olio denso trasparente. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,43 (dd, J=4,9, 1,4 Hz, 1H), 7,91-7,76 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,3 Hz, 1H), 2,83 (q, J=11,0 Hz, 2H), 1,75-1,61 (m, 6H).

Preparazione di 1-metossi-2-metilpropan-2-il piridin-2-il carbonato



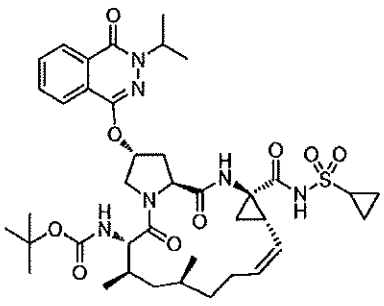
Schema:



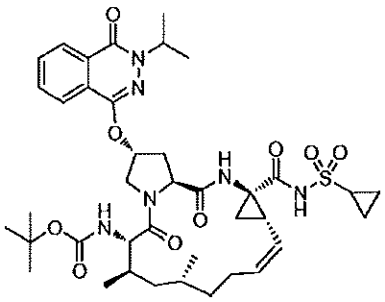
Passaggio 1:

Ad una fiala da 40 ml provvista di una barra agitatrice sono stati aggiunti 1-metossi-2-metilpropan-2-olo (361 mg, 3,47 mmol) e THF (15 ml). Alla soluzione è stato aggiunto idruro di sodio, in olio minerale al 60% (167 mg, 4,16 mmol) dopodiché è stata osservata un'effervescenza vigorosa. La miscela è stata posta in una corrente di N_2 fino a che l'effervescenza è diminuita significativamente (approssimativamente 5 min). La fiala è stata quindi tappata con un tappo a setto-vite e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Alla miscela leggermente torbida è stato aggiunto 1-metossi-2-metilpropan-2-il piridin-2-il carbonato (241 mg, 1,070 mmol, 30,8% di resa) dopodiché è stata osservata una leggera e breve effervescenza. La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 65 h, la TLC ha trovato due macchie ben risolte. Alla miscela è stata aggiunta una punta di spatola di NH_4Cl, quindi la miscela è stata concentrata sottovuoto. Il residuo è stato diluito con acetone e quindi concentrato su Celite sottovuoto. La polvere risultante è stata sottoposta a cromatografia su SiO_2 sul sistema Biotage come indicato (si veda allegato. Esani:EtOAc; da EtOAc al 5% a EtOAc al 50%). Questa purificazione ha dato il prodotto desiderato 1-metossi-2-metilpropan-2-il piridin-2-il carbonato (241 mg, 30,8% di resa) come olio limpido. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d) δ 8,42 (ddd, J=5,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,86-7,72 (m, 1H), 7,24 (ddd, J=7,4, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 7,12 (dt, J=8,1, 0,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,68-1,48 (m, 6H).

Preparazione di 1001 e 1002



Composto 1001



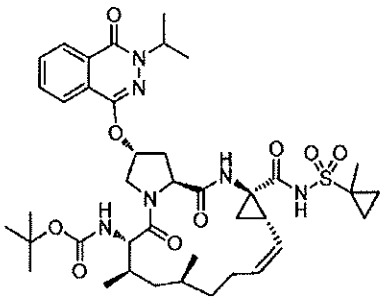
Composto 1002

I composti 1001 e 1002 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

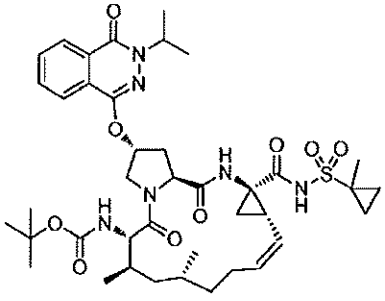
Composto 1001: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 783,5 (M^++1).

Composto 1002: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 9,01 (s largo, 1H), 8,25 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J=5,5 Hz, 4H), 7,14 (s largo, 1H), 5,55 (s largo, 3H), 5,23-5,18 (m, 1H), 5,01 (s largo, 1H), 4,74 (s largo, 1H), 4,48 (s largo, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,68 (t, J=8,9 Hz, 1H), 2,64 (s largo, 1H), 2,60 (s largo, 1H), 2,29 (d, J=10,7 Hz, 2H), 1,91 (s largo, 1H), 1,80 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 2H), 1,53 (s largo, 1H), 1,42 (s largo, 2H), 1,37-1,32 (m, 6H), 1,24 (s largo, 1H), 1,15 (s largo, 2H), 1,06 (d, J=11,9 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,92 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,70 (s largo, 1H), MS: MS m/z 783,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1003 e 1004



Composto 1003



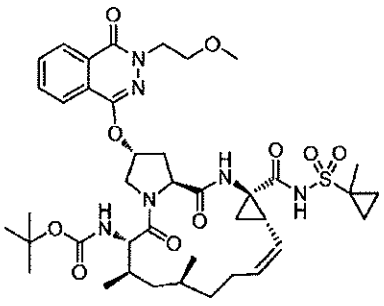
Composto 1004

I composti 1003 e 1004 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

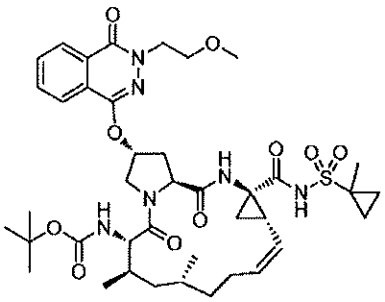
Composto 1003: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 797,5 (M^++1).

Composto 1004: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 8,23 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,92-7,84 (m, 4H), 7,09 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,55 (s largo, 2H), 5,22- 5,16 (m, 1H), 4,94 (s largo, 1H), 4,73 (s largo, 1H), 4,49 (s largo, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,67 (t, J=9,5 Hz, 1H), 2,60 (s largo, 2H), 2,28 (s largo, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,80 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 2H), 1,49 (s largo, 1H), 1,39 (s largo, 3H), 1,33 (t, J=5,8 Hz, 8H), 1,24 (d, J=16,2 Hz, 2H), 1,17-1,01 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 0,91 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,85 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,70 (s largo, 1H), MS: MS m/z 797,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1005 e 1006



Composto 1005



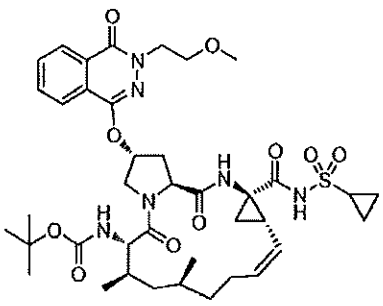
Composto 1006

I composti 1005 e 1006 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

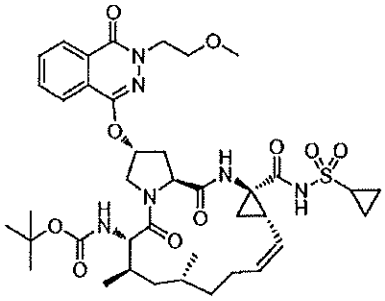
Composto 1005: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 813,5 (M^++1).

Composto 1006: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 9,15 (s largo, 1H), 8,24 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,96-7,85 (m, 4H), 7,15 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 2H), 4,95 (s largo, 1H), 4,70 (s largo, 1H), 4,47 (s largo, 1H), 4,27-4,16 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 4H), 3,43 (d, J=5,8 Hz, 3H), 2,64 (s largo, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,90 (d, J=15,0 Hz, 1H), 1,79 (s largo, 1H), 1,67 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,50 (s largo, 2H), 1,39 (s largo, 3H), 1,26 (s largo, 2H), 1,14 (s, 2H), 1,07 (s, 9H), 0,92 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,72 (s largo, 1H), MS: MS m/z 813,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1007 e 1008



Composto 1007



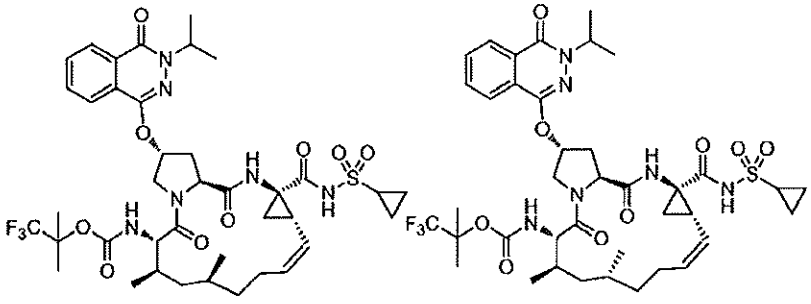
Composto 1008

I composti 1007 e 1008 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1007: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 799,5 (M^++1).

Composto 1008: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 9,02 (s largo, 1H), 8,24 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J=9,2 Hz, 3H), 7,14 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 2H), 5,03 (s largo, 1H), 4,69 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,44 (s largo, 1H), 4,21 (s largo, 2H), 3,85 (d, J=11,3 Hz, 1H), 3,78-3,65 (m, 3H), 3,26 (d, J=3,7 Hz, 3H), 2,89 (s largo, 1H), 2,62 (s largo, 2H), 2,27 (d, J=10,1 Hz, 2H), 1,88 (s largo, 1H), 1,79 (s largo, 1H), 1,67 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,52 (s largo, 1H), 1,41 (s largo, 1H), 1,35 (s largo, 2H), 1,23 (s largo, 1H), 1,13 (s largo, 2H), 1,08-1,05 (m, 9H), 1,01-0,96 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 3H), 0,88-0,85 (m, 3H), 0,72 (d, J=12,2 Hz, 1H), MS: MS m/z 799,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1009 e 1010



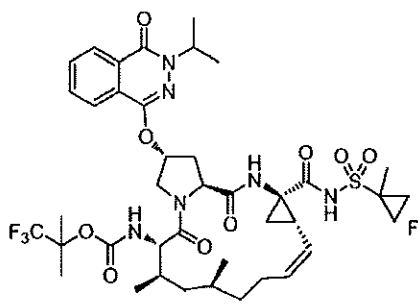
Composto 1009 Composto 1010

I composti 1009 e 1010 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

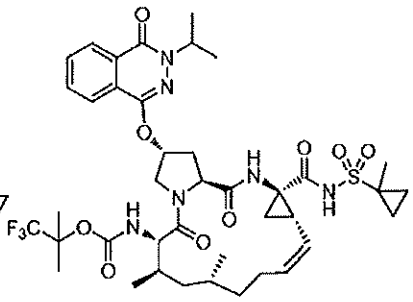
Composto 1009: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 837,5 (M^++1).

Composto 1010: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,22 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 7,97-7,86 (m, 3H), 7,83 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,57 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,23 (quin, J=6,6 Hz, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,68 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,51 (t, J=8,1 Hz, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,38-2,22 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,69 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,53 (d, J=19,8 Hz, 1H), 1,43 (s largo, 1H), 1,38-1,32 (m, 10H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,14 (s largo, 3H), 1,02- 0,97 (m, 1H), 0,93 (s, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,1 Hz, 1H), MS: MS m/z 837,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1011 e 1012



Composto 1011



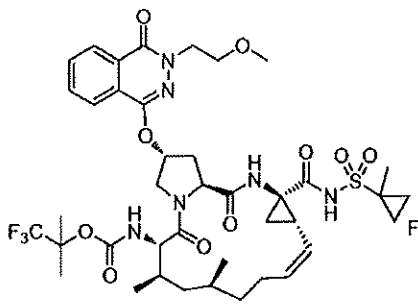
Composto 1012

I composti 1011 e 1012 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

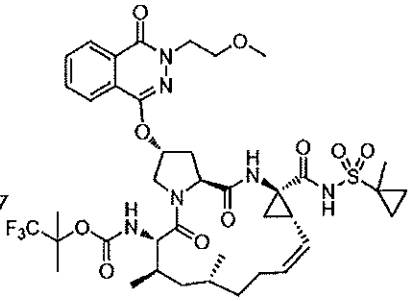
Composto 1011: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 851,5 (M^++1).

Composto 1012: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,07 (s largo, 1H), 9,18 (s largo, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 4H), 7,84 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,59-5,50 (m, 2H), 5,23 (quin, J=6,6 Hz, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,69 (s largo, 1H), 4,54 (s largo, 1H), 3,94-3,89 (m, 2H), 3,68 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,65 (s largo, 2H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,85 (d, J=7,6 Hz, 1H), 1,64 (s largo, 2H), 1,52 (s largo, 1H), 1,49-1,44 (m, 1H), 1,41 (s largo, 3H), 1,37-1,32 (m, 12H), 1,30-1,23 (m, 1H), 1,15 (s largo, 1H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,92- 0,90 (m, 2H), 0,88 (s largo, 3H), 0,76 (s largo, 1H), MS: MS m/z 851,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1013 e 1014



Composto 1013



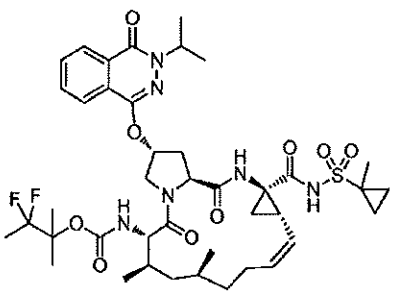
Composto 1014

I composti 1013 e 1014 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

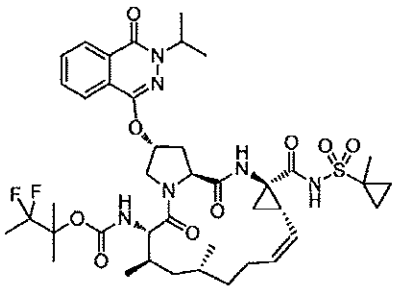
Composto 1013: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 813,5 (M^++1).

Composto 1014: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,04 (s largo, 1H), 9,18 (s largo, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 3H), 7,85 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,54 (s largo, 2H), 4,98 (s largo, 1H), 4,67 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,51 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 3,88 (dd, J=11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,74 (td, J=5,6, 1,8 Hz, 2H), 3,72- 3,65 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,65 (s largo, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,69 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,53 (s largo, 2H), 1,49-1,45 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s largo, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,29 (s largo, 3H), 1,16 (s largo, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,2 Hz, 1H), MS: MS m/z 813,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1015 e 1016



Composto 1015



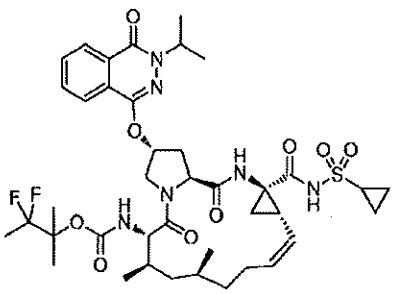
Composto 1016

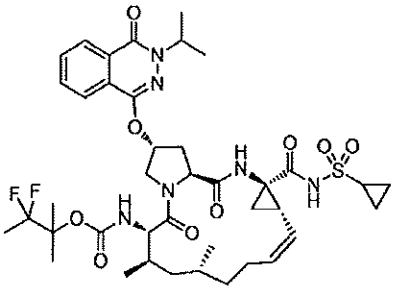
I composti 1015 e 1016 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1015: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 847,47 (M^++1).

Composto 1016: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,08 (s largo, 1H), 9,16 (s largo, 1H), 8,27 (dd, J=6,3, 3,2 Hz, 1H), 7,93-7,86 (m, 3H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,60-5,50 (m, 2H), 5,23 (quin, J=6,6 Hz, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,72 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,54 (t, J=8,2 Hz, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,83 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,65 (s largo, 2H), 1,59-1,48 (m, J=19,7, 19,7 Hz, 4H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,39-1,38 (m, 1H), 1,35 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,29 (d, J=9,8 Hz, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,14 (d, J=11,9 Hz, 1H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,79 (s largo, 3H), 0,78-0,72 (m, 1H), MS: MS m/z 847,47 (M^++1).

Preparazione del composto 1017 e 1018





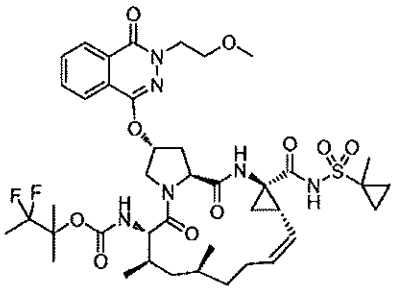
Composto 1017 Composto 1018

I composti 1017 e 1018 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

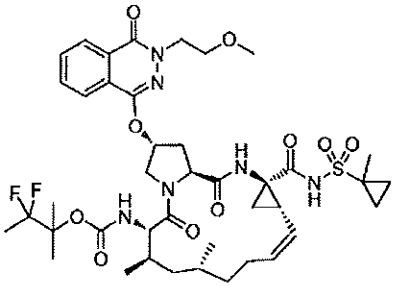
Composto 1017: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 833,46 (M^++1).

Composto 1018: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,23 (s largo, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 3H), 7,61 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,57 (s largo, 2H), 5,23 (quin, J=6,6 Hz, 1H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,70 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 3,92- 3,88 (m, 1H), 3,69 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 2,92 (d, J=10,1 Hz, 1H), 2,70 (d, J=7,6 Hz, 1H), 2,64 (d, J=13,4 Hz, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,67 (d, J=9,5 Hz, 1H), 1,63 (s largo, 1H), 1,53 (t, J=19,5 Hz, 4H), 1,45 (s largo, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 1,35 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,16 (s largo, 3H), 1,02 (s largo, 2H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,81 (s, 3H), 0,75 (t, J=13,1 Hz, 1H), MS: MS m/z 833,46 (M^++1).

Preparazione dei composti 1019 e 1020



Composto 1019



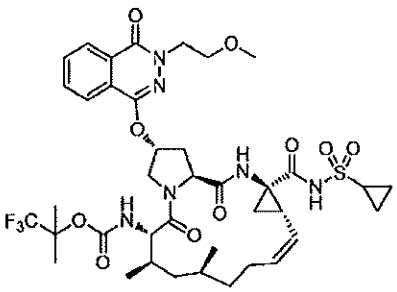
Composto 1020

I composti 1019 e 1020 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

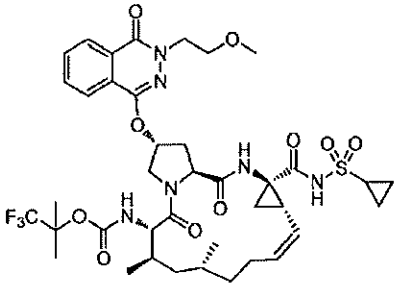
Composto 1019: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 863,51 (M^++1).

Composto 1020: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,05 (s largo, 1H), 9,16 (s largo, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 4H), 7,62 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,54 (s largo, 2H), 4,98 (s largo, 1H), 4,66 (s largo, 1H), 4,50 (s largo, 1H), 4,24 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,78-3,68 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,65 (s largo, 2H), 2,37-2,27 (m, 2H), 1,89 (s largo, 1H), 1,82 (d, J=5,8 Hz, 1H), 1,69 (s largo, 1H), 1,57 (t, J=19,7 Hz, 5H), 1,41 (s largo, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,16 (s largo, 2H), 0,91 (d, J=14,6 Hz, 7H), 0,95-0,89 (m, J=15,3 Hz, 5H), 0,76 (s largo, 1H), MS: MS m/z 863,51 (M^++1).

Preparazione dei composti 1021 e 1022



Composto 1021



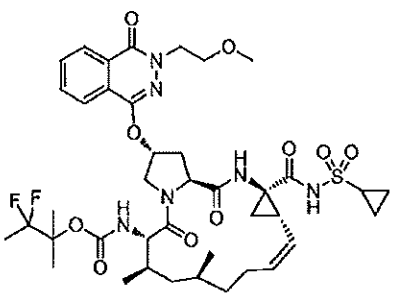
Composto 1022

I composti 1021 e 1022 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

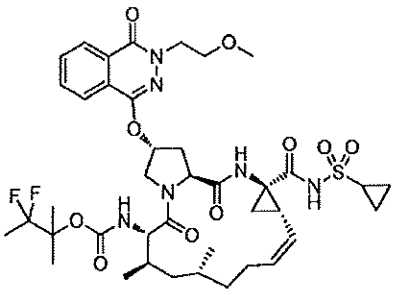
Composto 1021: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 853,5 (M^++1).

Composto 1022: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,20 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 4H), 7,82 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 2H), 5,07 (s largo, 1H), 4,64 (s largo, 1H), 4,48 (s largo, 1H), 4,29-4,18 (m, 2H), 3,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,63 (d, J=16,8 Hz, 2H), 2,35-2,23 (m, 2H), 1,89 (s largo, 1H), 1,83 (s largo, 1H), 1,73 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,52 (s largo, 1H), 1,40 (s largo, 1H), 1,35 (s largo, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (s, 1H), 1,16 (s largo, 1H), 1,07 (s largo, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,73 (s largo, 1H), MS: MS m/z 853,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1023 e 1024



Composto 1023



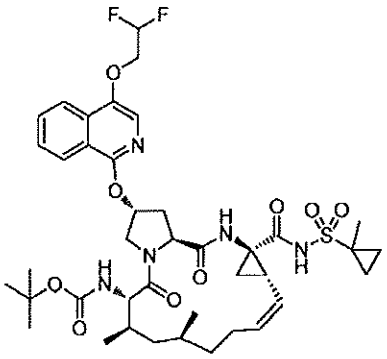
Composto 1024

I composti 1023 e 1024 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

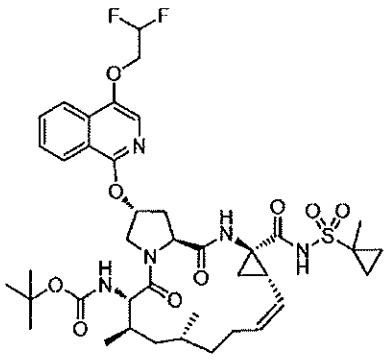
Composto 1023: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 849,6 (M^++1).

Composto 1024: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,20 (s largo, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 3H), 7,61 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,54 (s largo, 2H), 5,05 (s largo, 1H), 4,66 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,48 (s largo, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 3,87 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,79-3,68 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,91 (s largo, 1H), 2,65 (s largo, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,70 (s largo, 1H), 1,57 (t, J=19,7 Hz, 5H), 1,44 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 1H), 1,28-1,22 (m, 4H), 1,14 (s largo, 3H), 0,96-0,89 (m, 10H), 0,76 (d, J=10,1 Hz, 1H), MS: MS m/z 849,6 (M^++1).

Preparazione dei composti 1025 e 1026



Composto 1025



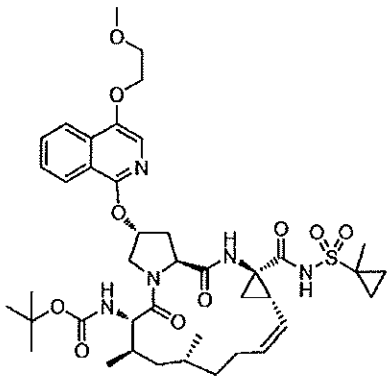
Composto 1026

I composti 1025 e 1026 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1025: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 818,8 (M^++1).

Composto 1026: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 8,16-8,04 (m, 2H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,62 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,67-6,39 (m, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,62 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,50 (tdd, J=14,5, 6,2, 3,4 Hz, 3H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,71 (s largo, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,82 (d, J=5,8 Hz, 1H), 1,70 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,50 (s largo, 1H), 1,44-1,36 (m, 4H), 1,27-1,22 (m, 1H), 1,14-1,06 (m, 9H), 1,04 (s largo, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (t, J=12,2 Hz, 1H), MS: MS m/z 818,8 (M^++1).

Preparazione del composto 1027

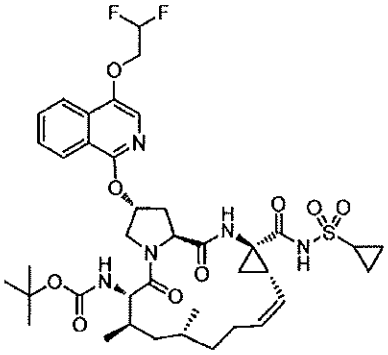


Composto 1027

Il composto 1027 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1027: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,05 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 7,80 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,60 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,28 (dd, J=5,3, 3,2 Hz, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,72 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 3,18 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,74-2,66 (m, J=6,7 Hz, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, J=6,1 Hz, 1H), 1,70 (dd, J=12,4, 6,3 Hz, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,32-1,14 (m, 3H), 1,12 (s, 9H), 1,09-0,96 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,2 Hz, 1H), MS: MS m/z 812,8 (M^++1).

Preparazione del composto 1028

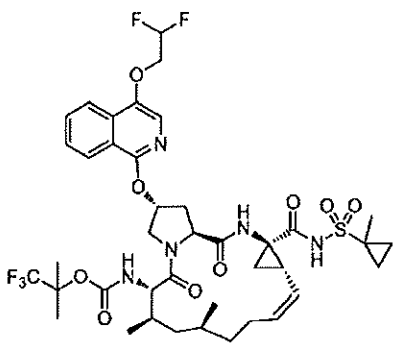


Composto 1028

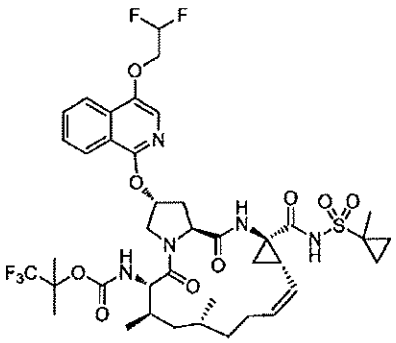
Il composto 1028 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1028: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,20 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 8,16-8,04 (m, 2H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,67-6,38 (m, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,61 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,56-4,41 (m, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,61 (s largo, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,81 (d, J=5,5 Hz, 1H), 1,72 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,53 (s largo, 1H), 1,42 (s largo, 1H), 1,40-1,31 (m, 1H), 1,25 (s largo, 1H), 1,14-1,09 (m, 9H), 1,05 (s largo, 1H), 0,99 (s largo, 1H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,72 (t, J=12,8 Hz, 1H), MS: MS m/z 804,8 (M^++1).

Preparazione dei composti 1029 e 1030



Composto 1029



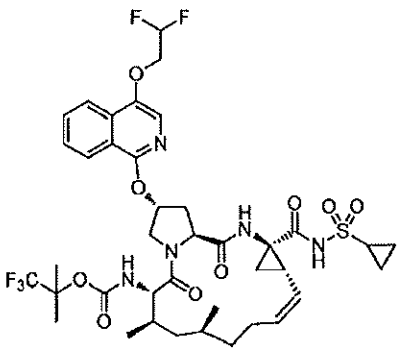
Composto 1030

I composti 1029 e 1030 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

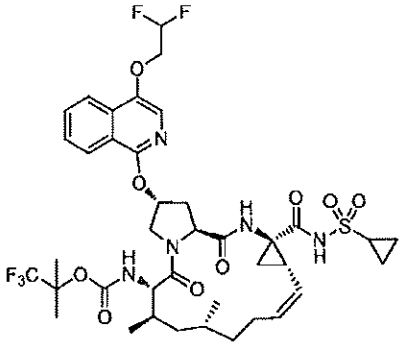
Composto 1029: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 872,7 (M^++1).

Composto 1030: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,66 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,69-6,38 (m, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,60-4,43 (m, 4H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,65 (s largo, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,84 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,71 (s largo, 1H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,50 (s largo, 1H), 1,41 (s largo, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (d, J=13,7 Hz, 1H), 1,18 (d, J=11,6 Hz, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,79-0,70 (m, 1H), MS: MS m/z 872,7 (M^++1).

Preparazione dei composti 1031 e 1032



Composto 1031



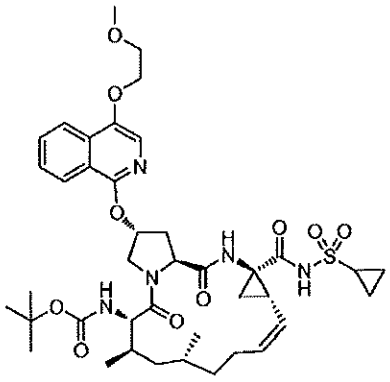
Composto 1032

I composti 1031 e 1032 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1031: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 858,7 (M^++1).

Composto 1032: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,20 (s largo, 1H), 9,02 (s largo, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,70-6,37 (m, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,60-4,42 (m, 4H), 3,92- 3,87 (m, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,72 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,42 (s largo, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 1H), 1,12 (s largo, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s largo, 2H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (s largo, 1H), MS: MS m/z 858,7 (M^++1).

Preparazione del composto 1033

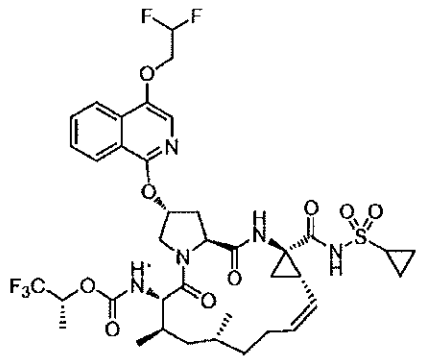


Composto 1033

Il composto 1033 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1033: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,19 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 8,14-8,05 (m, 2H), 7,80 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,17 (s largo, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,59 (s largo, 1H), 4,43 (s largo, 1H), 4,28 (dd, J=5,5, 3,1 Hz, 2H), 3,92- 3,87 (m, 1H), 3,82- 3,77 (m, 2H), 3,73 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,72- 2,59 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,81 (s largo, 1H), 1,71 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,54 (s largo, 2H), 1,42 (s largo, 1H), 1,36 (s largo, 1H), 1,25 (d, J=6,1 Hz, 2H), 1,14 (s, 9H), 1,05 (s largo, 1H), 1,01 (s largo, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,72 (s largo, 1H), MS: MS m/z 798,65 (M^++1).

Preparazione del composto 1034

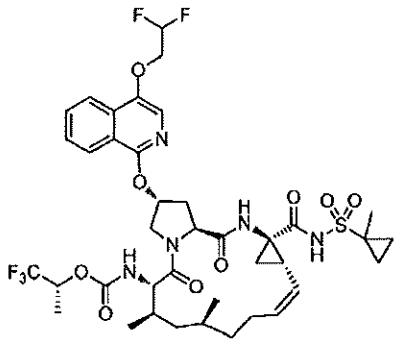


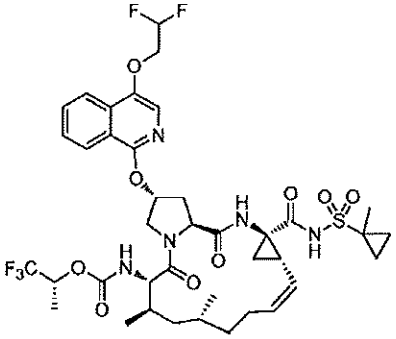
Composto 1034

Il composto 1034 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1034: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,18 (s, 1H), 8,98 (s largo, 1H), 8,07 (dd, J=8,2, 4,3 Hz, 2H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,68-6,37 (m, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,53 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,06 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,56-4,43 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,77 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,44 (s largo, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,12 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,99 (s largo, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,4 Hz, 1H), MS: MS m/z 798,65 (M^++1).

Preparazione dei composti 1035 e 1036





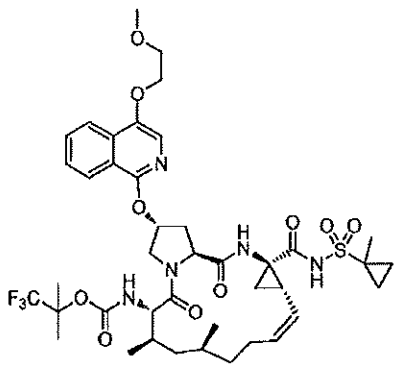
Composto 1035 Composto 1036

I composti 1035 e 1036 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

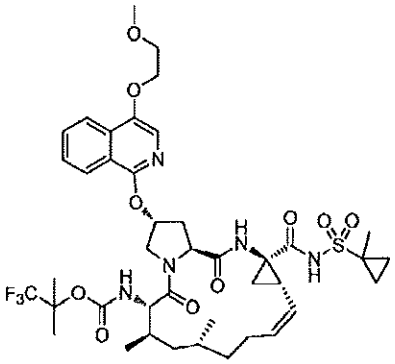
Composto 1035: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 798,65 (M^++1).

Composto 1036: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,04 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 8,11-8,04 (m, 3H), 7,83 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,69-6,39 (m, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,65 (s largo, 1H), 4,51 (td, J=14,5, 3,4 Hz, 4H), 3,95 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,63 (d, J=19,8 Hz, 2H), 2,31 (t, J=9,8 Hz, 2H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,70 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,48-1,31 (m, 6H), 1,28 (s largo, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,14-1,09 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,88-0,82 (m, 2H), 0,76 (s largo, 1H), MS: MS m/z 798,65 (M^++1).

Preparazione dei composti 1037 e 1038



Composto 1037



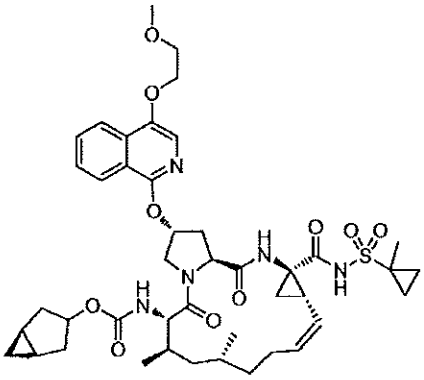
Composto 1038

I composti 1037 e 1038 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1037: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 866,66 (M^++1).

Composto 1038: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s largo, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,09 (t, J=9,0 Hz, 2H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,47 (s largo, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,50 (s largo, 2H), 4,28 (d, J=3,1 Hz, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 2,31 (t, J=9,9 Hz, 2H), 1,84 (s largo, 2H), 1,75 (s largo, 1H), 1,50 (s largo, 1H), 1,44-1,30 (m, 12H), 1,25 (s largo, 2H), 1,20 (s largo, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,72 (s largo, 1H), MS: MS m/z 866,66 (M^++1).

Preparazione del composto 1039

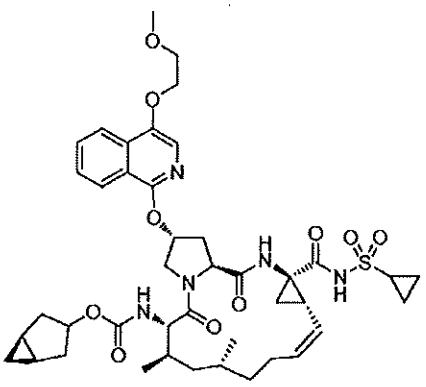


Composto 1039

Il composto 1039 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1039: (1S,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 8,09 (t, J=9,2 Hz, 2H), 7,82 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,35 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,40 (s largo, 1H), 4,61 (t, J=6,6 Hz, 1H), 4,42 (s largo, 2H), 4,31-4,26 (m, 2H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,82- 3,73 (m, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 3H), 1,86-1,69 (m, 3H), 1,56 (d, J=14,3 Hz, 1H), 1,47 (s largo, 1H), 1,41-1,22 (m, 8H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 2H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,92 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,67 (s largo, 1H), 0,60-0,41 (m, 1H), 0,37-0,28 (m, 2H). MS: MS m/z 836,71 (M^++1).

Preparazione del composto 1040

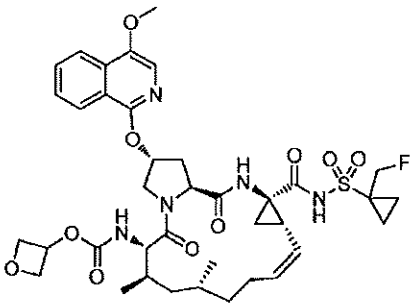


Composto 1040

Il composto 1040 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1040: (1S,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,21 (s largo, 1H), 8,09 (t, J=8,5 Hz, 2H), 7,82 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,36 (s largo, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,45 (s largo, 1H), 4,62 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,42 (s largo, 2H), 4,31-4,26 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 3H), 2,35-2,18 (m, 3H), 1,99-1,87 (m, 3H), 1,87-1,66 (m, 4H), 1,66-1,46 (m, 3H), 1,41 (s largo, 2H), 1,32 (d, J=14,3 Hz, 3H), 1,28-1,15 (m, 3H), 1,11 (t, J=11,6 Hz, 2H), 0,93 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,69 (s largo, 3H), 0,38-0,29 (m, 2H). MS: MS m/z 822,74 (M^++1).

Preparazione del composto 1041

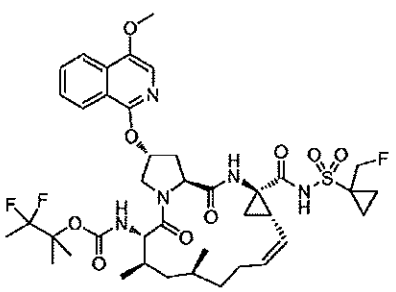


Composto 1041

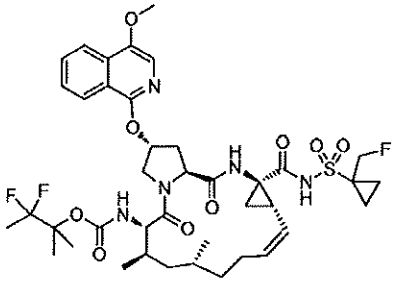
Il composto 1041 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1041: ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,27 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,08 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,72-7,64 (m, 2H), 5,78 (s largo, 1H), 5,55-5,48 (m, 1H), 5,01 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,86 (d, J=11,6 Hz, 2H), 4,59 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,55-4,43 (m, 3H), 4,38 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,32- 4,26 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 2H), 2,39-2,23 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,68 (dd, J=12,5, 7,0 Hz, 1H), 1,53 (s largo, 4H), 1,44 (s largo, 1H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 1H), 1,14 (d, J=12,5 Hz, 1H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,4 Hz, 1H), MS: MS m/z 786,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1042 e 1043



Composto 1042



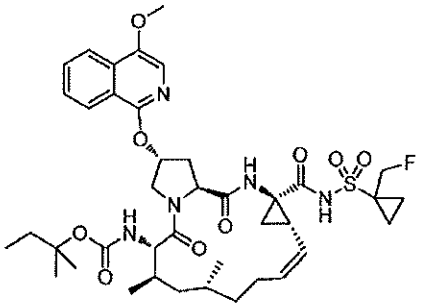
Composto 1043

I composti 1042 e 1043 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1042: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 786,5 (M^++1).

Composto 1043: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,29 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,80 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 5,77 (s largo, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 5,00 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,91-4,66 (m, J=11,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, J=16,6, 11,7 Hz, 1H), 4,53-4,45 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 2,72- 2,59 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,70 (dd, J=12,1, 6,9 Hz, 1H), 1,64-1,49 (m, 7H), 1,43 (s largo, 1H), 1,41-1,29 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,24-1,19 (m, 1H), 1,15 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,7 Hz, 1H), MS: MS m/z 786,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1044

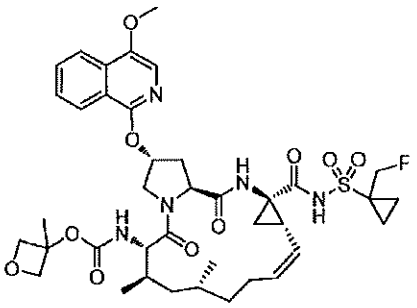


Composto 1044

Il composto 1044 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1044: tert-pentil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,29 (s, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 8,12- 8,05 (m, 2H), 7,79 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 4,98 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,90-4,69 (m, 1H), 4,59 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,52- 4,42 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,60 (s largo, 1H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,83 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,69 (s largo, 1H), 1,58-1,36 (m, 6H), 1,34 (s largo, 1H), 1,24 (d, J=13,1 Hz, 3H), 1,14 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,81-0,70 (m, 2H), 0,68 (t, J=7,5 Hz, 3H). MS: MS m/z 800,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1045

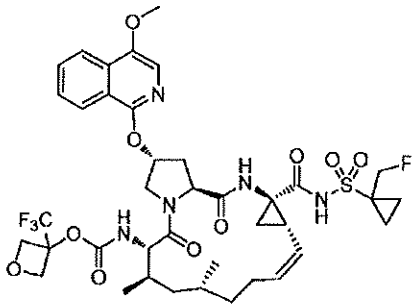


Composto 1045

Il composto 1045 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1045: 3-metilossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d4) spostamento 8,17-8,10 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 5,79 (s largo, 1H), 5,53 (td, J=10,2, 5,8 Hz, 1H), 5,16 (s largo, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,72- 4,52 (m, 3H), 4,49 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,11 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,84 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=13,7, 7,0 Hz, 1H), 2,62 (q, J=9,0 Hz, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 1,95-1,77 (m, 3H), 1,69 (dd, J=8,4, 5,3 Hz, 1H), 1,62 (td, J=10,2, 4,6 Hz, 2H), 1,54 (dd, J=9,5, 5,2 Hz, 1H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,21-1,08 (m, 2H), 1,01 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,89-0,78 (m, 1H), MS: MS m/z 800,4 (M^++1).

Preparazione del composto 1046

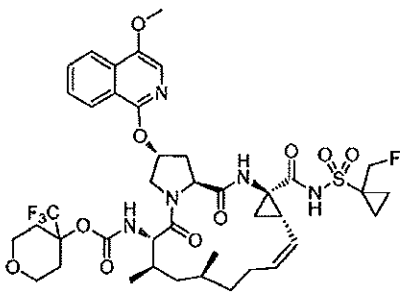


Composto 1046

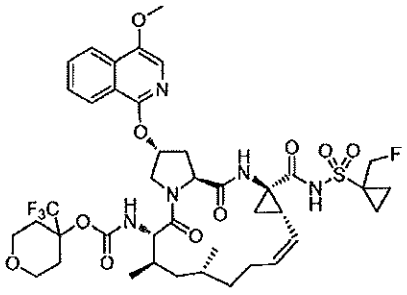
Il composto 1046 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1046: 3-(trifluorometil)ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,28 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 3H), 7,81 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 5,74 (s largo, 1H), 5,56-5,49 (m, 1H), 5,00 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,89-4,74 (m, J=11,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J=17,2, 10,8, 6,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,72 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,41 (t, J=10,4 Hz, 2H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,05 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 5H), 1,44 (s largo, 1H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,32-1,19 (m, 2H), 1,15 (d, J=11,9 Hz, 1H), 0,95 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,77 (t, J=12,4 Hz, 1H), MS: MS m/z 854,3 (M^++1).

Preparazione dei composti 1047 e 1048



Composto 1047



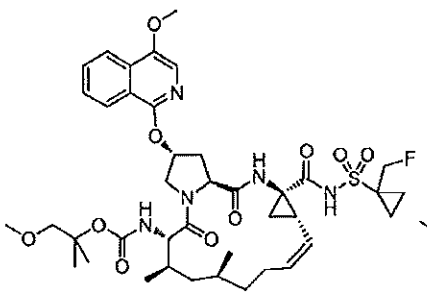
Composto 1048

I composti 1047 e 1048 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

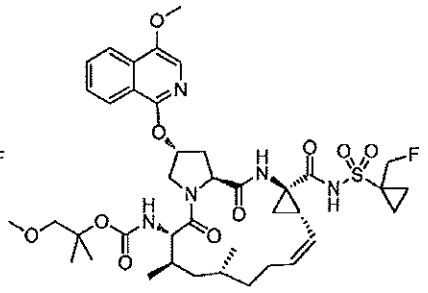
Composto 1047: 4-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-4-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 882,4 (M^++1).

Composto 1048: 4-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-4-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,28 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 3H), 7,81 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 5,74 (s largo, 1H), 5,56-5,49 (m, 1H), 5,00 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,89-4,74 (m, J=11,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J=17,2, 10,8, 6,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,72 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,41 (t, J=10,4 Hz, 2H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,05 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 5H), 1,44 (s largo, 1H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,32-1,19 (m, 2H), 1,15 (d, J=11,9 Hz, 1H), 0,95 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,77 (t, J=12,4 Hz, 1H), MS: MS m/z 882,4 (M^++1).

Preparazione dei composti 1049 e 1050



Composto 1049



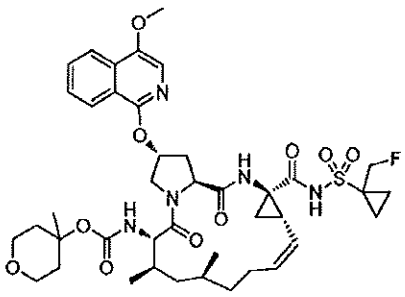
Composto 1050

I composti 1049 e 1050 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

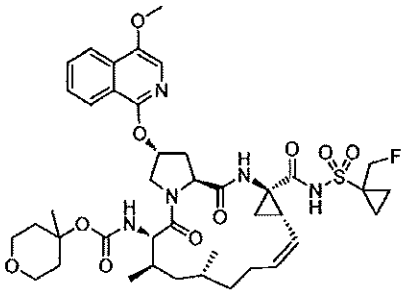
Composto 1049: 1-metossi-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 816,7 (M^++1).

Composto 1050: 1-metossi-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,29 (s, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,79 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,52 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,98 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,91-4,68 (m, 1H), 4,59 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,52- 4,43 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,71 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 4H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 2H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,53 (s largo, 4H), 1,45-1,32 (m, 2H), 1,25 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,14 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,10-1,00 (m, 6H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,73 (t, J=12,7 Hz, 1H), MS: MS m/z 816,7 (M^++1).

Preparazione dei composti 1051 e 1052



Composto 1051



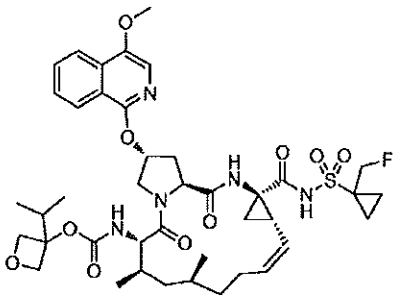
Composto 1052

I composti 1051 e 1052 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

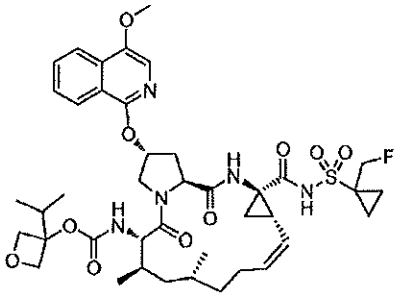
Composto 1051: 4-metiltetraidro-2H-piran-4-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 828,7 (M^++1).

Composto 1052: 4-metiltetraidro-2H-piran-4-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 8,10-8,05 (m, 2H), 7,80 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (t, J=7,8 Hz, 1H), 5,73 (s largo, 1H), 4,59 (s largo, 1H), 4,46 (s largo, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,47 (d, J=3,7 Hz, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,82 (s largo, 2H), 1,77 (d, J=14,0 Hz, 1H), 1,51 (d, J=15,3 Hz, 3H), 1,47-1,37 (m, 3H), 1,31-1,21 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=5,8 Hz, 3H), 0,85 (s largo, 1H), 0,74 (s largo, 1H), MS: MS m/z 828,7 (M^++1).

Preparazione dei composti 1053 e 1054



Composto 1053



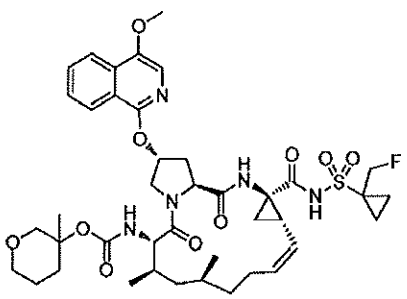
Composto 1054

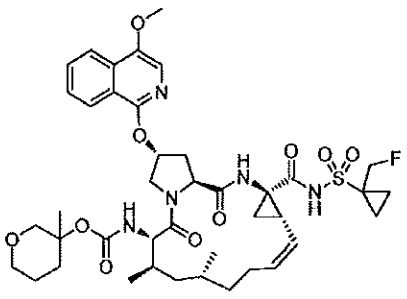
I composti 1053 e 1054 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1053: 3-isopropilossetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 828,8 (M^++1).

Composto 1054: 3-isopropilossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,28 (s, 1H), 9,05 (s largo, 1H), 8,05 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,82 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,73-7,62 (m, 3H), 5,74 (s largo, 1H), 5,52 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,99 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,89-4,66 (m, 1H), 4,60 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J=11,3 Hz, 2H), 4,36 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,28 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,19-4,10 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,75 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 1H), 2,61 (d, J=6,1 Hz, 1H), 2,31 (ddd, J=13,7, 10,2, 4,1 Hz, 2H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,68 (d, J=5,8 Hz, 1H), 1,54 (s largo, 4H), 1,43 (s largo, 1H), 1,38 (s largo, 1H), 1,25 (d, J=12,5 Hz, 2H), 1,15 (s largo, 1H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J=16,8 Hz, 1H), 0,77 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,75-0,66 (m, 2H), 0,67-0,58 (m, 3H). MS: MS m/z 828,8 (M^++1).

Preparazione dei composti 1055 e 1056





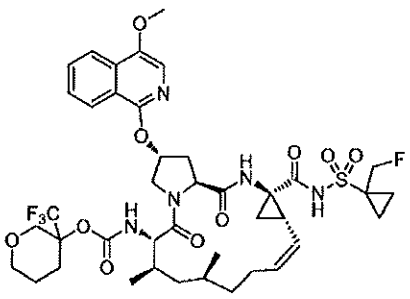
Composto 1055 Composto 1056

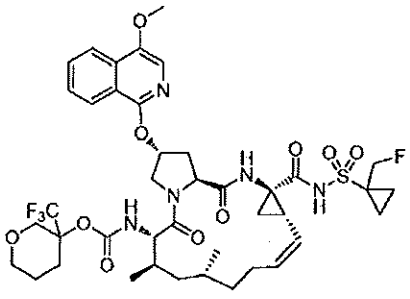
I composti 1055 e 1056 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1055: 3-metiltetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 828,4 (M^++1).

Composto 1056: 3-metiltetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,28 (s, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,80 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,74 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,00 (s largo, 1H), 4,91-4,72 (m, J=10,4 Hz, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,52- 4,41 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,88 (d, J=13,4 Hz, 2H), 1,68 (s largo, 1H), 1,63 (s largo, 1H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,45 (d, J=14,6 Hz, 2H), 1,36 (d, J=8,9 Hz, 2H), 1,24 (d, J=14,0 Hz, 2H), 1,17 (s largo, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,84 (s, 1H), 0,74 (s largo, 1H), MS: MS m/z 828,4 (M^++1).

Preparazione dei composti 1057 e 1058





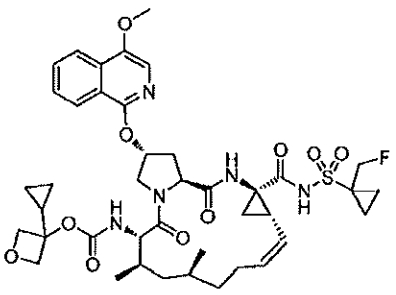
Composto 1057 Composto 1058

I composti 1057 e 1058 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

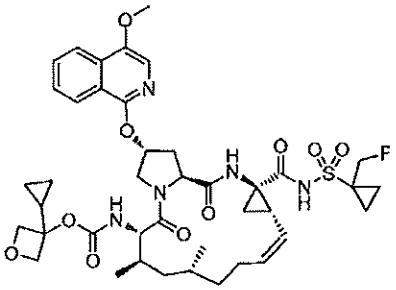
Composto 1057: 3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 882,4 (M^++1).

Composto 1058: 3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d4) spostamento 8,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,78 (t, J=3,4 Hz, 1H), 5,47 (td, J=10,1, 5,5 Hz, 1H), 5,20 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,85-4,71 (m, 1H), 4,65 (dd, J=11,0, 4,0 Hz, 2H), 4,62- 4,53 (m, 2H), 4,13 (dd, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=11,4, 3,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,64 (d, J=10,7 Hz, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 2,73 (dd, J=14,0, 7,0 Hz, 1H), 2,59 (q, J=9,2 Hz, 1H), 2,47-2,25 (m, 3H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,66 (dd, J=8,5, 5,2 Hz, 1H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,43-1,36 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 1H), 1,16-1,07 (m, 2H), 1,01 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,98 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,84-0,78 (m, 1H), MS: MS m/z 882,4 (M^++1).

Preparazione dei composti 1059 e 1060



Composto 1059



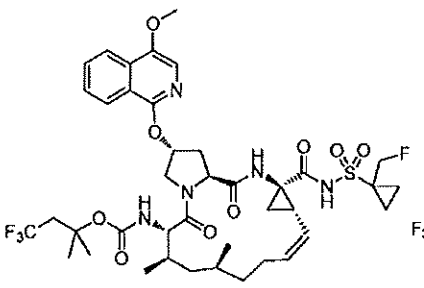
Composto 1060

I composti 1059 e 1060 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

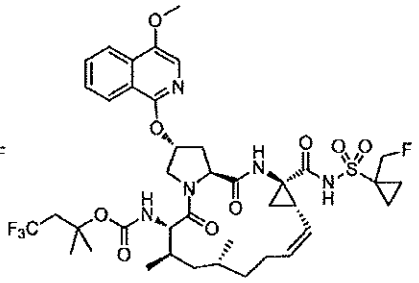
Composto 1059: 3-ciclopropilossetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 826,1 (M^++1).

Composto 1060: 3-ciclopropilossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,29 (s, 1H), 9,06 (s largo, 1H), 8,07 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,80 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,74 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,02- 4,97 (m, 1H), 4,90-4,73 (m, J=11,0 Hz, 1H), 4,62- 4,47 (m, 3H), 4,34 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,07 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,02 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,91 (s largo, 1H), 1,84 (s largo, 1H), 1,70 (s largo, 1H), 1,53 (s largo, 4H), 1,43 (s largo, 1H), 1,38 (s largo, 1H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,16 (s largo, 1H), 1,01 (dt, J=13,4, 6,9 Hz, 1H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,79-0,70 (m, 1H), 0,34-0,28 (m, 2H), 0,24-0,15 (m, 2H). MS: MS m/z 826,1 (M^++1).

Preparazione dei composti 1061 e 1062



Composto 1061



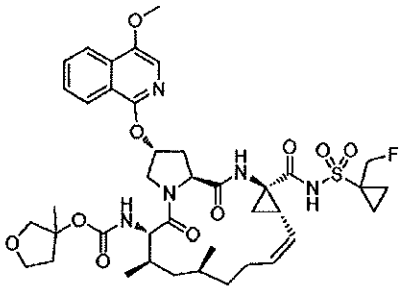
Composto 1062

I composti 1061 e 1062 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

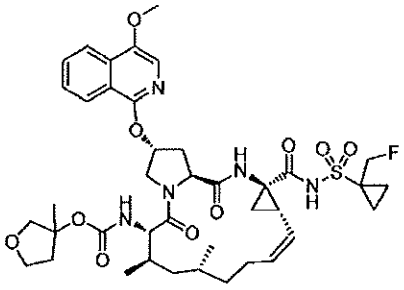
Composto 1061: 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 854,4 (M^++1).

Composto 1062: 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,29 (s largo, 1H), 9,04 (s largo, 1H), 8,07 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,79 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,60 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,91-4,72 (m, J=9,2 Hz, 1H), 4,58 (s largo, 1H), 4,55-4,41 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,73 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,62- 2,54 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 2H), 1,89 (s largo, 1H), 1,82 (s largo, 1H), 1,68 (s largo, 1H), 1,53 (s largo, 4H), 1,39 (d, J=16,5 Hz, 3H), 1,26 (s largo, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (s largo, 2H), 1,10-1,05 (m, 3H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (s largo, 1H), MS: MS m/z 854,4 (M^++1).

Preparazione del composto 1063 e 1064



Composto 1063



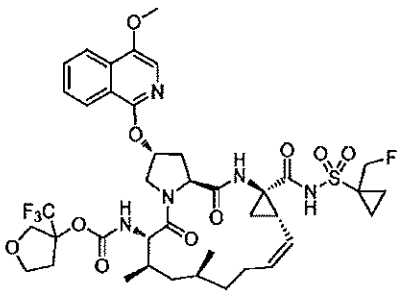
Composto 1064

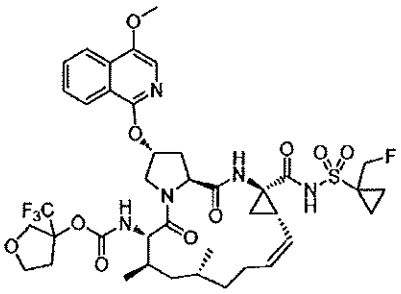
I composti 1063 e 1064 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1063: 3-metiltetraidrofuran-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 814,4 (M^++1).

Composto 1064: 3-metiltetraidrofuran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,80 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,49 (s largo, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,31 (s largo, 1H), 5,00 (s largo, 1H), 4,89-4,73 (m, 1H), 4,60 (s largo, 1H), 4,46 (s largo, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (d, J=10,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,60 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,26 (d, J=10,1 Hz, 1H), 2,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,08 (dt, J=12,9, 6,2 Hz, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,83 (s largo, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,53 (s largo, 2H), 1,38 (s largo, 3H), 1,31-1,27 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,21-1,10 (m, 2H), 0,94 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,89 (s largo, 3H), 0,74 (s largo, 1H), 0,69-0,60 (m, 1H), MS: MS m/z 814,4 (M^++1).

Preparazione dei composti 1065 e 1066





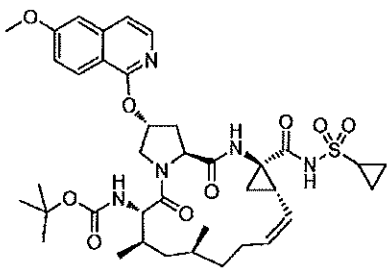
Composto 1065 Composto 1066

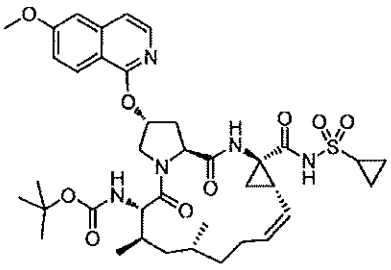
I composti 1065 e 1066 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1065: 3-(trifluorometil)tetraidrofuran-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 868,4 (M^++1).

Composto 1066: 3-(trifluorometil)tetraidrofuran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,27 (s largo, 1H), 9,05 (s largo, 1H), 8,13-8,02 (m, 3H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,66 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 5,78 (d, J=15,9 Hz, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,00 (s largo, 1H), 4,88-4,73 (m, J=11,3 Hz, 1H), 4,50 (d, J=9,5 Hz, 3H), 3,98 (d, J=2,4 Hz, 3H), 3,97-3,80 (m, 3H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,70-3,53 (m, 2H), 2,66 (d, J=9,8 Hz, 1H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 3H), 1,77 (s largo, 1H), 1,70 (s largo, 1H), 1,53 (s largo, 3H), 1,43 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 1H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 1H), 0,94 (d, J=5,2 Hz, 3H), 0,89 (dd, J=13,0, 6,3 Hz, 3H), 0,76 (s largo, 1H), MS: MS m/z 868,4 (M^++1).

Preparazione dei composti 1067 e 1068





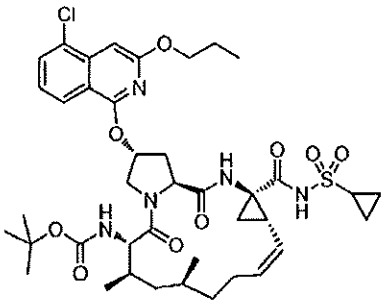
Composto 1067 Composto 1068

I composti 1067 e 1068 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

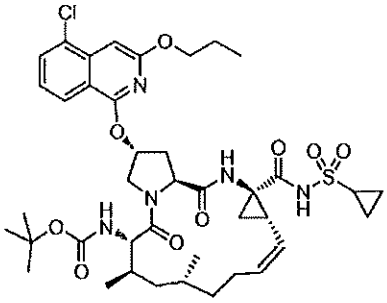
Composto 1067: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 754,4 (M^++1).

Composto 1068: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, cloroformio-d) δ ppm 0,72- 0,83 (m, 2H) 0,88-0,94 (m, 1H) 0,99 (d, J=7,02 Hz, 6H) 1,05-1,13 (m, 2H) 1,15 (d, J=10,07 Hz, 2H) 1,20 (s, 9H) 1,35-1,40 (m, 2H) 1,40-1,48 (m, 2H) 1,48-1,51 (m, 1H) 1,64-1,72 (m, 1H) 1,72-1,86 (m, 1H) 1,92-1,99 (m, 2H) 2,21-2,36 (m, 1H) 2,44-2,56 (m, 1H) 2,66-2,78 (m, 1H) 2,86-2,97 (m, 1H) 3,92 (s, 3H) 3,99-4,09 (m, 1H) 4,38-4,46 (m, 1H) 4,71 (d, J=10,68 Hz, 1H) 4,93 (t, J=9,92 Hz, 1H) 5,51-5,65 (m, 1H) 5,87-6,00 (m, 1H) 7,01 (s, 1H) 7,05 (d, J=8,55 Hz, 1H) 7,16 (d, J=5,19 Hz, 1H) 7,93 (d, J=5,80 Hz, 1H) 8,03 (d, J=8,85 Hz, 1H) 10,42 (s, 1H), MS: MS m/z 754,4 (M^++1).

Preparazione dei composti 1069 e 1070



Composto 1069



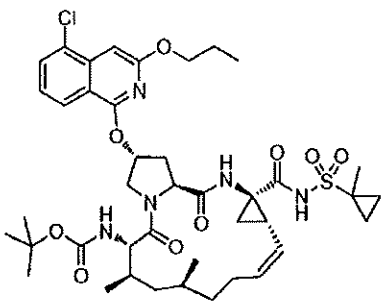
Composto 1070

I composti 1069 e 1070 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

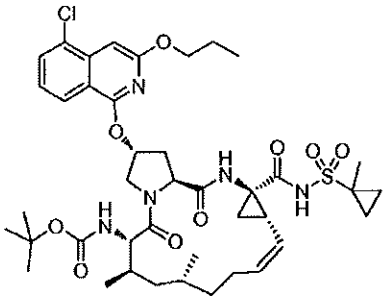
Composto 1069: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 816,7 (M^++1).

Composto 1070: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,21 (s largo, 1H), 8,99 (s largo, 1H), 8,02 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,17 (s largo, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,65 (s largo, 1H), 4,46 (s largo, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,72- 3,66 (m, 1H), 2,65 (s largo, 2H), 2,39-2,23 (m, 2H), 1,91 (d, J=9,5 Hz, 1H), 1,86-1,78 (m, 3H), 1,71 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 2H), 1,42 (s largo, 1H), 1,36 (s largo, 1H), 1,22 (s largo, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,03 (t, J=7,5 Hz, 4H), 0,99-0,96 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,71 (s largo, 1H), MS: MS m/z 816,7 (M^++1).

Preparazione dei composti 1071 e 1072



Composto 1071



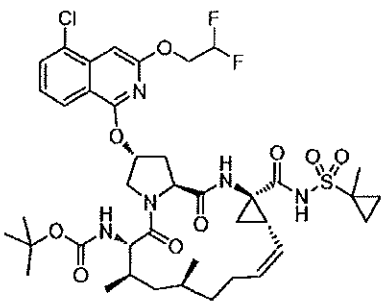
Composto 1072

I composti 1071 e 1072 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

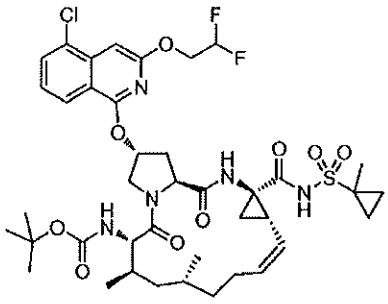
Composto 1071: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 830,7 (M^++1).

Composto 1072: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s, 1H), 9,12 (s largo, 1H), 8,02 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,27 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,97 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,68 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,32- 4,23 (m, 2H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,4, 8,2 Hz, 1H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,82 (dq, J=14,2, 7,0 Hz, 3H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,53 (d, J=9,2 Hz, 1H), 1,46 (d, J=10,7 Hz, 2H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,36 (s largo, 1H), 1,29 (d, J=9,8 Hz, 1H), 1,13 (d, J=11,9 Hz, 1H), 1,08 (s, 9H), 1,06-1,01 (m, 4H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,91-0,86 (m, J=6,4 Hz, 5H), 0,74 (t, J=12,2 Hz, 1H), MS: MS m/z 830,7 (M^++1).

Preparazione dei composti 1073 e 1074



Composto 1073



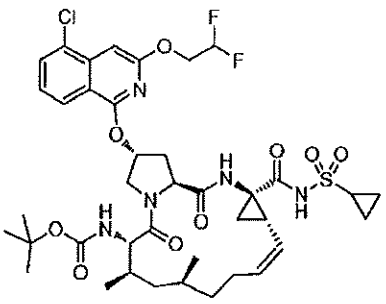
Composto 1074

I composti 1073 e 1074 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

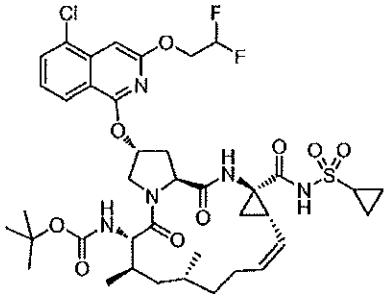
Composto 1073: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 852,8 (M^++1).

Composto 1074: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,07 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,10-8,03 (m, 1H), 7,86 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,33 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,19 (s largo, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,64-6,31 (m, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,69 (td, J=14,9, 3,5 Hz, 3H), 4,50 (s largo, 1H), 3,93 (dd, J=11,7, 2,9 Hz, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 2,65 (s largo, 2H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,91 (d, J=14,0 Hz, 1H), 1,81 (s largo, 1H), 1,71 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,40 (s largo, 4H), 1,25 (s largo, 3H), 1,19 (s largo, 2H), 1,07 (s, 9H), 1,05 (s largo, 2H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (s largo, 1H), MS: MS m/z 852,8 (M^++1).

Preparazione dei composti 1075 e 1076



Composto 1075



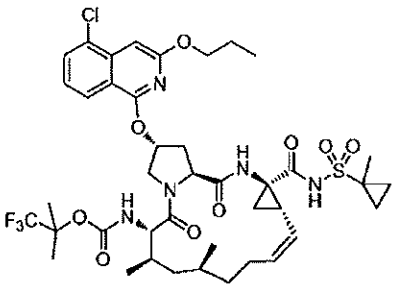
Composto 1076

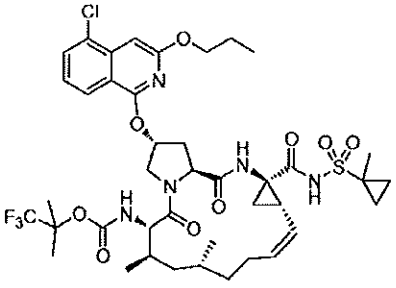
I composti 1075 e 1076 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1075: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 836,6 (M^+-1).

Composto 1076: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,22 (s largo, 1H), 9,02 (s largo, 1H), 8,05 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,65-6,34 (m, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,04 (s largo, 1H), 4,75-4,64 (m, 3H), 4,49 (s largo, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,72- 3,66 (m, 1H), 2,68 (s largo, 2H), 2,39-2,24 (m, 2H), 1,92 (d, J=4,9 Hz, 1H), 1,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,70 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,56 (s largo, 1H), 1,43 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 1H), 1,19 (s largo, 1H), 1,13 (s largo, 2H), 1,07 (s, 9H), 1,01 (s largo, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (d, J=12,8 Hz, 1H), MS: MS m/z 836,6 (M^+-1).

Preparazione dei composti 1077 e 1078





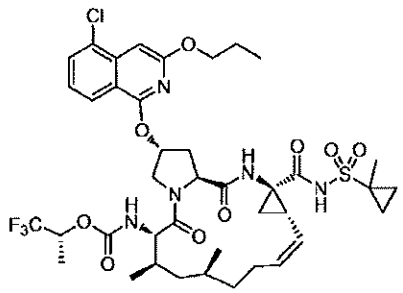
Composto 1077 Composto 1078

I composti 1077 e 1078 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

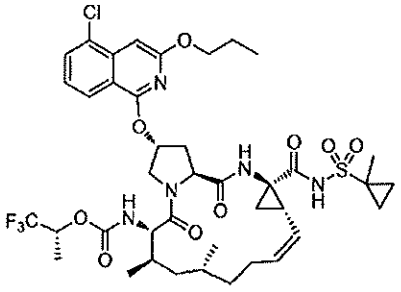
Composto 1077: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 884,66 (M^++1).

Composto 1078: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,05 (s largo, 1H), 9,15 (s largo, 1H), 8,00 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,31 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,61 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,54 (s largo, 1H), 4,32- 4,23 (m, 2H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,67 (dd, J=10,8, 8,1 Hz, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,66 (s largo, 1H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 4H), 1,70 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,52 (d, J=16,2 Hz, 1H), 1,49-1,38 (m, 5H), 1,35 (s largo, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,29-1,23 (m, 1H), 1,17 (d, J=8,5 Hz, 1H), 1,03 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 4H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,4 Hz, 1H), MS: MS m/z 884,66 (M^++1).

Preparazione dei composti 1079 e 1080



Composto 1079



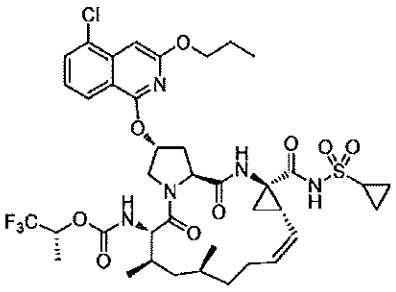
Composto 1080

I composti 1079 e 1080 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

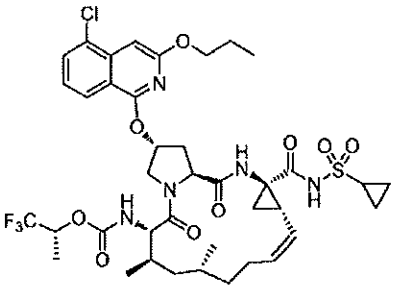
Composto 1079: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 870,62 (M^++1).

Composto 1080: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,04 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,08 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,25 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,01 (s largo, 1H), 4,57 (d, J=6,1 Hz, 2H), 4,52- 4,44 (m, 1H), 4,27 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,96 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, J=10,4, 8,2 Hz, 1H), 2,65 (s largo, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 5H), 1,70 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,50 (s largo, 1H), 1,40 (s largo, 4H), 1,37 (d, J=6,4 Hz, 2H), 1,26 (s largo, 1H), 1,17 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,15-1,10 (m, 1H), 1,03 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 4H), 0,75 (d, J=6,7 Hz, 1H), MS: MS m/z 870,62 (M^++1).

Preparazione dei composti 1081 e 1082



Composto 1081



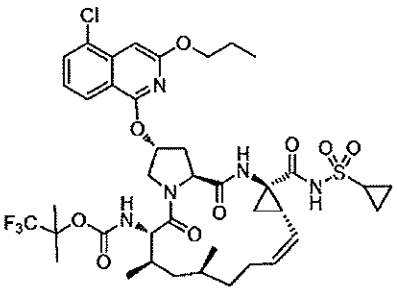
Composto 1082

I composti 1081 e 1082 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

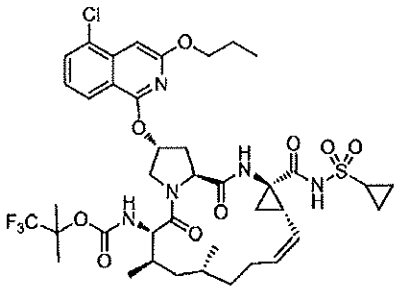
Composto 1081: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 856,7 (M^++1).

Composto 1082: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,18 (s, 1H), 8,98 (s largo, 1H), 8,08 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,25 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,07 (t, J=9,0 Hz, 1H), 4,64-4,52 (m, 2H), 4,52- 4,44 (m, 1H), 4,27 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,76 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,92 (s largo, 1H), 2,66 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,97-1,76 (m, 5H), 1,70 (s largo, 1H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,45 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 1H), 1,18 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,13 (s largo, 3H), 1,04 (t, J=7,5 Hz, 4H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,80-0,72 (m, 1H), MS: MS m/z 856,7 (M^++1).

Preparazione dei composti 1083 e 1084



Composto 1083



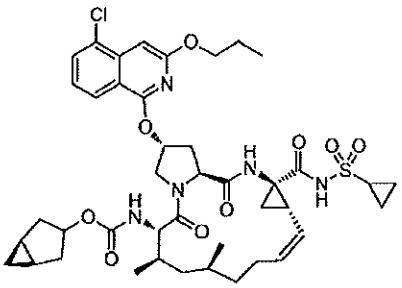
Composto 1084

I composti 1083 e 1084 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

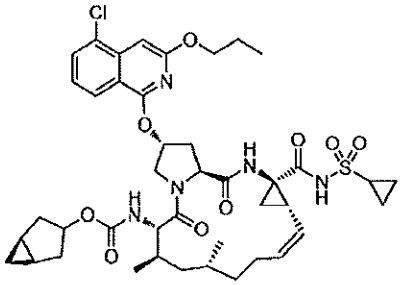
Composto 1083: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 870,67 (M^++1).

Composto 1084: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,20 (s largo, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 8,00 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,61 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,67 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,91 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,66 (s largo, 2H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,91 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,56 (s largo, 1H), 1,42 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,13 (s largo, 3H), 1,05-1,01 (m, 6H), 0,98 (s largo, 2H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,1 Hz, 1H), MS: MS m/z 870,67 (M^++1).

Preparazione dei composti 1085 e 1086



Composto 1085



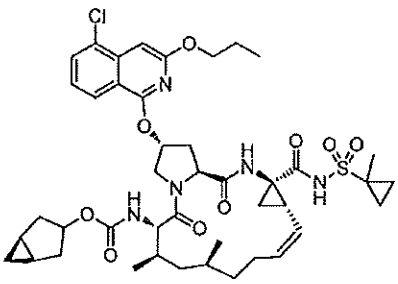
Composto 1086

I composti 1085 e 1086 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

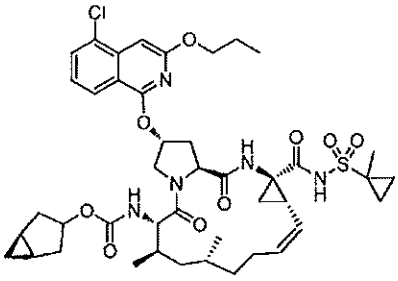
Composto 1085: (1S,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 840,8 (M^++1).

Composto 1086: (1S,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 8,01 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,41 (s largo, 1H), 4,54 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,48 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,42 (s largo, 1H), 4,28 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,56 (s largo, 2H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,21 (s largo, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,82 (dq, J=14,1, 7,0 Hz, 4H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,54 (d, J=14,0 Hz, 2H), 1,50 (s largo, 1H), 1,38 (s largo, 2H), 1,30 (s largo, 2H), 1,24 (d, J=14,0 Hz, 2H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 2H), 1,04 (t, J=7,3 Hz, 4H), 0,92 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,85 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,67 (s largo, 1H), 0,35-0,28 (m, 2H). MS: MS m/z 840,8 (M^++1).

Preparazione dei composti 1087 e 1088



Composto 1087



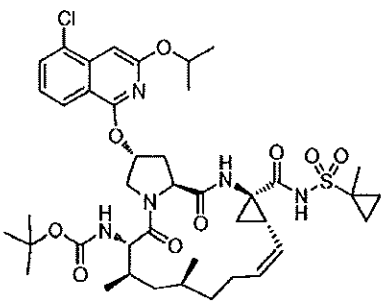
Composto 1088

I composti 1087 e 1088 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

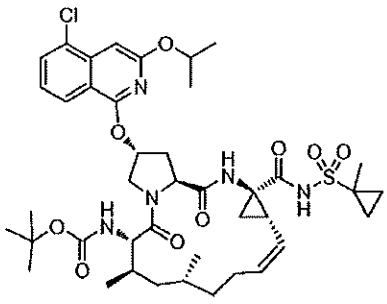
Composto 1087: (1S,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 854,72 (M^++1).

Composto 1088: (1S,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s largo, 1H), 9,08 (s largo, 1H), 8,01 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 4,58-4,45 (m, 3H), 4,27 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,39-2,24 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,82 (dq, J=14,2, 7,0 Hz, 3H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,63 (s largo, 2H), 1,55 (d, J=14,3 Hz, 1H), 1,52-1,43 (m, 3H), 1,40 (s largo, 4H), 1,37-1,27 (m, 3H), 1,24 (d, J=14,3 Hz, 2H), 1,21-1,16 (m, 1H), 1,16-1,06 (m, 2H), 1,04 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90-0,88 (m, 1H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (s largo, 1H), 0,35-0,29 (m, 2H). MS: MS m/z 854,72 (M^++1).

Preparazione dei composti 1089 e 1090



Composto 1089



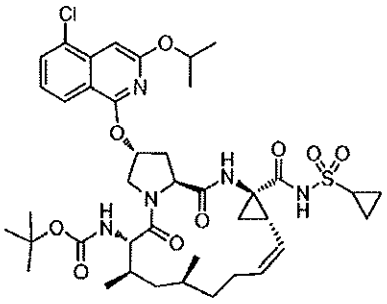
Composto 1090

I composti 1089 e 1090 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

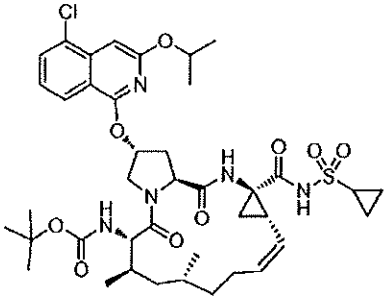
Composto 1089: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 830,8 (M^++1).

Composto 1090: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,07 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,02 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,17 (s largo, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,48 (s largo, 1H), 5,23 (dt, J=12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,66 (s largo, 1H), 4,48 (s largo, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,69 (dd, J=10,2, 8,7 Hz, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,61 (s largo, 1H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,89 (s largo, 1H), 1,81 (d, J=5,2 Hz, 1H), 1,73 (s largo, 1H), 1,56 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,38 (dd, J=6,1, 2,4 Hz, 10H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,23 (d, J=17,7 Hz, 3H), 1,08 (s, 9H), 1,06-1,02 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,70 (s largo, 1H), MS: MS m/z 830,8 (M^++1).

Preparazione dei composti 1091 e 1092



Composto 1091



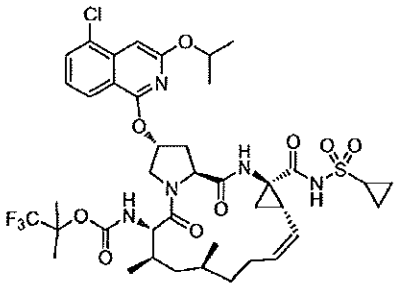
Composto 1092

I composti 1091 e 1092 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

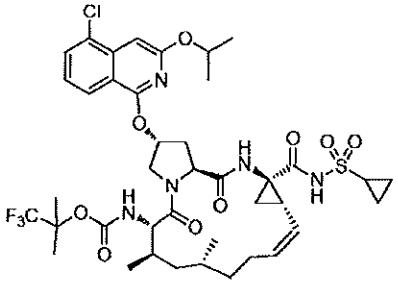
Composto 1091: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 816,74 (M^++1).

Composto 1092: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,23 (s largo, 1H), 8,99 (s largo, 1H), 8,02 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,18 (s largo, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,23 (dt, J=12,0, 6,1 Hz, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,66 (s largo, 1H), 4,46 (s largo, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 2,65 (s largo, 2H), 2,39-2,29 (m, 2H), 1,91 (s largo, 1H), 1,81 (d, J=5,5 Hz, 1H), 1,70 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,51 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,38 (d, J=6,1 Hz, 7H), 1,36-1,30 (m, 1H), 1,23 (d, J=18,9 Hz, 1H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,04 (s largo, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,71 (s largo, 1H), MS: MS m/z 816,74 (M^++1).

Preparazione dei composti 1093 e 1094



Composto 1093



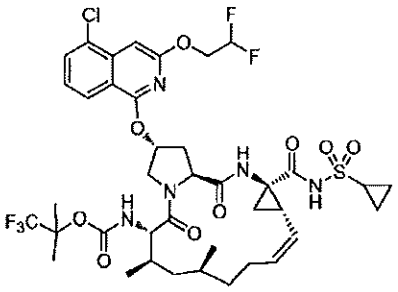
Composto 1094

I composti 1093 e 1094 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

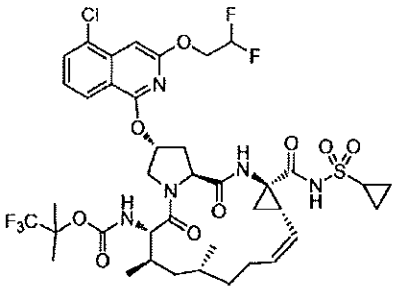
Composto 1093: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 870,46 (M^++1).

Composto 1094: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,21 (s largo, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 7,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,30 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,23 (dt, J=12,2, 6,1 Hz, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,62 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,52 (t, J=8,4 Hz, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,67 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,39-2,24 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,57 (s largo, 1H), 1,43 (s largo, 1H), 1,38 (dd, J=6,1, 2,4 Hz, 7H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (s largo, 1H), 1,20 (s largo, 1H), 1,14 (s largo, 2H), 1,03 (s largo, 1H), 1,01 (s, 4H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,1 Hz, 1H), MS: MS m/z 870,46 (M^++1).

Preparazione dei composti 1095 e 1096



Composto 1095



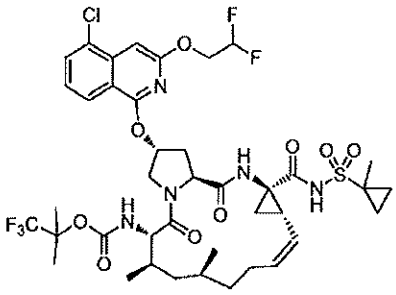
Composto 1096

I composti 1095 e 1096 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

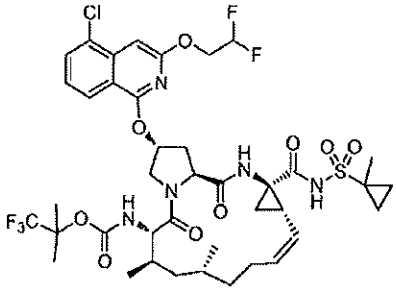
Composto 1095: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 892,43 (M^++1).

Composto 1096: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,21 (s largo, 1H), 9,05 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63-6,36 (m, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,73-4,60 (m, 3H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,91 (d, J=8,9 Hz, 1H), 2,67 (s largo, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,70 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,57 (s largo, 1H), 1,44 (s largo, 1H), 1,38 (d, J=13,4 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,14 (s largo, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,1 Hz, 1H), MS: MS m/z 892,43 (M^++1).

Preparazione dei composti 1097 e 1098



Composto 1097



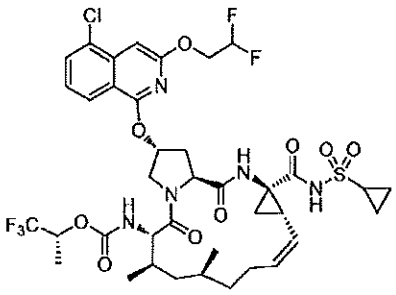
Composto 1098

I composti 1097 e 1098 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

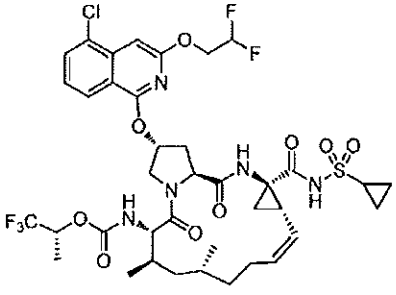
Composto 1097: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 904,5 (M^+-1).

Composto 1098: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s largo, 1H), 9,19 (s largo, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,94-7,82 (m, 2H), 7,37 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,65-6,29 (m, 1H), 5,86 (s largo, 1H), 5,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,77-4,61 (m, 3H), 4,61-4,52 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,63 (s largo, 1H), 1,54 (s largo, 1H), 1,50 (s largo, 2H), 1,44-1,40 (m, 4H), 1,35 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,30 (s, 4H), 1,14 (d, J=13,4 Hz, 1H), 1,02- 0,97 (m, 3H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 4H), 0,76 (t, J=12,2 Hz, 1H), MS: MS m/z 904,5 (M^+-1).

Preparazione dei composti 1099 e 1100



Composto 1099



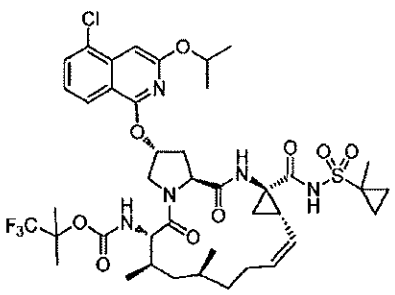
Composto 1100

I composti 1099 e 1100 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

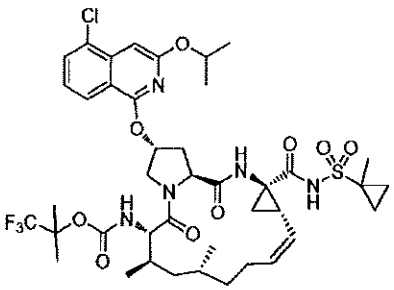
Composto 1099: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 878,37 (M^++1).

Composto 1100: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,20 (s, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 8,09 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,31 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63-6,34 (m, 1H), 5,86 (s largo, 1H), 5,54 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,06 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,69 (tt, J=15,0, 3,7 Hz, 2H), 4,61 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,76 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,66 (d, J=8,9 Hz, 2H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,27 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,68 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,56 (s largo, 1H), 1,45 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 1H), 1,17 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,13 (s largo, 3H), 1,06-0,95 (m, 2H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,1 Hz, 1H), MS: MS m/z 878,37 (M^++1).

Preparazione dei composti 1101 e 1102



Composto 1101



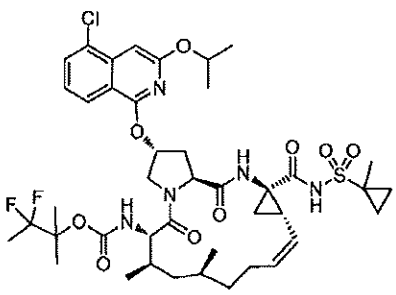
Composto 1102

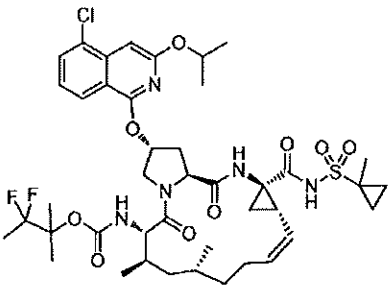
I composti 1101 e 1102 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1101: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 884,5 (M^++1).

Composto 1102: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,07 (s largo, 1H), 9,15 (s largo, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,82 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,29 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,23 (dt, J=12,1, 5,9 Hz, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,61 (s largo, 1H), 4,53 (s largo, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,67 (dd, J=10,4, 7,9 Hz, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,84 (s largo, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,50 (s largo, 2H), 1,38 (d, J=6,1 Hz, 10H), 1,33 (s largo, 4H), 1,25 (s largo, 2H), 1,20 (s largo, 2H), 1,00 (s largo, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (s largo, 1H), MS: MS m/z 884,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1103 e 1104





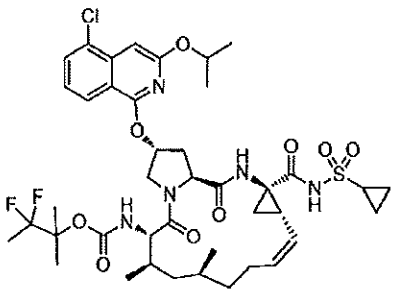
Composto 1103 Composto 1104

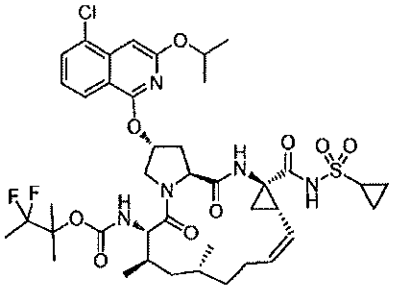
I composti 1103 e 1104 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1103: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,4aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 880,6 (M^++1).

Composto 1104: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,07 (s largo, 1H), 9,13 (s largo, 1H), 8,00 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,28 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 5,23 (dt, J=12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,64 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,54 (s largo, 1H), 3,95 (dd, J=11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,68 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,92 (d, J=8,9 Hz, 1H), 1,83 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,68 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,56 (s, 2H), 1,52 (s, 2H), 1,45 (d, J=7,3 Hz, 2H), 1,41 (s largo, 4H), 1,40-1,35 (m, 9H), 1,26 (d, J=14,0 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,7 Hz, 1H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,92- 0,88 (m, 3H), 0,76 (t, J=11,7 Hz, 1H), MS: MS m/z 880,6 (M^++1).

Preparazione dei composti 1105 e 1106





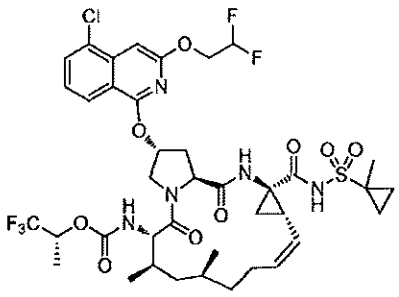
Composto 1105 Composto 1106

I composti 1105 e 1106 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

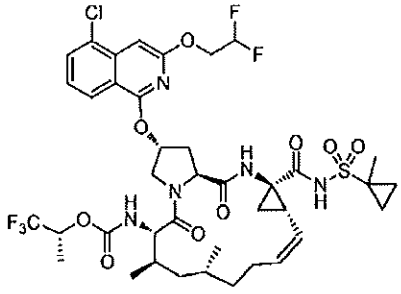
Composto 1105: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 866,6 (M^++1).

Composto 1106: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,22 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,82 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,28 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,23 (dt, J=12,1, 6,0 Hz, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,63 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,50 (s largo, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,65 (s largo, 2H), 2,40-2,22 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,82 (d, J=7,0 Hz, 1H), 1,71 (s largo, 1H), 1,56 (t, J=19,5 Hz, 4H), 1,49 (s largo, 1H), 1,43 (s largo, 1H), 1,38 (dd, J=6,1, 1,2 Hz, 7H), 1,24 (s, 3H), 1,13 (s largo, 3H), 1,07-0,96 (m, 2H), 0,96-0,91 (m, 6H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 4H), 0,74 (s largo, 1H), MS: MS m/z 866,6 (M^++1).

Preparazione dei composti 1107 e 1108



Composto 1107



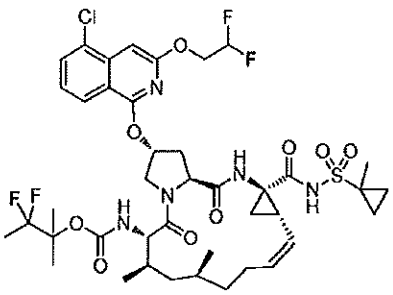
Composto 1108

I composti 1107 e 1108 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

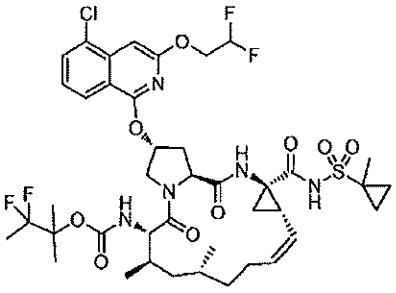
Composto 1107: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 892,5 (M^++1).

Composto 1108: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s largo, 1H), 9,13 (s largo, 1H), 8,09 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,31 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,65-6,27 (m, 1H), 5,87 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,73-4,64 (m, 2H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,53 (d, J=7,0 Hz, 2H), 3,96 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,76 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,67 (s largo, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,87 (d, J=7,3 Hz, 1H), 1,67 (s largo, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,52 (s largo, 1H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,41 (s largo, 3H), 1,34 (d, J=16,8 Hz, 3H), 1,28 (s largo, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,16 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,91-0,89 (m, J=6,1 Hz, 3H), 0,79 (d, J=11,9 Hz, 1H), MS: MS m/z 892,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1109 e 1110



Composto 1109



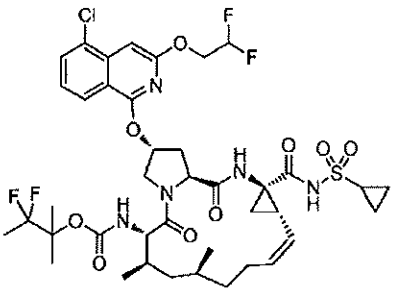
Composto 1110

I composti 1109 e 1110 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

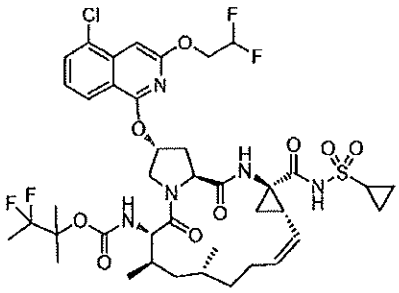
Composto 1109: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 903,4 (M^++1).

Composto 1110: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s largo, 1H), 9,12 (s largo, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,60 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,49 (t, J=3,5 Hz, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,47 (s largo, 1H), 4,69 (td, J=14,8, 2,7 Hz, 2H), 4,63 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,51 (s largo, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,70 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,89 (s largo, 1H), 1,81 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,73 (s largo, 1H), 1,56 (t, J=19,5 Hz, 4H), 1,49 (s largo, 2H), 1,39 (s largo, 5H), 1,25 (s largo, 3H), 1,24-1,21 (m, 4H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,92- 0,88 (m, 7H), 0,73 (s largo, 1H), MS: MS m/z 903,4 (M^++1).

Preparazione dei composti 1111 e 1112



Composto 1111



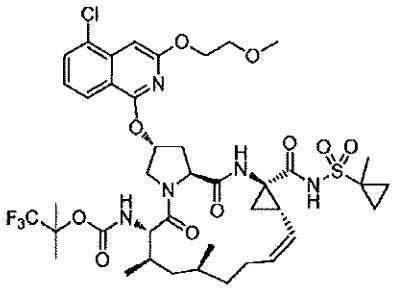
Composto 1112

I composti 1111 e 1112 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

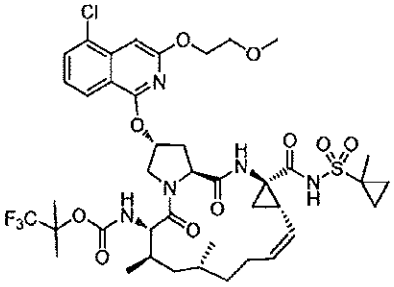
Composto 1111: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 888,44 (M^++1).

Composto 1112: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,22 (s largo, 1H), 9,02 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63-6,34 (m, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,69 (td, J=15,0, 3,4 Hz, 2H), 4,63 (s largo, 1H), 4,49 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,69 (dd, J=10,4, 8,2 Hz, 1H), 2,67 (s largo, 1H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,81 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,71 (s largo, 1H), 1,65-1,52 (m, J=19,5, 19,5 Hz, 5H), 1,44 (s largo, 1H), 1,35 (d, J=7,3 Hz, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (s largo, 2H), 1,09 (s largo, 1H), 1,08-1,03 (m, 1H), 1,02- 0,97 (m, 1H), 0,96-0,92 (m, J=6,7 Hz, 4H), 0,92- 0,88 (m, 7H), 0,75 (d, J=11,0 Hz, 1H), MS: MS m/z 888,44 (M^++1).

Preparazione dei composti 1113 e 1114



Composto 1113



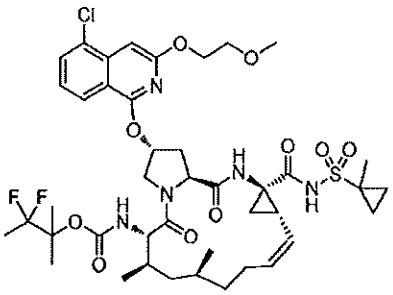
Composto 1114

I composti 1113 e 1114 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

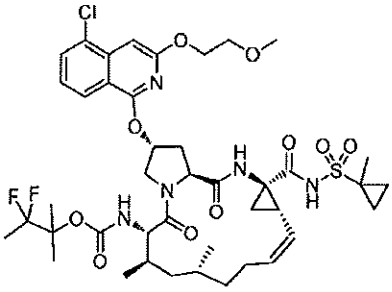
Composto 1113: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 898,6 (M^+-1).

Composto 1114: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s largo, 1H), 9,16 (s largo, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,84 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,62 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,54 (s largo, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,75 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,67 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,69 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,50 (s largo, 2H), 1,41 (s largo, 5H), 1,35 (s largo, 2H), 1,30 (s, 4H), 1,25 (s largo, 1H), 1,19 (d, J=18,0 Hz, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 4H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 4H), 0,75 (s largo, 1H), MS: MS m/z 898,6 (M^+-1).

Preparazione dei composti 1115 e 1116



Composto 1115



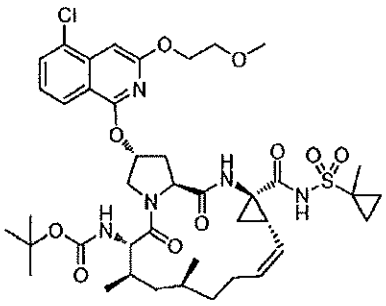
Composto 1116

I composti 1115 e 1116 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

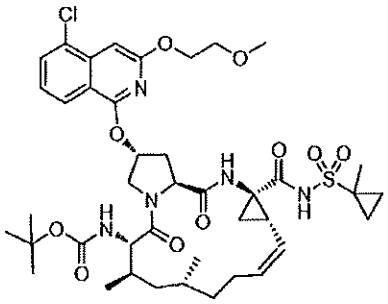
Composto 1115: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 897,5 (M^++1).

Composto 1116: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s largo, 1H), 9,14 (s largo, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,84 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,31 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,81 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,64 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,75 (t, J=4,7 Hz, 2H), 3,68 (dd, J=10,7, 8,2 Hz, 1H), 2,69 (s largo, 2H), 2,42- 2,27 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,68 (s largo, 1H), 1,56 (t, J=19,7 Hz, 5H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,41 (s largo, 4H), 1,35 (d, J=11,3 Hz, 2H), 1,31-1,23 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,16 (s largo, 2H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 4H), 0,92- 0,88 (m, 7H), 0,80-0,72 (m, 1H), MS: MS m/z 897,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1117 e 1118



Composto 1117



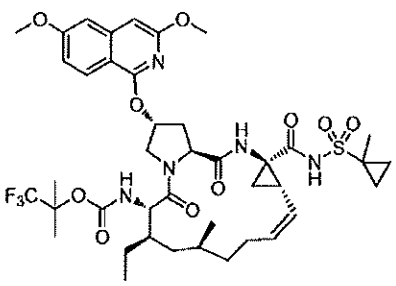
Composto 1118

I composti 1117 e 1118 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

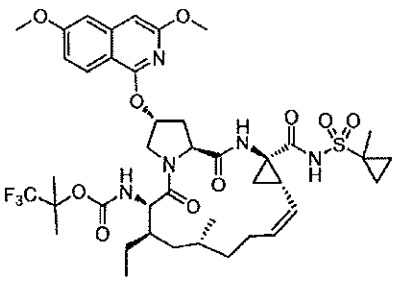
Composto 1117: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 844,49 (M^+-1).

Composto 1118: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s largo, 1H), 9,13 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,19 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,69 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,55-4,47 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,75 (t, J=4,7 Hz, 2H), 3,73-3,65 (m, 1H), 2,67 (d, J=17,1 Hz, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,81 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,62 (s largo, 1H), 1,52 (s largo, 1H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,44-1,39 (m, 5H), 1,36 (s largo, 2H), 1,32-1,22 (m, 1H), 1,22-1,10 (m, 1H), 1,06 (s, 9H), 1,04 (s largo, 1H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 4H), 0,78-0,70 (m, 1H), MS: MS m/z 844,49 (M^+-1).

Preparazione dei composti 1119 e 1120



Composto 1119



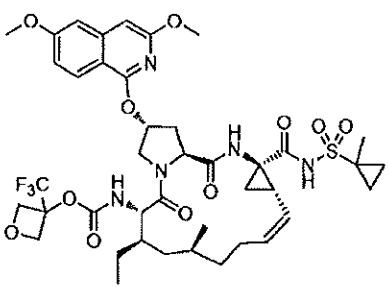
Composto 1120

I composti 1119 e 1120 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

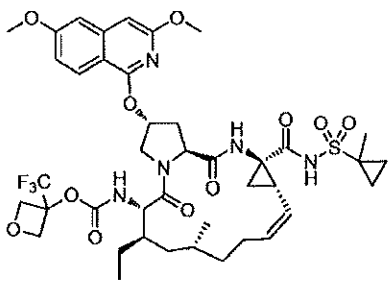
Composto 1119: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 866,43 (M^++1).

Composto 1120: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,03 (s largo, 1H), 9,12 (s largo, 1H), 7,87 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,15 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,49 (s largo, 2H), 3,95 (dd, J=11,3, 3,7 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,64 (d, J=14,3 Hz, 1H), 2,56 (s largo, 1H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,52 (s largo, 3H), 1,42 (s, 5H), 1,39 (s largo, 4H), 1,29 (s largo, 2H), 1,23 (d, J=14,3 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14-1,08 (m, 1H), 1,05-0,96 (m, 1H), 0,92 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,90-0,82 (m, 1H), 0,75 (t, J=7,5 Hz, 3H). MS: MS m/z 866,43 (M^++1).

Preparazione dei composti 1121 e 1122



Composto 1121



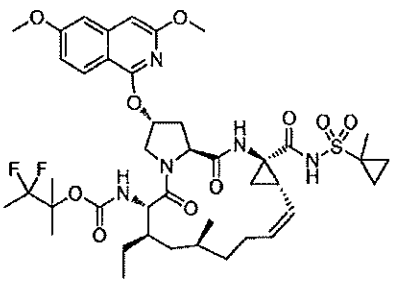
Composto 1122

I composti 1121 e 1122 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

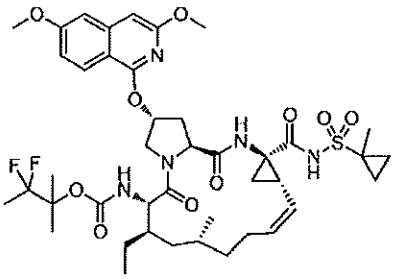
Composto 1121: 3-(trifluorometil)ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 880,39 (M^++1).

Composto 1122: 3-(trifluorometil)ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,01 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,53 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,00 (t, J=10,2 Hz, 1H), 4,70 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,52- 4,46 (m, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,00 (s largo, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,61 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,52 (s largo, 2H), 1,45 (s largo, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s largo, 1H), 1,29 (d, J=9,8 Hz, 1H), 1,17 (s largo, 1H), 1,03 (t, J=11,3 Hz, 1H), 0,93 (d, J=5,5 Hz, 3H), 0,90 (s largo, 2H), 0,75 (t, J=7,5 Hz, 3H). MS: MS m/z 880,39 (M^++1).

Preparazione dei composti 1123 e 1124



Composto 1123



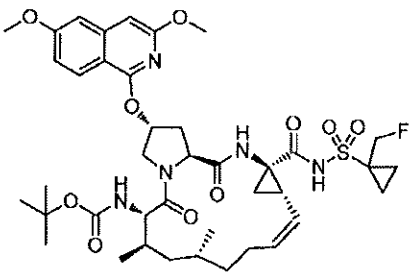
Composto 1124

I composti 1123 e 1124 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1123: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 862,5 (M^++1).

Composto 1124: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,04 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,79 (s largo, 1H), 5,57-5,49 (m, 1H), 4,99 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 3H), 1,56-1,49 (m, 3H), 1,46 (s largo, 3H), 1,41 (s, 4H), 1,36 (s largo, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,31-1,23 (m, 1H), 1,18 (s largo, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (t, J=11,7 Hz, 1H), 0,93 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,90 (s largo, 2H), 0,76 (t, J=7,5 Hz, 3H). MS: MS m/z 862,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1125

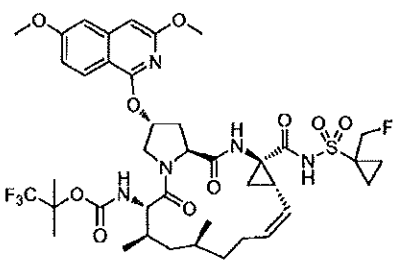


Composto 1125

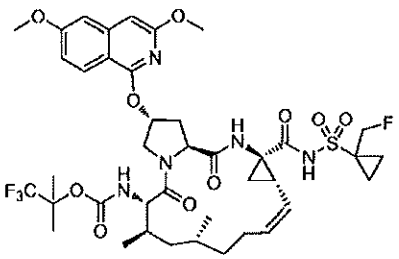
Il composto 1125 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1125: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,27 (s largo, 1H), 9,01 (s largo, 1H), 7,92 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,66-6,61 (m, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,00 (s largo, 1H), 4,90-4,71 (m, J=11,3 Hz, 1H), 4,58 (s largo, 2H), 4,50 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J=9,8 Hz, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,77-3,72 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,91 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,83 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,70 (s largo, 1H), 1,53 (s largo, 2H), 1,38 (d, J=16,5 Hz, 3H), 1,25 (s largo, 1H), 1,20 (s, 9H), 1,16 (s largo, 1H), 1,08 (s largo, 1H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,8 Hz, 1H), MS: MS m/z 816,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1126 e 1127



Composto 1126



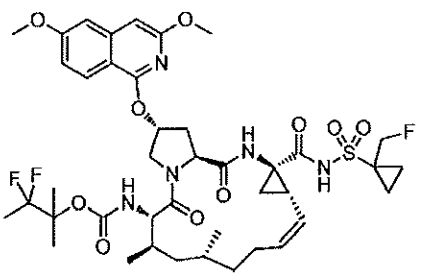
Composto 1127

I composti 1126 e 1127 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1126: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 870,4 (M^++1).

Composto 1127: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,27 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,89 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,55-5,48 (m, 1H), 5,00 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,62- 4,44 (m, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,53 (s largo, 4H), 1,48-1,43 (m, 1H), 1,41 (s, 4H), 1,40-1,31 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,15 (d, J=12,2 Hz, 1H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,1 Hz, 1H), MS: MS m/z 870,4 (M^++1).

Preparazione del composto 1128

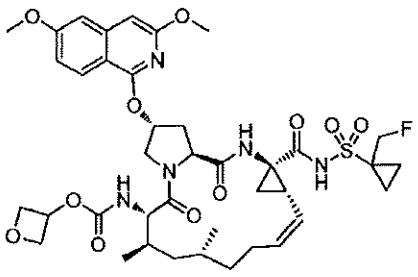


Composto 1128

Il composto 1128 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1128: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,27 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,89 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,55-5,48 (m, 1H), 5,01 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,88-4,73 (m, J=11,3 Hz, 1H), 4,63-4,43 (m, 3H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,72- 2,60 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 4H), 1,55-1,50 (m, 3H), 1,49-1,33 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,15 (d, J=13,7 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,1 Hz, 1H), MS: MS m/z 866,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1129

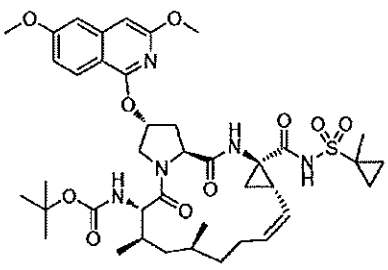


Composto 1129

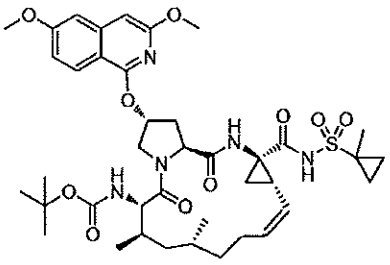
Il composto 1129 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1129: ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,26 (s largo, 1H), 9,00 (s largo, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,17 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,51 (s largo, 1H), 5,02 (s largo, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,64-4,52 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 3H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,14 (dd, J=7,3, 5,5 Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,92 (s largo, 1H), 1,85 (s largo, 1H), 1,67 (s largo, 1H), 1,53 (s largo, 3H), 1,44 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 1H), 1,31-1,20 (m, 4H), 1,15 (s largo, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,77 (d, J=11,3 Hz, 1H), MS: MS m/z 816,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1130 e 1131



Composto 1130



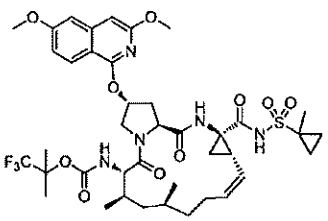
Composto 1131

I composti 1130 e 1131 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

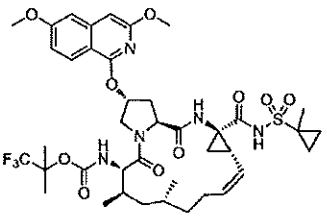
Composto 1130: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 798,4 (M^++1).

Composto 1131: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,05 (s largo, 1H), 9,09 (s largo, 1H), 7,92 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,58 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (dd, J=10,4, 8,5 Hz, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,41 (s, 4H), 1,39-1,22 (m, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,15 (s largo, 2H), 1,07 (s largo, 1H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,5 Hz, 1H), MS: MS m/z 798,4 (M^++1).

Preparazione dei composti 1132 e 1133



Composto 1132



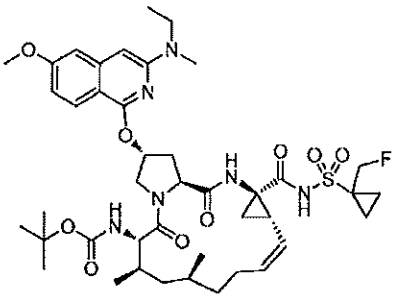
Composto 1133

I composti 1132 e 1133 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

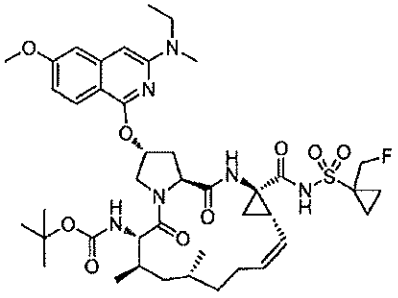
Composto 1132: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 852,4 (M^++1).

Composto 1133: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,04 (s largo, 1H), 9,13 (s largo, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,15 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,53 (s largo, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (dd, J=10,7, 7,9 Hz, 1H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,69 (s largo, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,52 (s largo, 1H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,36 (s largo, 1H), 1,29 (d, J=8,5 Hz, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,14-1,06 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,2 Hz, 1H), MS: MS m/z 852,4 (M^++1).

Preparazione dei composti 1134 e 1135



Composto 1134



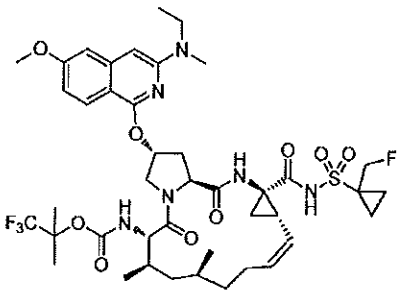
Composto 1135

I composti 1134 e 1135 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

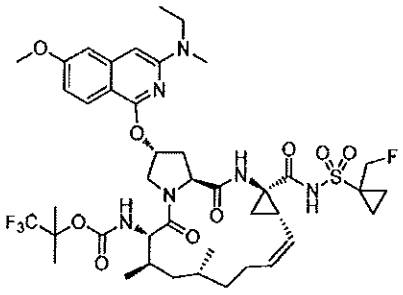
Composto 1134: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 843,46 (M^++1).

Composto 1135: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d4) spostamento 7,81 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,83 (s largo, 1H), 5,57 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,87-4,71 (m, 1H), 4,62 (t, J=10,2 Hz, 2H), 4,57-4,51 (m, 2H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,63 (s largo, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,89-1,77 (m, 3H), 1,68 (dd, J=8,2, 5,2 Hz, 2H), 1,62 (s largo, 2H), 1,57-1,41 (m, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,23 (s largo, 1H), 1,20 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,12 (s largo, 3H), 1,01 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,82 (t, J=12,7 Hz, 1H), MS: MS m/z 843,46 (M^++1).

Preparazione dei composti 1136 e 1137



Composto 1136



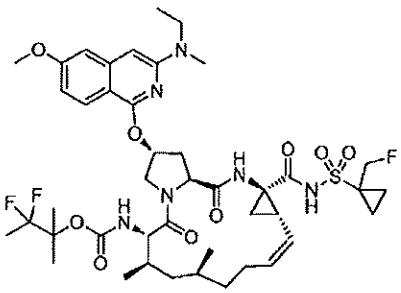
Composto 1137

I composti 1136 e 1137 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

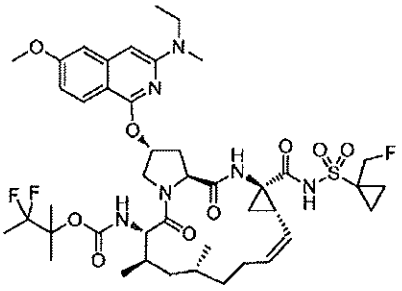
Composto 1136: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 897,5 (M^++1).

Composto 1137: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d4) spostamento 7,80 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,55 (td, J=10,1, 5,8 Hz, 1H), 5,21 (s largo, 1H), 4,86-4,72 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,60-4,54 (m, 2H), 4,03 (dd, J=11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77-3,64 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,72 (dd, J=13,7, 7,3 Hz, 1H), 2,59 (d, J=9,2 Hz, 1H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,79 (dd, J=13,3, 4,7 Hz, 1H), 1,68 (dd, J=8,2, 5,2 Hz, 1H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,53 (dd, J=9,5, 5,2 Hz, 1H), 1,46 (s, 5H), 1,42 (s largo, 1H), 1,31-1,22 (m, 1H), 1,20 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,15 (s, 4H), 1,11 (s largo, 2H), 1,01 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,84-0,76 (m, 1H), MS: MS m/z 897,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1138 e 1139



Composto 1138



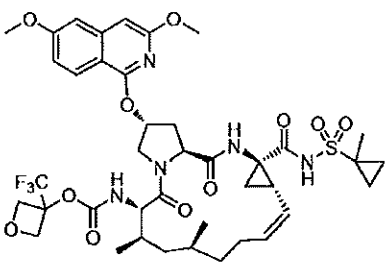
Composto 1139

I composti 1138 e 1139 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

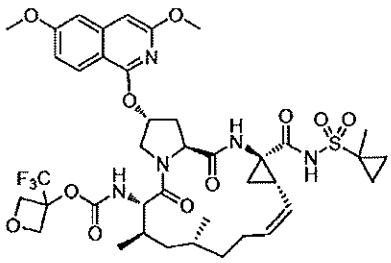
Composto 1138: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 893,41 (M^++1).

Composto 1139: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d4) spostamento 7,80 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,60 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,56 (td, J=10,1, 6,1 Hz, 1H), 5,07 (s largo, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,66-4,50 (m, 3H), 4,04 (dd, J=11,6, 3,7 Hz, 1H), 3,89 (d, J=10,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,77 (dd, J=13,6, 5,6 Hz, 1H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,57-1,42 (m, 6H), 1,41-1,38 (m, 4H), 1,30 (s, 1H), 1,24 (s largo, 1H), 1,20 (t, J=7,0 Hz, 4H), 1,17-1,13 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,99 (dd, J=9,5, 6,7 Hz, 6H), 0,84-0,77 (m, 1H), MS: MS m/z 893,41 (M^++1).

Preparazione dei composti 1140 e 1141



Composto 1140



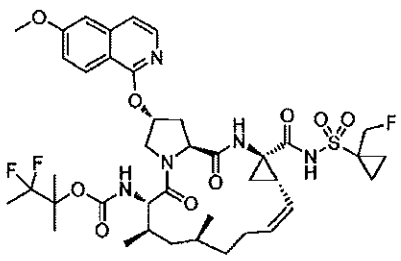
Composto 1141

I composti 1140 e 1141 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

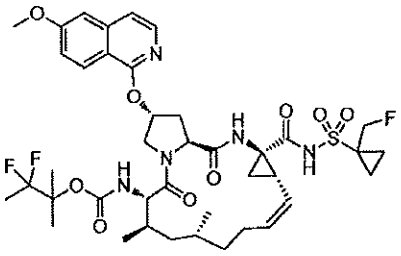
Composto 1140: 3-(trifluorometil)ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 866,4 (M^++1).

Composto 1141: 3-(trifluorometil)ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,01 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 8,29 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,78 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,00 (s largo, 1H), 4,72 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,53-4,36 (m, 5H), 3,96 (dd, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 1H), 2,64 (d, J=11,6 Hz, 1H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,59 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,40 (s largo, 3H), 1,37-1,31 (m, 2H), 1,26 (d, J=7,3 Hz, 1H), 1,17 (s largo, 1H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 4H), 0,91 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,88-0,82 (m, 1H), 0,77 (s largo, 1H), MS: MS m/z 866,4 (M^++1).

Preparazione dei composti 1142 e 1143



Composto 1142



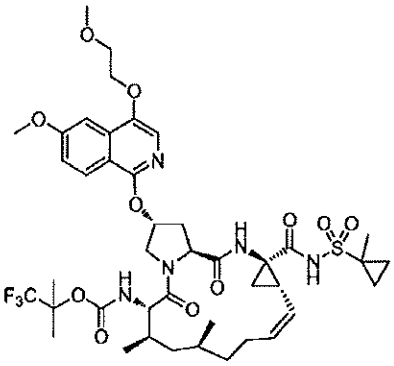
Composto 1143

I composti 1142 e 1143 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

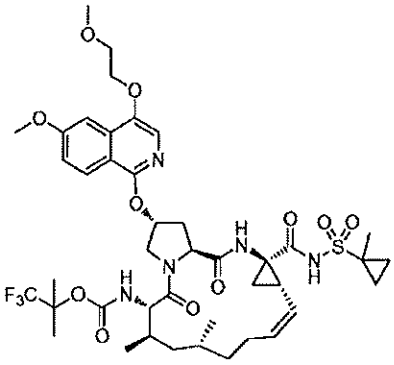
Composto 1142: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 836,44 (M^++1).

Composto 1143: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,28 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,14 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,55-5,48 (m, 1H), 5,00 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,88-4,72 (m, 1H), 4,63-4,42 (m, 3H), 3,96-3,91 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (dd, J=10,5, 8,4 Hz, 1H), 2,72- 2,59 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,70 (dd, J=13,1, 6,1 Hz, 1H), 1,64-1,55 (m, 4H), 1,53 (s largo, 2H), 1,44 (s largo, 1H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,15 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,8 Hz, 1H), MS: MS m/z 836,44 (M^++1).

Preparazione dei composti 1144 e 1145



Composto 1144



Composto 1145

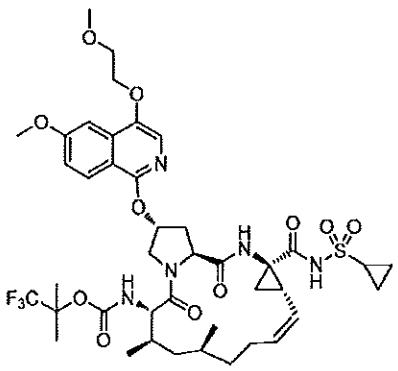
I composti 1144 e 1145 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1144: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 896,8 (M^++1).

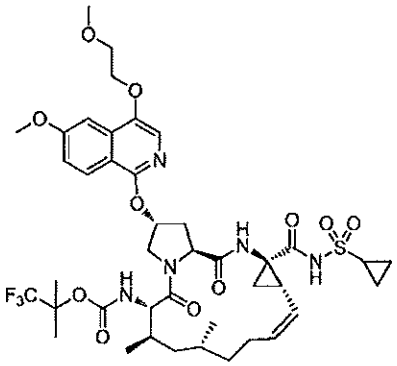
Composto 1145: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,06 (s largo, 1H), 9,11 (s largo, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=9,0, 2,6 Hz, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,49 (s largo, 1H), 5,03 (s largo, 1H), 4,48 (s largo, 2H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (d, J=3,7 Hz, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,71 (dd, J=10,5, 8,1 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,56 (s largo, 1H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,73 (s largo, 1H), 1,57 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,39 (s largo, 4H), 1,38 (s, 5H), 1,35-1,30 (m, 1H), 1,25 (s largo, 1H), 1,19 (d,

J=14,3 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,86-0,80 (m, 1H), 0,74 (d, J=11,3 Hz, 1H), MS: MS m/z 896,8 (M^++1).

Preparazione dei composti 1146 e 1147



Composto 1146



Composto 1147

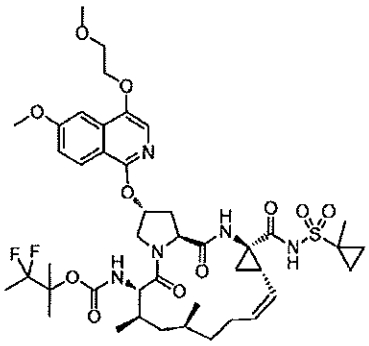
I composti 1146 e 1147 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1146: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 882,8 (M^++1).

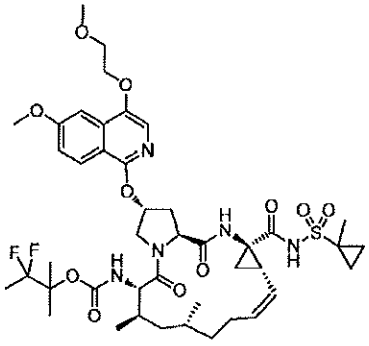
Composto 1147: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,19 (s largo, 1H), 9,13-8,85 (m, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,37 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,53-4,43 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (dd, J=11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,82- 3,77 (m, 2H),

3,71 (dd, J=10,8, 8,1 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,65 (s largo, 1H), 2,60 (s largo, 1H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,56 (s largo, 1H), 1,51 (s largo, 1H), 1,41 (s largo, 1H), 1,38 (s, 4H), 1,14 (s, 4H), 0,98 (s largo, 3H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,73 (t, J=12,4 Hz, 1H), MS: MS m/z 882,8 (M^++1).

Preparazione dei composti 1148 e 1149



Composto 1148



Composto 1149

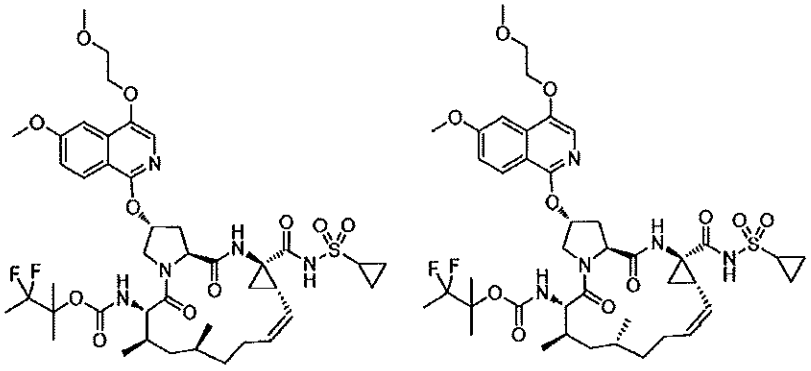
I composti 1148 e 1149 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1148: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 892,8 (M^++1).

Composto 1149: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 8,01 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,73 (s largo, 1H), 5,51-5,25 (m, 1H), 4,42 (s largo, 2H), 4,27 (d, J=3,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s largo, 1H), 3,79 (t, J=4,4 Hz, 2H), 3,73 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,30 (t,

J=9,8 Hz, 2H), 1,86 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,79 (s largo, 2H), 1,57 (t, J=19,7 Hz, 3H), 1,43 (s largo, 2H), 1,34 (s largo, 6H), 1,30 (s, 4H), 1,25 (s largo, 3H), 1,16 (s largo, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,92 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 4H), 0,68 (s largo, 1H), MS: MS m/z 892,8 (M^++1).

Preparazione dei composti 1150 e 1151



Composto 1150 Composto 1151

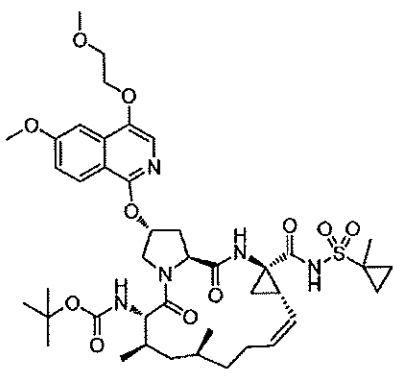
I composti 1150 e 1151 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1150: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 878,56 (M^++1).

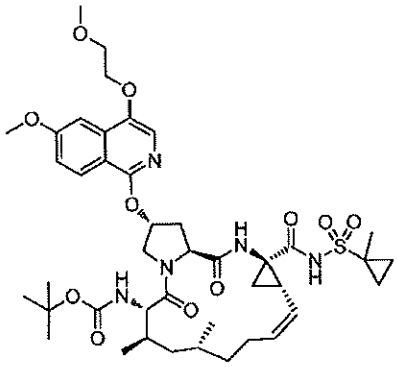
Composto 1151: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,65-10,88 (m, 1H), 9,17-8,67 (m, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,73 (s largo, 1H), 5,39 (s

largo, 1H), 4,41 (s largo, 2H), 4,27 (d, J=2,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s largo, 2H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,73 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 2H), 1,89 (s largo, 1H), 1,80 (s largo, 2H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,58 (t, J=19,5 Hz, 4H), 1,48 (s largo, 1H), 1,43 (s largo, 1H), 1,38 (s largo, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s largo, 2H), 1,16 (s largo, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,01-0,96 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,85-0,74 (m, 2H), 0,69 (s largo, 1H), MS: MS m/z 878,56 (M^++1).

Preparazione dei composti 1152 e 1153



Composto 1152



Composto 1153

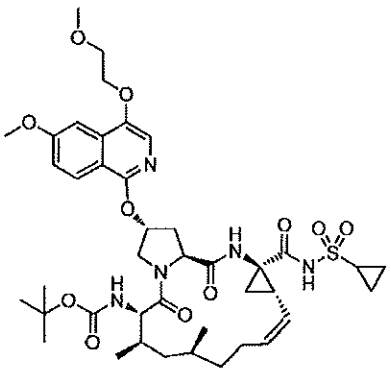
I composti 1152 e 1153 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1152: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 842,6 (M^++1).

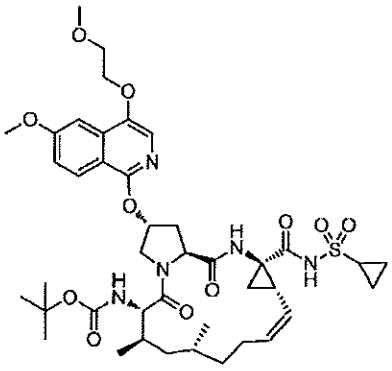
Composto 1153: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,04 (s largo, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,36 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 5,74 (s largo, 1H), 5,48 (s largo, 1H), 4,50 (s largo, 1H), 4,43 (s largo, 1H), 4,27 (s largo, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s largo, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,29 (d, J=9,8 Hz, 2H), 1,88 (s largo, 1H), 1,81 (s largo, 1H), 1,74 (s largo, 1H), 1,61-1,44 (m, 2H), 1,38 (s largo, 5H), 1,26 (d, J=14,6 Hz, 4H), 1,16 (s, 9H), 1,06 (s largo, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 4H), 0,70 (s largo, 1H), MS: MS m/z 842,6 (M^++1).

Preparazione dei composti 1154 e 1155



Composto 1154



Composto 1155

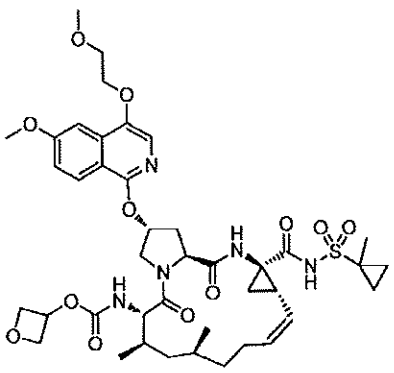
I composti 1154 e 1155 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1154: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 828,6 (M^++1).

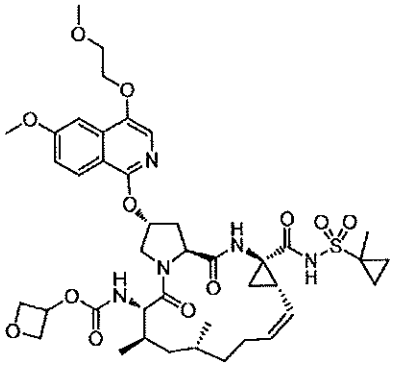
Composto 1155: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)

spostamento 11,22 (s, 1H), 8,88 (d, J=18,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,36 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 5,73 (s largo, 1H), 5,48 (s largo, 1H), 4,51 (s largo, 1H), 4,40 (s largo, 1H), 4,26 (d, J=4,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,88 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,84 (s largo, 1H), 2,32- 2,24 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,80 (s largo, 1H), 1,73 (s largo, 1H), 1,56 (s largo, 1H), 1,40 (s largo, 1H), 1,35 (s largo, 2H), 1,25 (s largo, 1H), 1,21-1,14 (m, 10H), 1,07 (s largo, 3H), 0,95-0,92 (m, J=6,7 Hz, 4H), 0,90-0,86 (m, J=6,1 Hz, 4H), 0,70 (s largo, 1H), MS: MS m/z 828,6 (M^++1).

Preparazione dei composti 1156 e 1157



Composto 1156



Composto 1157

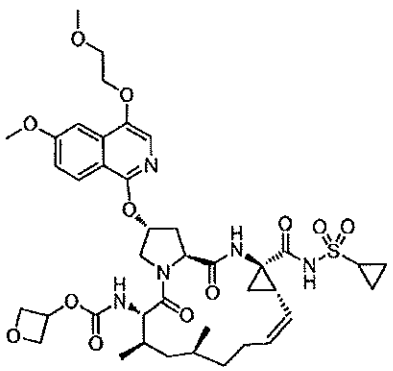
I composti 1156 e 1157 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1156: ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 842,5 (M^++1).

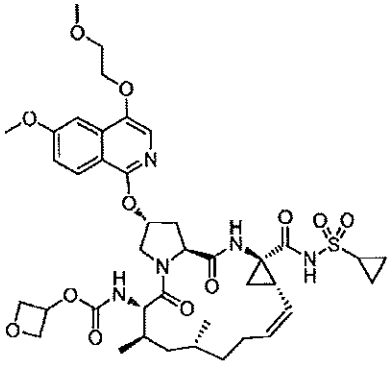
Composto 1157: ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,04 (s largo, 1H), 9,10 (s largo, 1H), 7,98 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 4,99 (s largo, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,38 (t, J=6,9 Hz, 2H), 4,31-4,26 (m, 3H), 4,10 (t, J=6,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, J=8,9 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,59 (s largo, 1H), 2,29 (s largo, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,84 (s largo, 1H), 1,67 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,40 (s largo, 4H), 1,37-1,32 (m, 1H), 1,26 (d, J=10,4 Hz, 2H), 1,14 (s largo, 1H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 4H), 0,74 (s largo, 1H), MS: MS m/z 842,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1158 e 1159



Composto 1158



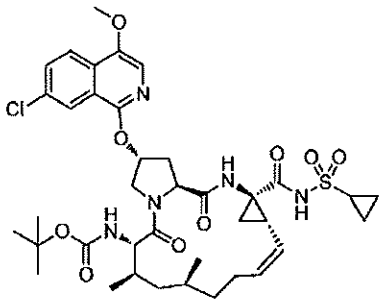
Composto 1159

I composti 1158 e 1159 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

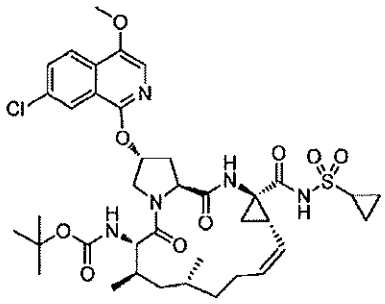
Composto 1158: ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 828,5 (M^++1).

Composto 1159: ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,18 (s largo, 1H), 8,97 (s largo, 1H), 7,98 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=9,0, 2,6 Hz, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,52 (s largo, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,82 (quin, J=5,8 Hz, 1H), 4,53 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,47-4,37 (m, 3H), 4,32- 4,26 (m, 4H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,92- 3,87 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,69 (s largo, 1H), 2,59 (s largo, 1H), 2,29 (t, J=9,6 Hz, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,84 (s largo, 1H), 1,69 (s largo, 1H), 1,60 (s largo, 1H), 1,55 (s largo, 1H), 1,44 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 1H), 1,12 (s largo, 3H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,74 (s largo, 1H), MS: MS m/z 828,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1160 e 1161



Composto 1160



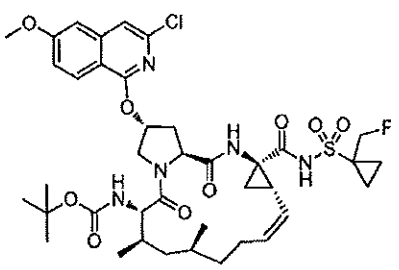
Composto 1161

I composti 1160 e 1161 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

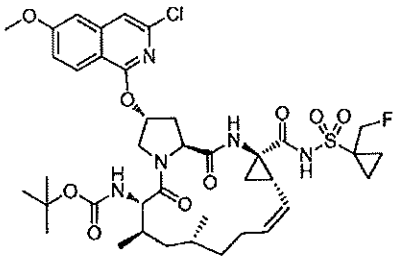
Composto 1160: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 788,4 (M^++1).

Composto 1161: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, cloroformio-d) δ ppm 0,74-0,84 (m, 2H) 0,86 (d, J=6,41 Hz, 1H) 0,88-0,94 (m, 1H) 0,97 (t, J=5,95 Hz, 6H) 1,06-1,16 (m, 9H) 1,40-1,54 (m, 4H) 1,64-1,71 (m, 1H) 1,74-1,87 (m, 1H) 1,88-1,99 (m, 2H) 2,22- 2,35 (m, 1H) 2,43-2,54 (m, 1H) 2,63-2,71 (m, 1H) 2,75 (q, J=8,65 Hz, 1H) 2,83-2,96 (m, 1H) 3,89 (t, J=9,92 Hz, 1H) 3,97-4,00 (m, 3H) 4,01 (d, J=3,66 Hz, 1H) 4,43-4,59 (m, 1H) 4,67 (d, J=10,99 Hz, 1H) 4,92 (t, J=9,31 Hz, 1H) 5,49-5,59 (m, 1H) 5,72- 5,89 (m, 2H) 7,40-7,52 (m, 1H) 7,56-7,65 (m, 1H) 7,98 (d, J=1,83 Hz, 1H) 8,00-8,11 (m, 1H) 10,42-10,57 (m, 1H), MS: MS m/z 788,4 (M^++1).

Preparazione del composto 1162 e 1163



Composto 1162



Composto 1163

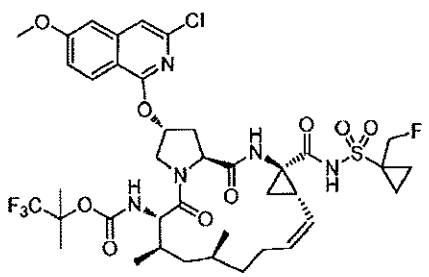
I composti 1162 e 1163 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1162: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-cloro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 820,4 (M^++1).

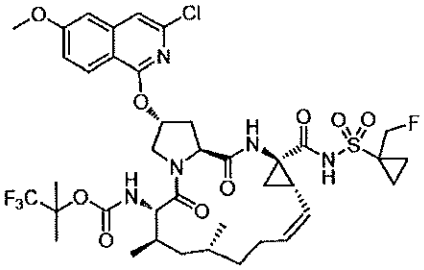
Composto 1163: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-cloro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,26 (s, 1H), 8,99 (s largo, 1H), 8,03 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,6

Hz, 1H), 7,12 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,51 (d, J=6,7 Hz, 1H), 5,02 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,76 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,55-4,36 (m, 2H), 3,94-3,87 (m, 4H), 3,70 (dd, J=10,4, 8,2 Hz, 1H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,91 (d, J=17,1 Hz, 1H), 1,80 (s largo, 1H), 1,69 (s largo, 1H), 1,53 (s largo, 3H), 1,47-1,31 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,08 (d, J=7,0 Hz, 1H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=12,1 Hz, 1H), MS: MS m/z 820,4 (M^++1).

Preparazione del composto 1164 e 1165



Composto 1164



Composto 1165

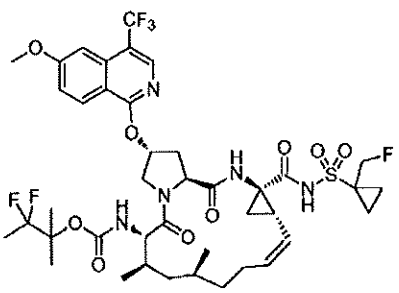
I composti 1164 e 1165 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1164: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-cloro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 874,4 (M^++1).

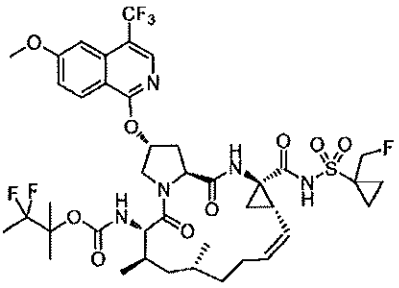
Composto 1165: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-cloro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,26 (s largo, 1H), 9,03 (s largo, 1H), 8,19 (s largo, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,47 (s largo, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,17 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (s largo, 1H), 5,52 (s largo,

1H), 5,03 (s largo, 1H), 4,68 (s largo, 1H), 4,57 (s largo, 1H), 4,47 (s largo, 2H), 3,93-3,87 (m, 4H), 3,69 (s largo, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,65 (s largo, 1H), 2,32 (d, J=11,0 Hz, 2H), 1,84 (s largo, 2H), 1,71 (s largo, 1H), 1,54 (s largo, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s largo, 6H), 1,18 (dd, J=14,8, 7,5 Hz, 2H), 1,11 (s largo, 3H), 0,93 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,89 (s largo, 3H), 0,74 (s largo, 1H), MS: MS m/z 874,4 (M^++1).

Preparazione dei composti 1166 e 1167



Composto 1166



Composto 1167

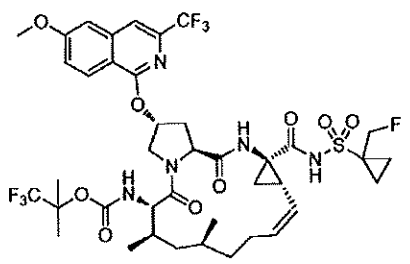
I composti 1166 e 1167 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1166: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 904,5 (M^++1).

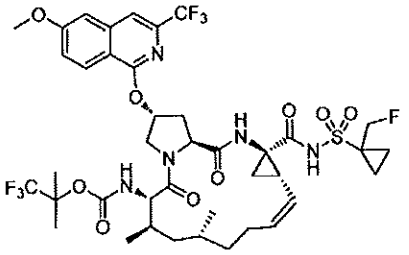
Composto 1167: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,30 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,86 (s largo, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 4,99 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,89-4,73 (m, 1H), 4,67 (d, J=13,1 Hz, 1H), 4,62- 4,51 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s largo, 1H), 3,66-

3,62 (m, 1H), 2,67 (d, J=9,5 Hz, 2H), 2,41-2,27 (m, 3H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,79 (s largo, 1H), 1,66 (s largo, 1H), 1,59-1,48 (m, 7H), 1,43 (s largo, 1H), 1,36 (d, J=14,3 Hz, 1H), 1,25 (d, J=13,4 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,77 (s, 3H), 0,76-0,70 (m, 1H), MS: MS m/z 904,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1168 e 1169



Composto 1168



Composto 1169

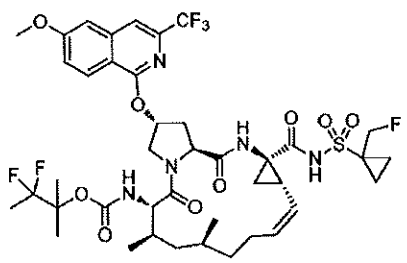
I composti 1168 e 1169 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1168: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 908,45 (M^++1).

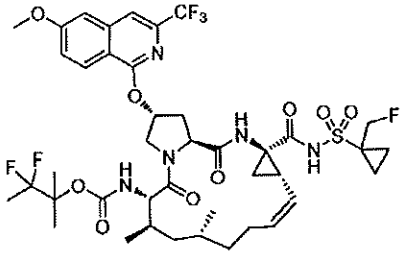
Composto 1169: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,26 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,11 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 5,02 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,59 (t, J=11,9 Hz, 2H), 4,54-4,48 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 4H), 3,69 (dd, J=10,4, 7,9 Hz, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,91 (d, J=15,0 Hz, 1H), 1,85 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,70 (dd,

J=13,1, 7,0 Hz, 1H), 1,58-1,49 (m, 4H), 1,42 (s largo, 1H), 1,40-1,36 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,15 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,8 Hz, 1H), MS: MS m/z 908,45 (M^++1).

Preparazione dei composti 1170 e 1171



Composto 1170



Composto 1171

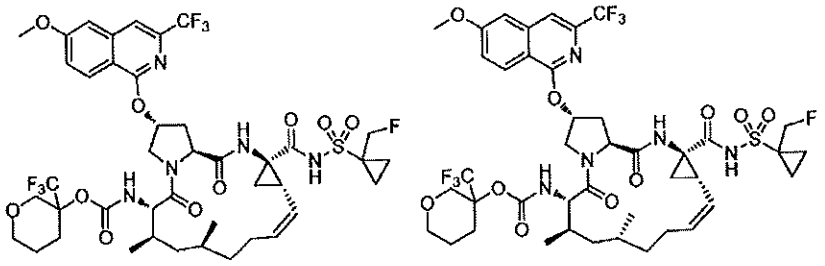
I composti 1170 e 1171 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1170: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 904,5 (M^++1).

Composto 1171: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,27 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,11 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=9,3, 2,3 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 5,02 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,90-4,71 (m, 1H), 4,59 (t, J=10,5 Hz, 2H), 4,52- 4,47 (m, 1H), 3,95 (s largo, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,72- 3,68 (m, 1H), 3,18 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,82 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,56 (s largo, 1H), 1,54 (s largo, 3H), 1,44 (s largo, 1H), 1,37 (s largo,

1H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s largo, 2H), 1,21-1,13 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,77 (t, J=12,7 Hz, 1H), MS: MS m/z 904,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1172 e 1173



Composto 1172 Composto 1173

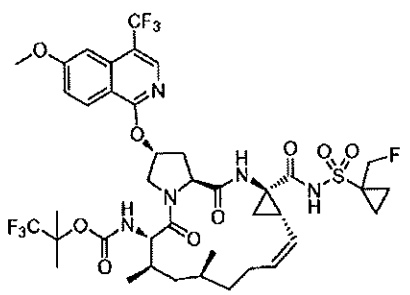
I composti 1172 e 1173 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1172: 3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 950,5 (M^++1).

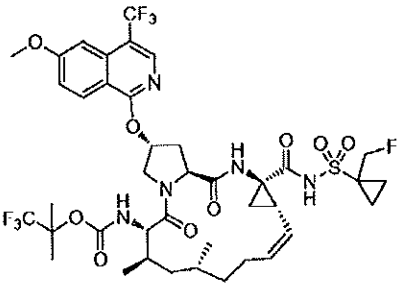
Composto 1173: 3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. Diastereoisomero 1 H-NMR: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,26 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,08 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 5,02 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,86 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,64-4,38 (m, 3H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,97 (d, J=11,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,56 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,49 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,40 (t, J=10,7 Hz, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,90 (d, J=19,5 Hz, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,58-1,50

(m, 5H), 1,43 (s largo, 1H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,77 (t, J=13,1 Hz, 1H), Diastereoisomero 2 H-NMR: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,25 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,10 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,52 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,03 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,76 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,61-4,42 (m, 3H), 4,10 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,96 (s largo, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,59 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,49 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,16 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,53 (s largo, 3H), 1,44 (s largo, 2H), 1,36 (d, J=17,7 Hz, 1H), 1,24 (d, J=15,0 Hz, 2H), 1,21-1,09 (m, 2H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,77 (t, J=12,7 Hz, 1H), MS: MS m/z 950,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1174 e 1175



Composto 1174



Composto 1175

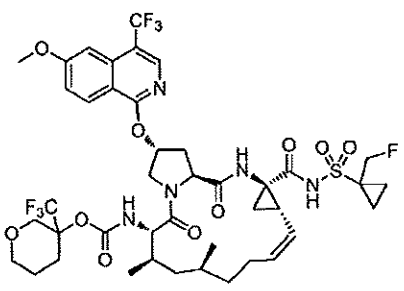
I composti 1174 e 1175 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1174: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 908,45 (M^++1).

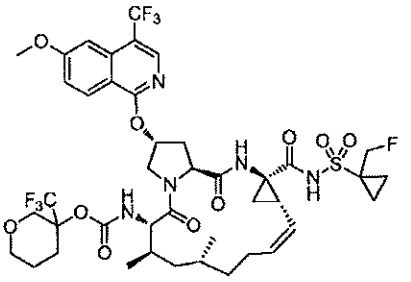
Composto 1175: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-

diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d4) spostamento 8,36 (s, 1H), 8,24 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,91 (s largo, 1H), 5,57 (td, J=10,0, 5,6 Hz, 1H), 5,13 (s largo, 1H), 4,86-4,74 (m, 2H), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,02 (dd, J=11,7, 3,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,76 (dd, J=14,0, 7,0 Hz, 1H), 2,62 (q, J=8,9 Hz, 1H), 2,48 (ddd, J=14,1, 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,70 (dd, J=8,4, 5,3 Hz, 1H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,56 (dd, J=9,5, 5,2 Hz, 1H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,28-1,08 (m, 3H), 1,00 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,81 (t, J=11,4 Hz, 1H), MS: MS m/z 908,45 (M^++1).

Preparazione dei composti 1176 e 1177



Composto 1176



Composto 1177

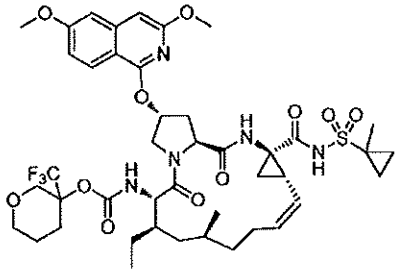
I composti 1176 e 1177 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1176: 3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 950,5 (M^++1).

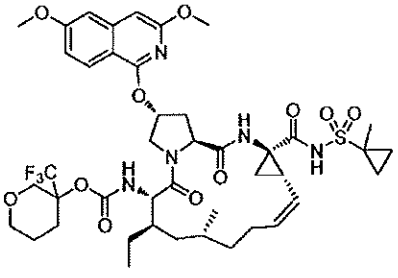
Composto 1177: 3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-

diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. Diastereoisomero 1 H-NMR: ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d4) spostamento 8,34 (s, 1H), 8,23 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 5,92 (s largo, 1H), 5,57 (td, J=10,1, 5,6 Hz, 1H), 5,10 (s largo, 1H), 4,79-4,75 (m, 2H), 4,65-4,57 (m, 2H), 4,54 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 4,04 (dd, J=11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (d, J=10,7 Hz, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,42- 3,33 (m, 2H), 2,75 (dd, J=14,0, 7,0 Hz, 1H), 2,65 (q, J=8,9 Hz, 1H), 2,47 (ddd, J=14,0, 10,2, 4,1 Hz, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,06 (d, J=15,0 Hz, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,81 (dd, J=13,3, 6,0 Hz, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 3H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 1H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 1H), 1,01 (t, J=5,8 Hz, 6H), 0,83 (t, J=11,7 Hz, 1H). Diastereoisomero 2 H-NMR: ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d4) spostamento 8,33 (s, 1H), 8,23 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,94-5,90 (m, 1H), 5,55 (td, J=10,1, 5,8 Hz, 1H), 5,03 (s largo, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,64-4,58 (m, 2H), 4,52 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J=11,7, 5,6, 2,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,61 (d, J=10,1 Hz, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 2,75 (dd, J=13,9, 6,9 Hz, 1H), 2,67 (q, J=9,1 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J=14,1, 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,42- 2,34 (m, 1H), 2,21 (s largo, 1H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 3H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,54 (dd, J=9,5, 5,5 Hz, 1H), 1,49 (s largo, 1H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,25-1,14 (m, 3H), 1,00 (t, J=6,6 Hz, 6H), 0,83 (t, J=11,6 Hz, 1H). MS: MS m/z 950,5 (M^++1).

Preparazione dei composti 1178 e 1179



Composto 1178



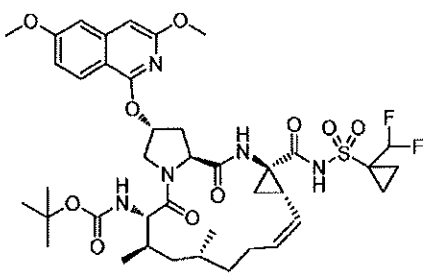
Composto 1179

I composti 1178 e 1179 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1178: 3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 908,8 (M^++1).

Composto 1179: 3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. Diastereoisomero 1: ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d4) spostamento 7,93 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,84 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 5,62- 5,55 (m, 1H), 5,06 (s largo, 1H), 4,71 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=9,6, 7,2 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 4,07 (dd, J=11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (d, J=11,3 Hz, 1H), 3,45 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,27 (d, J=14,0 Hz, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s largo, 2H), 1,41 (dd, J=9,6, 5,3 Hz, 2H), 1,34-1,21 (m, 2H), 1,12 (t, J=13,1 Hz, 1H), 1,00 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,85 (t, J=7,3 Hz, 6H), 0,79 (d, J=8,2 Hz, 1H). Diastereoisomero 2: ^{1}H-NMR (500 MHz, metanolo-d4) spostamento 7,94 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,84 (s largo, 1H), 5,62- 5,49 (m, 1H), 5,05 (s largo, 1H), 4,70 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,56 (dd, J=9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,53 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,76 (dd, J=13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,67 (s largo, 1H), 2,43 (ddd, J=13,9, 9,9, 4,3 Hz, 2H), 2,35 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,00 (t, J=11,4 Hz, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,43-1,34 (m, 3H), 1,34-1,27 (m, 1H), 1,26-1,08 (m, 3H), 0,98 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,86 (t, J=7,5 Hz, 6H), 0,78 (d, J=7,9 Hz, 1H), MS: MS m/z 908,8 (M^++1).

Preparazione del composto 1180

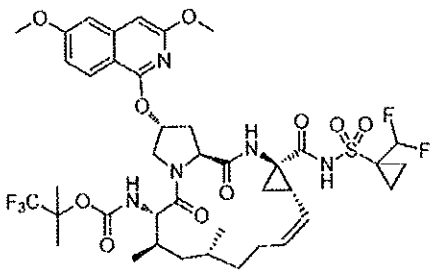


Composto 1180

Il composto 1180 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1180: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(difluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,53 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,92 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 6,60-6,33 (m, 1H), 5,76 (s largo, 1H), 5,51 (d, J=6,7 Hz, 1H), 5,03 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,76-3,71 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 2H), 1,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 1,82 (s largo, 1H), 1,69 (s largo, 1H), 1,56 (d, J=8,2 Hz, 4H), 1,43 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,16 (d, J=13,7 Hz, 1H), 1,09 (s largo, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J=11,6 Hz, 1H), MS: MS m/z 834,6 (M^++1).

Preparazione del composto 1181

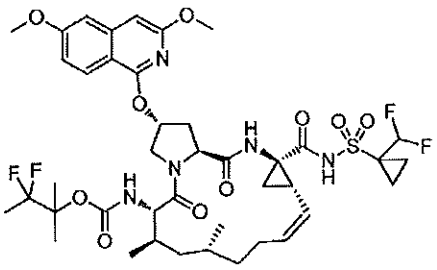


Composto 1181

Il composto 1181 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1181: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(difluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,52 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,89 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,60-6,35 (m, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,52 (d, J=6,7 Hz, 1H), 5,04 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,53 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,75-3,71 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,85 (d, J=5,8 Hz, 1H), 1,69 (s largo, 1H), 1,58 (d, J=5,2 Hz, 4H), 1,50-1,45 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s largo, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,15 (s largo, 1H), 0,93 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,75 (t, J=12,8 Hz, 1H), MS: MS m/z 888,5 (M^++1).

Preparazione del composto 1182

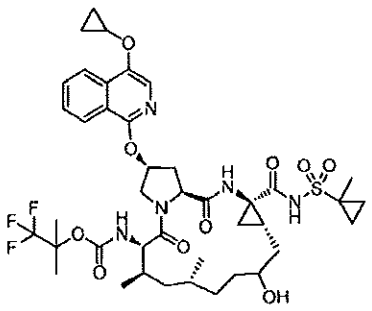


Composto 1182

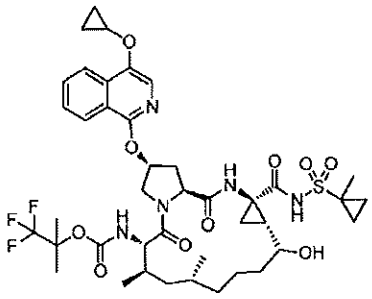
Il composto 1182 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 1182: 3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(difluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) spostamento 11,53 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,89 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,60-6,34 (m, 1H), 5,77 (s largo, 1H), 5,52 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,04 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,53 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,76-3,72 (m, 1H), 2,71 (d, J=9,2 Hz, 1H), 2,64 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 1,83 (d, J=6,1 Hz, 1H), 1,68 (s largo, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,61-1,54 (m, 6H), 1,45 (s largo, 1H), 1,37 (s largo, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,21-1,14 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J=12,2 Hz, 1H), MS: MS m/z 884,5 (M^++1).

Preparazione del composto 2001 e del composto 2002



Composto 2001



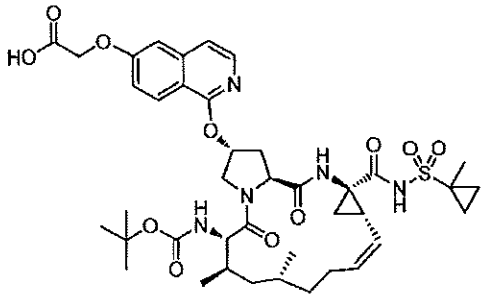
Composto 2002

Ad una fiala da 2 dramme provvista di una barra agitatrice sono stati aggiunti 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-ciclopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato, il composto 4056 (200 mg, 0,236 mmol) e THF (0,8 ml). La soluzione è stata raffreddata a 0°C. Alla soluzione sotto agitazione è stato aggiunto borano in THF (0,7 ml, 1,0M). La soluzione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente con agitazione per 1 h. La soluzione è stata raffreddata a 0°C ed alla soluzione è stato aggiunto acetato di potassio (225 mg, 2,29 mmol). Alla soluzione è stato aggiunto goccia a goccia perossido di idrogeno (0,75 ml, 30% in peso acquoso). La miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente con agitazione per 17 h. La miscela è stata trasferita ad un imbuto separatore da 125 ml ed è stata diluita con EtOAc (50 ml). La soluzione organica è stata lavata con acqua:soluzione salina satura (15 ml:15 ml); essiccata su $MgSO_4$; filtrata; quindi concentrata sottovuoto. Il residuo risultante è stato sottoposto a purificazione mediante HPLC come segue: colonna = Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, particelle da 5 µm; colonna di guardia = Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, particelle da 5 µm; fase mobile A = acqua con acetato d'ammonio 20mM; fase mobile B = acetonitrile:acqua 95:5 con acetato d'ammonio 20mM; gradiente = B dal 55% al 95% nel corso di 12 minuti, quindi mantenimento per 5 minuti al 100% di B; flusso = 20 ml/min. Le frazioni appropriate sono state combinate ed essiccate attraverso evaporazione centrifuga a dare il composto 2001 (30 mg, 15%). Le frazioni appropriate sono state combinate ed essiccate attraverso evaporazione centrifuga a dare il composto 2002 (13 mg, 6%); composto 2001: 1,1,1-trifluoro-2-

metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS)-2-((4-ciclopropossiisochinolin-1-il)ossi)-12-idrossi-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][[1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,14 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (ddd, J=8,3, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J=8,2, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 5,83-5,78 (m, 1H), 4,74 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=10,2, 6,9 Hz, 1H), 4,02- 3,95 (m, 2H), 3,81 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,66 (s largo, 1H), 2,74 (dd, J=13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J=13,8, 10,2, 4,1 Hz, 1H), 2,02 (q, J=9,5 Hz, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 3H), 1,63-1,51 (m, 6H), 1,51-1,48 (m, 1H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,20-1,09 (m, 1H), 1,00 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,93-0,86 (m, 7H), 0,84-0,80 (m, 2H), 0,80-0,73 (m, 1H); MS: MS m/z 866,4 (M^++1).

Composto 2002: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13S,13aR,14aR,16aS)-2-((4-ciclopropossiisochinolin-1-il)ossi)-13-idrossi-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][[1,4]]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,72 (ddd, J=8,3, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (td, J=7,7, 1,0 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 4,77 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=10,2, 6,9 Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,69 (d, J=6,0 Hz, 1H), 2,76 (dd, J=13,6, 7,0 Hz, 1H), 2,41 (ddd, J=13,7, 10,1, 4,0 Hz, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 7H), 1,58 (s, 3H), 1,54-1,40 (m, 4H), 1,34 (s, 3H), 1,30-1,19 (m, 1H), 1,17-1,08 (m, 1H), 1,06 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,99 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,97-0,87 (m, 7H), 0,87-0,82 (m, 2H), 0,82- 0,75 (m, 1H); MS: MS m/z 866,4 (M^++1).

Preparazione del composto 2003



Composto 2003

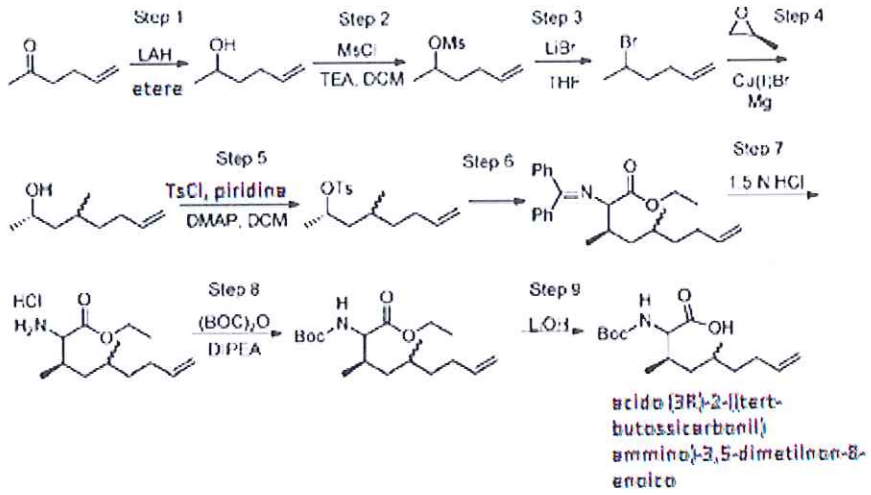
Il composto 2003 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3117.

Composto 2003: acido 2-((1-(((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((tert-butossicarbonil)ammino)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-il)ossi)isochinolin-6-il)ossi)acetico. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s largo, 1H), 8,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,80 (s largo, 1H), 5,55-5,47 (m, 1H), 4,97 (t, J=9,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,59 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, J=10,4, 7,0 Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,59 (dd, J=13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,38-2,23 (m, 3H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,68 (dd, J=12,7, 6,3 Hz, 1H), 1,58 (dd, J=8,1, 5,3 Hz, 1H), 1,49 (dd, J=9,3, 5,0 Hz, 1H), 1,45-1,23 (m, 8H), 1,14 (s, 9H), 0,92 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,89-0,85 (m, 4H), 0,72 (t, J=12,5 Hz, 1H); MS: MS m/z 812,4 (M^++1).

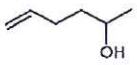
Preparazione degli intermedi e dei composti di formula 1

Sezione 3

Schema: preparazione di acido (3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoico

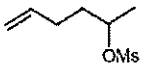


Passaggio 1: Preparazione di es-5-en-2-olo



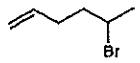
Ad una soluzione di litio alluminio idruro in THF (LAH, 20,1 g, 106,12 mmol, 509 ml, soluzione 1M) è stata aggiunta una soluzione di es-5-en-2-one (50 g, 102,04 mmol) nel corso di 30 min a -20°C in atmosfera di azoto. La massa di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 1 h. La soluzione è stata raffreddata a -20°C ed a questa è stata aggiunta una soluzione acquosa al 10% di NaOH (~100 ml). La fase organica è stata separata e lo strato acquoso è stato estratto con etere. Le fasi organiche combinate sono state essiccate su solfato di sodio anidro e concentrate a dare il composto grezzo es-5-en-2-olo come liquido incolore (50 g, 98%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5,87-5,02 (m, 1H), 4,99-4,95 (m, 2H), 3,81-3,83 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,20-1,19 (d, J=8 Hz, 3H).

Passaggio 2: Preparazione di es-5-en-2-ilmetansolfonato



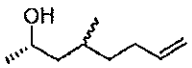
Ad una soluzione di es-5-en-2-olo (grezzo 50 g, 500 mmol) in diclorometano è stata aggiunta trietilammina (103 ml, 750 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata raffreddata a 0°C ed a questa è stata aggiunta una soluzione di cloruro di metansolfonile (50,4 ml, 650 mmol) in DCM nel corso di 30 min. La massa di reazione è stata portata a temperatura ambiente ed agitata per 2 h. La soluzione è stata lavata con acqua, essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata a pressione ridotta a dare il composto grezzo es-5-en-2-ilmetansolfonato come liquido oleoso marrone chiaro (73 g, 82%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5,84-5,80 (m, 1H), 5,10-5,0 (m, 2H), 4,99-4,98 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,52-2,09 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,36-1,34 (d, J=6,4 Hz, 3H).

Passaggio 3: Preparazione di 5-bromoes-1-ene



Ad una soluzione di es-5-en-2-ilmetansolfonato (20 g, 0,112 mol) in THF anidro (200 ml) è stato aggiunto LiBr (14,6 g, 0,168 mol) a porzioni a temperatura ambiente nel corso di 15 min. La massa di reazione è stata scaldata a 70°C per 3 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata diluita con acqua (200 ml). La soluzione acquosa è stata estratta con etere (100 ml x 3). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na_2SO_4 anidro e concentrate a temperatura ambiente. Il composto grezzo è stato distillato a pressione ridotta a 115°C a dare 5-bromoes-1-ene come liquido incolore (14,5 g, 80%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5,80-5,74 (m, 1H), 5,08-4,98 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,71-1,70 (d, J=6,8 Hz, 3H); MS: GC-MS m/z 162.

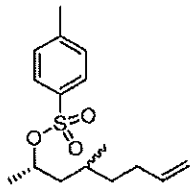
Passaggio 4: Preparazione di (2S)-4-metilott-7-en-2-olo



A trucioli di magnesio (7,44 g, 0,020 mol) in THF anidro (100 ml) è stato aggiunto iodio (100 mg) a temperatura ambiente. A questa massa di reazione è stata aggiunta una soluzione di 5-bromoes-1-ene (50 g, 362 mmol) in THF (200 ml). La massa di reazione è stata scaldata con una pistola ad aria calda per far iniziare la reazione. Dopo il completamento della reazione, la soluzione è stata trasferita mediante una cannula ad una soluzione di ossido di (S)-propilene (14 g, 241

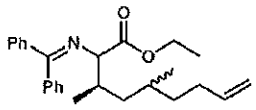
mmol) e bromuro di rame (3,45 g, 24 mmol) in THF (100 ml) a -78°C. La massa di reazione è stata portata a temperatura ambiente ed è stata agitata per una notte. La massa di reazione è stata spenta con una soluzione acquosa satura di cloruro d'ammonio ed estratta con etere dietilico (200 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 anidro e concentrati a temperatura ambiente a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice, TBME al 10% in etere di petrolio) a dare (2S)-4-metilott-7-en-2-olo (12,4 g, 30%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5,84-5,77 (m, 1H), 5,02-4,92 (m, 2H), 4,05-3,85 (s largo, 1H), 2,08-2,06 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 4H), 0,97-0,87 (m, 6H).

Passaggio 5: Preparazione di (2S)-4-metilott-7-en-2-il-4-metilbenzensolfonato



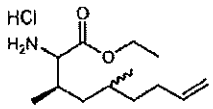
Ad una soluzione di (2S)-4-metilott-7-en-2-olo (39 g, 0,274 mol) in piridina (400 ml) è stata aggiunta 4-(dimetilammino)piridina (DMAP, 1,67 g, 0,013 mol) e la soluzione è stata agitata per 10 min. Cloruro di p-toluensolfonile (60 g, 0,315 mol) è stato aggiunto alla massa di reazione a 0°C. La massa di reazione è stata portata a temperatura ambiente ed agitata per una notte. La piridina è stata rimossa a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acetato di etile (200 ml). La soluzione organica è stata lavata con una soluzione acquosa di HCl 1,5N, soluzione acquosa satura di bicarbonato, soluzione salina satura, essiccata su Na_2SO_4 anidro, filtrata, e concentrata a pressione ridotta a dare il composto grezzo (2S)-4-metilott-7-en-2-il-4-metilbenzensolfonato (54 g, 61%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

Passaggio 6: Preparazione di (3R)-etil 2-((difenilmetilen)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoato



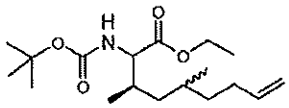
Ad una soluzione di (2S)-4-metilott-7-en-2-il-4-metilbenzensolfonato (54 g, 0,182 mol) e N-(difenilmetilen)glicinato estere etilico (48,7 g, 0,182 mol) in toluene (500 ml) è stata aggiunta LiHMDS (36,5 g, 0,218 mol, soluzione 1M in THF) a 0°C. La massa di reazione è stata portata a temperatura ambiente ed è stata quindi scaldata a 110°C per 2 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, spenta con acqua ed estratta con acetato di etile (200 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta a dare il composto grezzo (3R)-etil 2-((difenilmetilen)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoato (75 g). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

Passaggio 7: Preparazione di (3R)-etil 2-ammino-3,5-dimetilnon-8-enoato cloridrato



Ad una soluzione di (3R)-etil 2-((difenilmetilen)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoato (20 g) in etere dietilico (20 ml) è stata aggiunta una soluzione acquosa di HCl 1,5N (200 ml) e la massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La massa di reazione è stata lavata con etere dietilico (100 ml). La soluzione acquosa è stata resa basica utilizzando una soluzione satura di bicarbonato di sodio ed è stata estratta con acetato di etile (100 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta a dare il composto grezzo (3R)-etil 2-ammino-3,5-dimetilnon-8-enoato cloridrato (4 g, 30%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

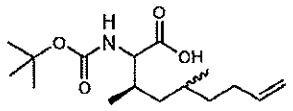
Passaggio 8: Preparazione di (3R)-etil 2-(tert-butossicarbonilammino)-3,5-dimetinon-8-enoato



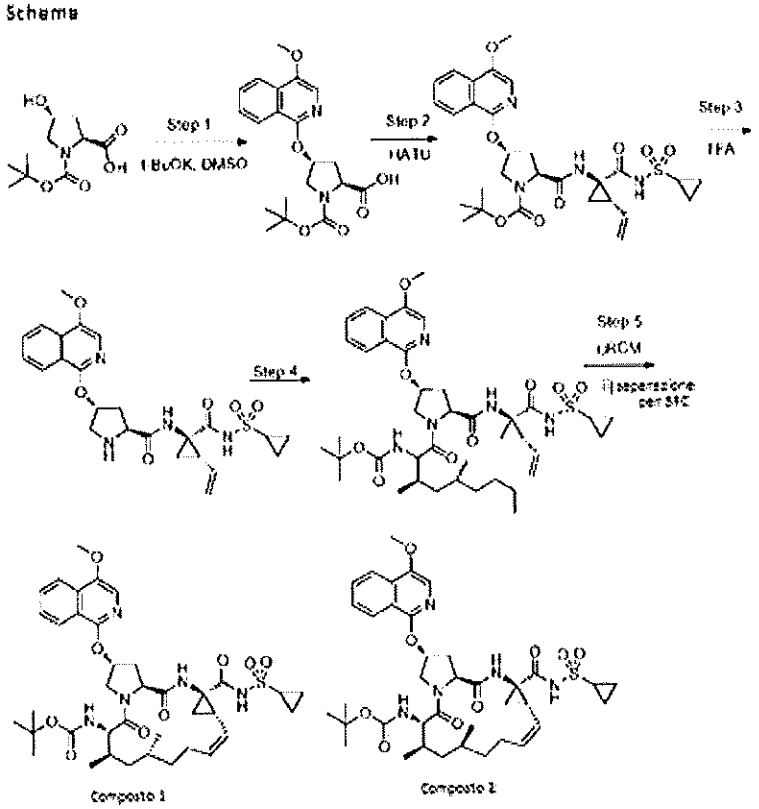
Ad una soluzione di (3R)-etil 2-ammino-3,5-dimetilnon-8-enoato cloridrato (4 g, 0,017 mol) in DCM (40 ml) è stata aggiunta N,N-diisopropiletilammina (DIPEA, 3,4 g, 0,026 mol) cui è seguito dicarbonato di di-tert-butile (4,6 g, 0,021 mol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La massa di reazione è stata diluita con DCM e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e

concentrato a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice, acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare 4,7 g, (94%) di (3R)-etil 2-(tert-butossicarbonilammino)-3,5-dimetilnon-8-enoato come olio.

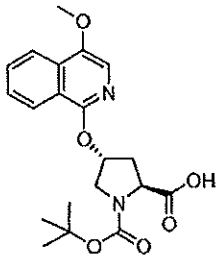
Passaggio 9: Preparazione di acido (3R)-2-(tert-butossicarbonilammino)-3,5-dimetilnon-8-enoico



Ad una soluzione di (3R)-etil 2-(tert-butossicarbonilammino)-3,5-dimetilnon-8-enoato (20 g, 0,061 mol) in THF/acqua (200 ml, 1:1) è stato aggiunto metanolo (60 ml) cui è seguito LiOH (7,7 g, 0,183 mol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La soluzione è stata concentrata a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua (200 ml). La soluzione acquosa è stata acidificata con una soluzione acquosa di HCl 1,5N a pH ~3 ed estratta con acetato di etile (100 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 anidro e concentrati a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice, metanolo al 3% in DCM) a dare 12,4 g (68%) di acido (3R)-2-(tert-butossicarbonilammino)-3,5-dimetilnon-8-enoico come liquido gommoso. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,4 (s largo, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 5,81-5,75 (m, 1H), 5,04-4,93 (m, 2H), 4,12-3,91 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,35-1,02 (m, 3H), 0,98-0,85 (m, 6H).

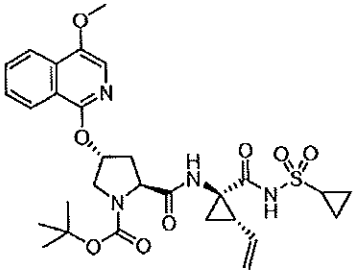


Passaggio 1: Preparazione di acido (2S,4R)-1-(tert-butossicarbonil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-2-carbossilico



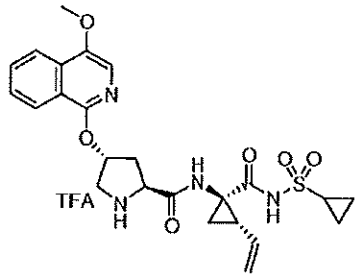
Ad una soluzione di acido (2S,4R)-1-(tert-butossicarbonil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico (2,0 g, 8,6 mmol) e 1-cloro-4-metossiisochinolina (2,0 g, 10,3 mmol) in DMSO (15 ml) è stato aggiunto t-BuOK (soluzione 1M in THF, 25,9 ml) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La massa di reazione è stata spenta con una soluzione acquosa di acido citrico ed estratta con acetato di etile (50 ml x 3). Le fasi organiche combinate sono state lavate con acqua, con una soluzione salina satura, essiccate su Na_2SO_4 anidro, filtrate e concentrate a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 55% in etere di petrolio) a dare 2,4 g (71,4%) di acido (2S,4R)-1-(tert-butossicarbonil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-2-carbossilico come liquido gommoso. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,13-8,12 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,70 (s largo, 1H), 4,50-4,52 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 2H), 2,71-2,68 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); MS: MS m/z 389,8 (M^++1).

Passaggio 2: Preparazione di (2S,4R)-tert-butil 2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-1-carbossilato:



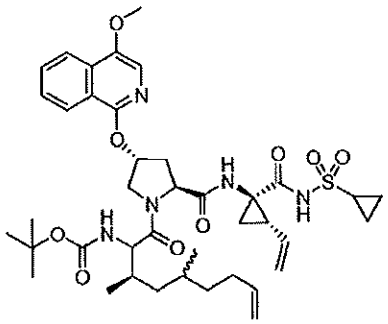
Ad una soluzione di acido (2S,4R)-1-(tert-butossicarbonil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-2-carbossilico (1,1 g, 2,8 mmol) in diclorometano (15 ml) è stato aggiunto HATU (1,07 g, 2,8 mmol) cui è seguita DIPEA (2,4 ml, 14,1 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 10 min. (1R,2S)-1-Ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-vinilciclopropancarbossammide cloridrato (preparato secondo la procedura descritta in WO 03/099274) è stato aggiunto alla massa di reazione ed agitato a temperatura ambiente per 30 min. La massa di reazione è stata diluita con diclorometano e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e concentrato a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 70% in etere di petrolio) a dare 1,3 g (76,4%) di (2S,4R)-tert-butil 2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-1-carbossilato come solido bianco. MS: MS m/z 601,2 (M^++1).

Passaggio 3: Preparazione del sale con TFA di (2S,4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-2-carbossammide



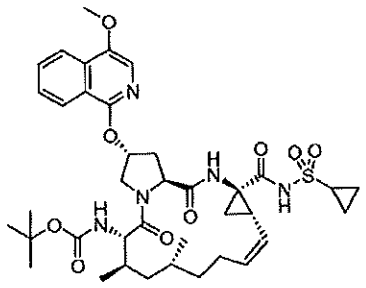
Ad una soluzione di (2S,4R)-tert-butil 2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-1-carbossilato (1,3 g, 2,1 mmol) in DCM è stato aggiunto acido trifluoroacetico (TFA, 5 ml) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (2S,4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-2-carbossammide (1,05 g, 97,2%) come sale con TFA. Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 501,3 (M^++1).

Passaggio 4: Preparazione di tert-butil ((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato

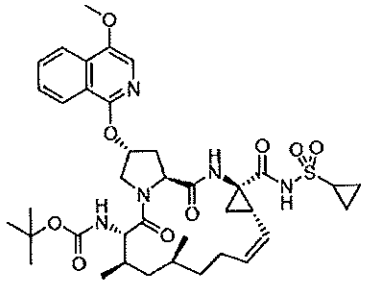


Ad una soluzione di (2S,4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-2-carbossammide (595 mg, 1,9 mmol) in diclorometano (15 ml) è stato aggiunto HATU (755 mg, 1,9 mmol) cui è seguita DIPEA (1,7 ml, 9,9 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 10 min. Acido (3R)-2-(tert-butossicarbonilammino)-3,5-dimetilnon-8-enoico (1,0 g, 1,9 mmol) è stato aggiunto alla massa di reazione e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. La massa di reazione è stata diluita con diclorometano e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e concentrato a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 70% in etere di petrolio) a dare il prodotto desiderato tert-butil ((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)pirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato come solido color giallo chiaro. MS: MS m/z 782,1 (M^++1).

Passaggio 5: Preparazione del composto 1 e del composto 2



Composto 1



Composto 2

Ad una soluzione degassata di tert-butil ((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato (240 mg, 0,3 mmol) in dicloroetano (100 ml) è stato aggiunto (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(tricicloesilfosfina)rutenio (catalizzatore di Grubbs di seconda generazione, 24 mg, 10% p/p) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto. La massa di reazione è stata scaldata a 95°C per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato come miscela diastereoisomerica.

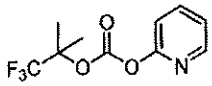
I diastereoisomeri sono stati separati mediante purificazione per SFC a dare il composto 1 (18 mg, 8%) come solido bianco e il composto 2 (8 mg, 3%) come solido bianco.

Composto 1: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,18-8,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,11-8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,74-7,70 (t, J=8 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 5,83 (s largo, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,05-4,04 (m, 4H), 3,93-3,87 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 3H), 1,59-1,41 (m, 3H), 1,33-1,23 (m, 4H), 1,13-1,06 (m, 10H), 1,03-0,97 (m, 6H), 0,90-0,83 (m, 1H); MS: MS m/z 755,2 (M^++1).

Composto 2: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

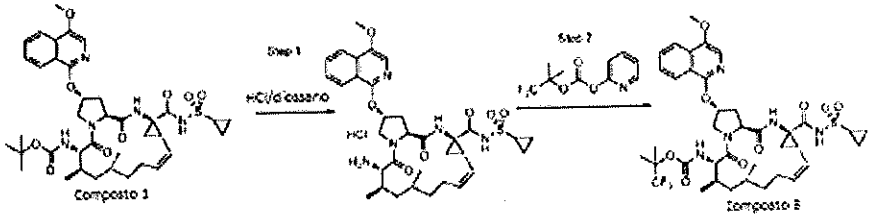
esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,18-8,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,11-8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,74-7,71 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 5,83 (s largo, 1H), 5,63-5,67 (m, 1H), 5,21-5,19 (m, 1H), 4,67-4,48 (m, 2H), 4,02-4,18 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,89-2,88 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,50-2,34 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 5H), 1,33-1,24 (m, 6H), 1,20-1,08 (m, 7H), 1,03-0,97 (m, 4H), 0,97-0,92 (m, 1H); MS: MS m/z 806,2 (M^+-1). MS: MS m/z 755,3 (M^++1).

Preparazione di piridin-2-il (1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbonato

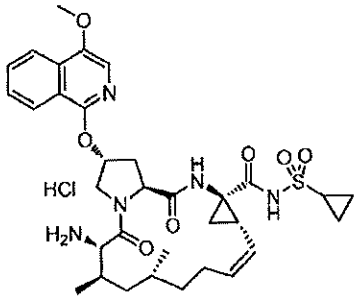


Ad un impasto di NaH (1,03 g, 25,8 mmol) in THF (70 ml) è stato aggiunto 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-olo (3 g, 23,42 mmol). La reazione è stata agitata a 0°C per 20 min. Una soluzione di carbonato di dipiridin-2-ile (5,06 g, 23,42 mmol) in THF (30 ml) è stata quindi aggiunta alla miscela. La soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il residuo è stato filtrato lavando con EtOAc (2 x 20 ml). Il filtrato è stato trasferito in un imbuto separatore ed è stato lavato con acqua, essiccato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il solido bianco risultante, piridin-2-il (1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbonato (1,24 g, 21%), è stato utilizzato nei passaggi successivi senza ulteriore purificazione.

Schema:

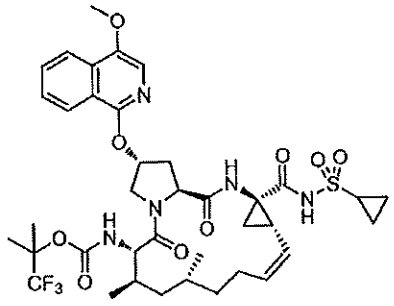


Passaggio 1: Preparazione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato



Ad una soluzione di HCl in diossano è stato aggiunto il composto 1 (300 mg, 0,39 mmol) e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. Il solvente è stato concentrato a pressione ridotta a dare (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato (250 mg, 96%). Il materiale è stato triturato con etere dietilico ed utilizzato nel passaggio 2 senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 655,2 (M^++1).

Passaggio 2: Preparazione del composto 3

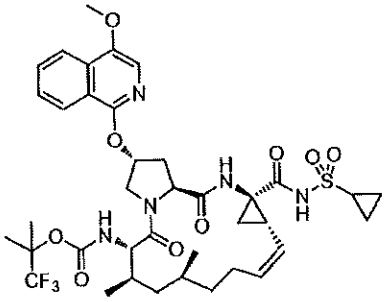


Composto 3

Ad una soluzione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato (250 mg, 0,36 mmol) in DCM (4 ml) è stata aggiunta DIPEA (0,3 ml, 1,8 mmol) cui è seguito piridin-2-il (1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbonato (180 mg, 0,72 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. La massa di reazione è stata diluita con DCM e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il residuo risultante è stato purificato mediante HPLC a dare il composto 3 (51 mg, 17%) come solido bianco.

Composto 3: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17-8,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,13-8,11 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,75-7,71 (dt, J=6,8 e 1,2 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 5,62-5,59 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99-3,98 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,97-2,75 (m, 4H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,50-1,48 (m, 2H), 1,34-1,22 (m, 6H), 1,10-0,96 (m, 12 H), 0,85-0,82 (m, 1H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,11 (3F); MS: MS m/z 806,2 (M^+-1).

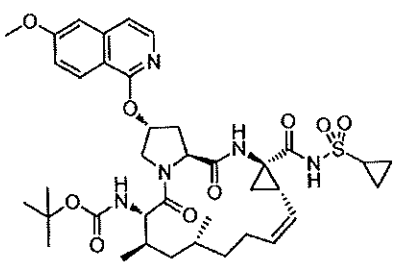
Preparazione del composto 4



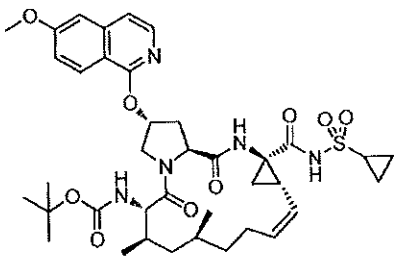
Composto 4

Il composto 4 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3. Composto 4: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 808,1 (M^++1).

Preparazione dei composti 5 e 6



Composto 5



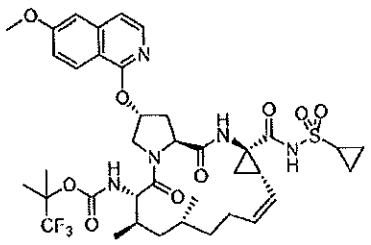
Composto 6

I composti 5 e 6 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1. Composto 5: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,13-8,11 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,27-7,26 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,20-7,21 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,13-7,11 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,75-5,73 (m, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,18-4,17 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,74-2,65-(m, 2H), 2,49-2-42 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,63-1,62 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,25 (m, 11H), 1,12-1,10 (m, 8H), 0,94-0,93 (m, 3H); MS: MS m/z 755,2 (M^++1).

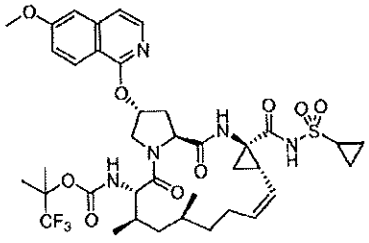
Composto 6: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm

8,12-8,10 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,26-7,25 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,19-7,20 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,10-7,07 (dd, J=9,2 e 2,4 Hz, 1H), 6,67-6,65 (db, 1H), 5,87-5,89 (m, 1H), 5,64-5,58 (m, 1H), 5,07-5,02 (m, 1H), 4,73-4,70 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90-2,85 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,76-2-71 (m, 2H), 2,45-1,40 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 3H), 1,60-1,33 (m, 3H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 1,24-1,08 (m, 3H), 1,07-0,98 (m, 6H), 0,86-0,80 (m, 1H); MS: MS m/z 755,2 (M^++1).

Preparazione dei composti 7 e 8



Composto 7



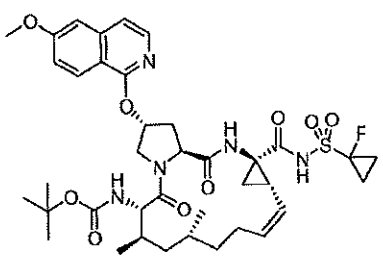
Composto 8

I composti 7 e 8 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

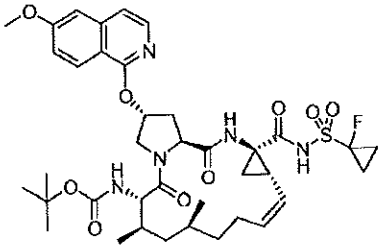
Composto 7: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,11-8,09 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,28-7,26 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,21-7,20 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,12-7,10 (dd, J=9,2 e 2,4 Hz, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,63-5,62 (m, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,84-2,82 (m, 1H), 2,96-2,92-(m, 1H), 2,77-2-71 (m, 2H), 2,47-1,40 (m, 2H), 1,98-1,76 (m, 4H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 5H), 1,25-1,22 (m, 1H), 1,14-1,0 (m, 12 H), 0,98-0,83 (m, 1H); ^{19}F-NMR: -76,94 (3F), -193,32 (1F); MS: MS m/z 807,1 (M^+-1).

Composto 8: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 807,3 (M^+-1).

Preparazione dei composti 9 e 10



Composto 9



Composto 10

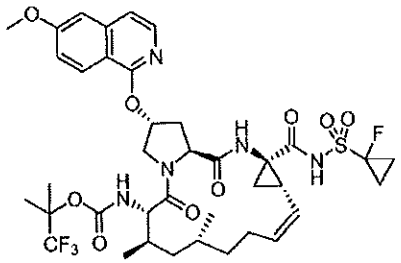
I composti 9 e 10 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 9: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-fluorociclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,027 (s largo, 1H), 8,13-8,11 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,28-7,27 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,21-7,20 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,12-7,09 (dd, J=9,2 e 2,4 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89-3,87 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,48-2,38-(m, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 5H), 1,29-1,23 (m, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,03-0,99 (m, 6H), 0,87-0,81 (m, 1H); ^{19}F-NMR: δ ppm -193,21 (1F); MS: MS m/z 770,2 (M^+-1).

Composto 10: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-fluorociclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm

8,13-8,11 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,26-7,25 (dt, J=6 Hz, 1H), 7,20-7,19 (d, J=2 Hz, 2H), 7,12-1,10 (d, J=8 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,72-5,70 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,49-2,44-(m, 2H), 2,0-1-95 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 4H), 1,33-1,17 (m, 11H), 1,25-1,11 (m, 5H), 0,98-0,91 (d, J=7 Hz, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm 193,32 (1F); MS: MS m/z 773,2 (M^++1).

Preparazione del composto 11

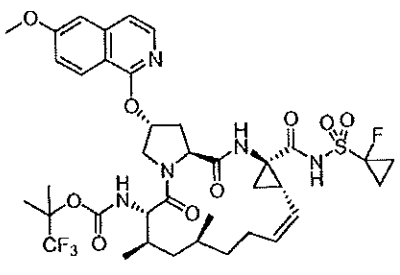


Composto 11

Il composto 11 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 11: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-fluorociclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,11-8,08 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,27-7,26 (dt, J=6 Hz, 1H), 7,21-7,20 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,12-,7,09 (dd, J=9,2 e 2,4 Hz, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,61-5,59 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,03-4,0 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86-2,81 (m, 1H), 2,77-2,72-(m, 3H), 2,48-2-36 (m, 2H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,49 (s largo, 3H), 1,46-1,22 (m, 2H), 1,02-0,97 (m, 9H), 0,86-0,79 (m, 1H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,08 (1F), -193,20 (1F); MS: MS m/z 826,2 (M^++1).

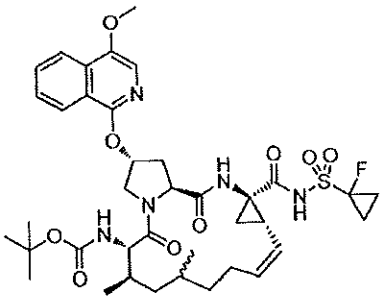
Preparazione del composto 12



Composto 12

Il composto 12 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3. 1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-fluorociclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 826,2 (M^++1).

Preparazione del composto 13



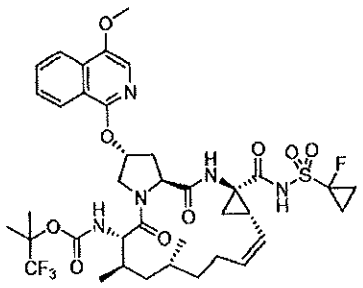
Composto 13

Il composto 13 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

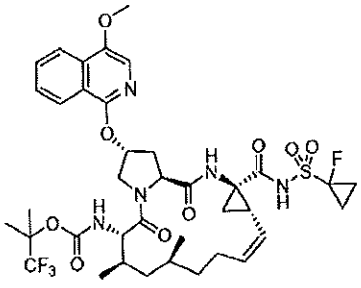
Composto 13: tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-fluorociclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,20-8,12 (m, 2H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,64-7,52 (m, 2H), 5,90-5,80 (m, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 5,10-4,95 (m, 1H), 4,75-4,55 (m, 1H), 4,39-4,16 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,01-3,95 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,49-2-37 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 4H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 5H), 1,37-1,25 (m, 1H), 1,20 (s, 9H), 1,10-0,90 (m, 6H), 0,85-0,70 (m, 1H); MS: MS m/z 773 (M^++1).

Preparazione dei composti 14 e 15



Composto 14



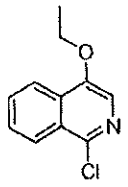
Composto 15

I composti 14 e 15 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 14: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-fluorociclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,04 (s largo, 1H), 8,18-8,15 (db, J=8,4 Hz, 1H), 8,13-8,11 (db, J=8,4 Hz, 1H), 7,76-7,71 (dt, J=6,8 e 1,2 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 5,85 (s largo, 1H), 5,63-5,59 (m, 1H), 5,01-5,96 (m, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,47-2-40 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 3H), 1,67-1,57 (m, 3H), 1,54-1,43 (m, 4H), 1,34 (s largo, 3H), 1,30-1,22 (m, 2H), 1,02-0,96 (m, 9H), 0,86-0,80 (m, 1H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,11 (3F), -193,22 (1F); MS: MS m/z 827,3 (M^++1).

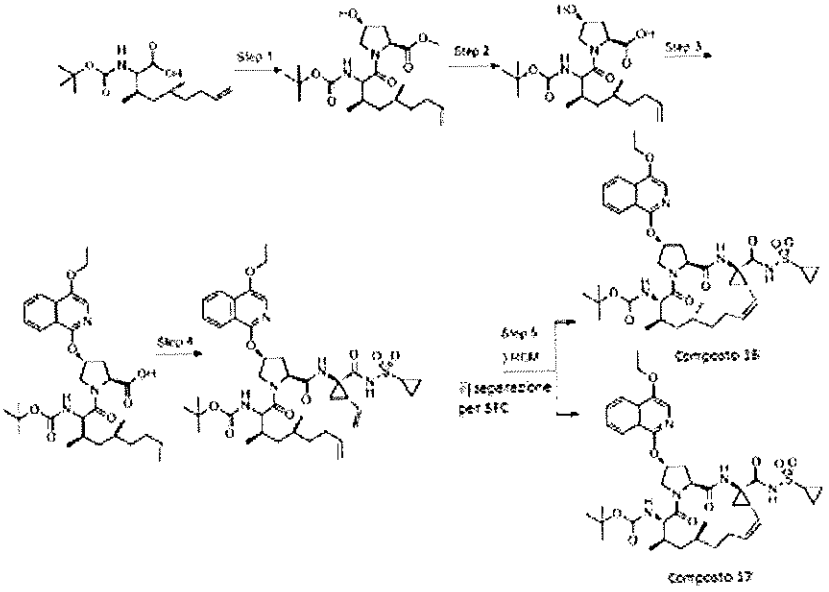
Composto 15: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-fluorociclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,19-8,17 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,13-8,11 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,76-7,72 (dt, J=7,2 e 1,2 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 5,85 (s largo, 1H), 5,33-5,70 (m, 1H), 5,05-5,0 (m, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,76-2,60 (m, 3H), 2,58-2,42 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,78-1-61 (m, 5H), 1,60-1,41 (m, 7H), 1,30-1,21 (m, 4H), 1,19-1,18 (m, 3H), 1,15-1,10 (m, 2H), 0,94-0,93 (m, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,05 (3F), -193,33 (1F); MS: MS m/z 825,2 (M^+-1).

Preparazione di 1-cloro-4-etossiisochinolina

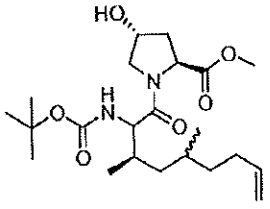


Ad una soluzione di 1-cloroisochinolin-4-olo (1,0 g, 5,5 mmol) in acetonitrile (10 ml) è stato aggiunto K_2CO_3 (2,3 g, 16,7 mmol) cui è seguito ioduro di etile (0,87 ml, 11,0 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e concentrato a ridotta. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare 1-cloro-4-etossiisochinolina (700 mg, 62%) come solido biancastro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,26-8,24 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,76-7,26 (m, 2H), 4,29-4,24 (q, J=6,8 Hz, 2H), 1,58-1,1,54 (t, J=6,8 Hz, 3H); MS: MS m/z 207,7 (M^++1).

Schema



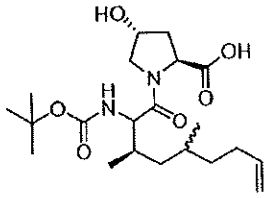
Passaggio 1: preparazione di (2S,4R)-metil-1-((3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato:



Ad una soluzione di acido (3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoico (2 g, 6,6 mmol), sintetizzato utilizzando lo schema 1, in diclorometano (20 ml) sono stati aggiunti DIPEA (11,5 ml, 33,0 mmol), HATU

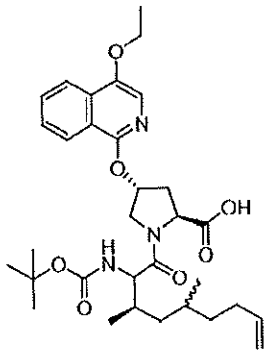
(2,7 g, 7,2 mmol) cui è seguito metil (2S,4R)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato (1,3 g, 7,2 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La massa di reazione è stata diluita con DCM e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e concentrato a pressione ridotta a dare (2S,4R)-metil 1-((3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato grezzo. Il prodotto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione (2,2 g, 80%). MS: MS m/z 427,2 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di acido (2S,4R)-1-((3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico:



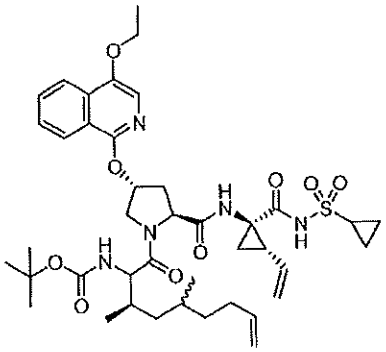
Ad una soluzione di (2S,4R)-metil-1-((3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato (2,2 g, 5,1 mmol) in THF/acqua (20 ml, 1:1) è stato aggiunto LiOH (650 mg, 15 mmol) cui sono seguiti 5 ml di metanolo a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed acidificato con una soluzione acquosa di HCl 1,5N. La soluzione acquosa è stata estratta con acetato di etile (20 ml x 3). Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e concentrato a pressione ridotta a dare il prodotto desiderato acido (2S,4R)-1-((3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico (1,8 g, 85%) come solido bianco. MS: MS m/z 411,2 (M^+-1).

Passaggio 3: preparazione di acido (2S,4R)-1-((3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-2-carbossilico:



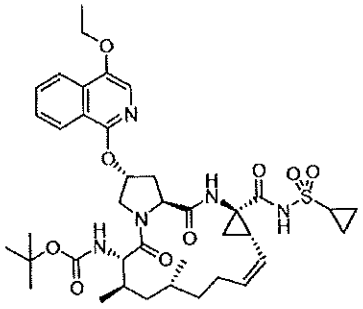
Ad una soluzione di acido (2S,4R)-1-((3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico (700 mg, 1,6 mmol) in DMSO è stata aggiunta 1-cloro-4-etossiisochinolina (420 mg, 2,0 mmol), preparata sopra, cui è seguito t-BuOK (soluzione 1M in THF, 8 ml, 8 mmol) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto. La massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 4 h. La massa di reazione è stata spenta con una soluzione acquosa di acido citrico ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e concentrato a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante combiflash a dare il prodotto desiderato acido (2S,4R)-1-((3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-2-carbossilico (600 mg, 64%) come solido biancastro. MS: MS m/z 585,1 (M^++1).

Passaggio 4: preparazione di tert-butil ((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato:

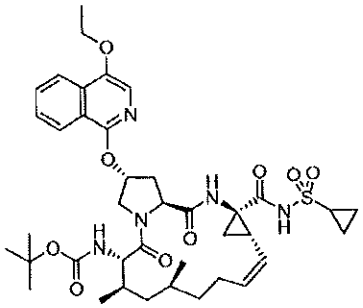


Ad una soluzione di acido (2S,4R)-1-((3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-2-carbossilico (600 mg, 1,0 mmol) in diclorometano (10 ml) sono stati aggiunti DIPEA (0,87 ml, 5 mmol), HATU (380 mg, 1,0 mmol) cui è seguito (1R,2S)-1-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-vinilciclopropancarbossammide cloridrato (preparato secondo la procedura descritta in WO 03/099274) (457 mg, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La massa di reazione è stata diluita con DCM e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e concentrato a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il prodotto desiderato tert-butil ((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato (500 mg, 61%) come solido biancastro. MS: MS m/z 797,2 (M^++1).

Passaggio 5: preparazione dei composti 16 e 17



Composto 16



Composto 17

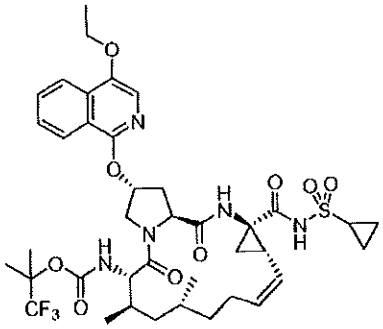
I composti 16 e 17 sono stati preparati utilizzando gli intermedi descritti sopra e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1 e del composto 2, passaggio 5.

Composto 16: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17-8,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,13-8,11 (d, J=8 Hz, 1H), 7,74-7,70 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 5,65,5,59 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,73-4,70 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 2H), 4,25-4,20 (q, J=6,8 Hz, 2H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 3H), 1,60-1,46 (m, 6H), 1,35-1,30 (m, 3H), 1,18-1,10 (m, 11H), 1,09-0,98 (m, 6H), 0,86-0,80 (m, 1H); MS: MS m/z 769,1 (M^++1).

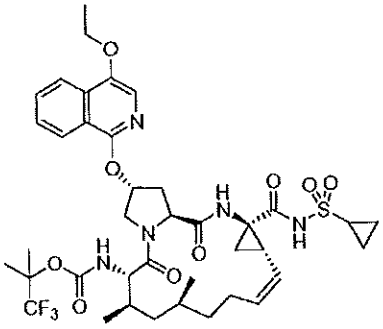
Composto 17: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,19-8,17 (d, J=8 Hz, 1H), 8,15-8,13 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,75-7,72 (t, J=8 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 5,85 (m, 1H), 5,75-5,73 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,26-4,21 (q, J=6,8 Hz, 2H), 4,17-4,16 (m, 1H), 4,10-4,07 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,61 (m,

2H), 1,56-1,52 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 11H), 1,13-1,0 (m, 8H), 0,95-0,93 (m, 3H); MS: MS m/z 769,1 (M^++1).

Preparazione dei composti 18 e 19



Composto 18



Composto 19

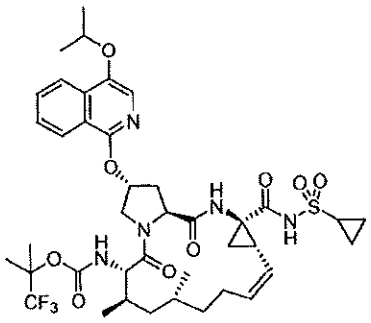
I composti 18 e 19 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 18: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17-8,13 (m, 2H), 7,76-7,72 (dt, J=6,8 e 1,2 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 5,63,5,62 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,27-4,21 (q, J=6,8 Hz, 2H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 4H), 1,61-1,53 (m, 6H), 1,35-1,31 (m, 5H), 1,27-1,14 (m, 4H), 1,09-1,0,98 (m, 9H), 0,96-0,90 (m, 1H), ^{19}F-NMR: δ ppm -85,11 (3F); MS: MS m/z 822,2 (M^++1).

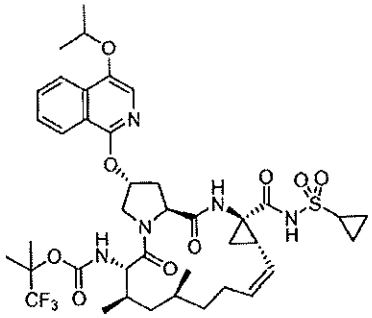
Composto 19: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,18-8,16 (d, J=8 Hz, 1H), 8,14-8,12 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,75-7,71 (dt, J=6,8 e 1,2 Hz, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 5,75-5,73 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 2H), 4,26-4,20 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,12-4,11 (m, 2H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 3H), 1,65-1,54 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,48-1,38 (m, 5H), 1,30-1,23 (m, 6H), 1,14-1,01 (m, 9H), 0,94-0,87 (m, 1H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,04 (3F); MS: MS m/z 822,2 (M^++1).

Preparazione dei composti 20 e 21



Composto 20



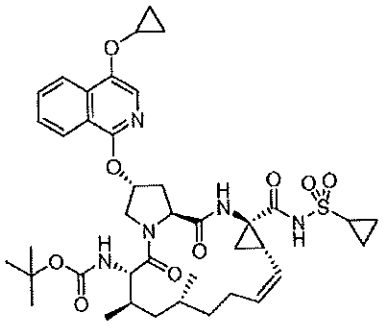
Composto 21

I composti 20 e 21 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

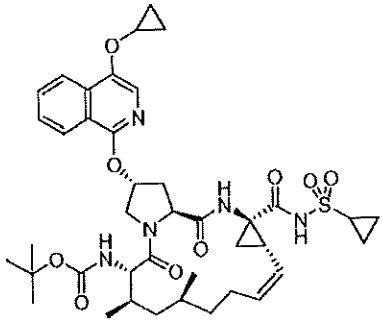
Composto 20: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,0 (s largo, 1H), 8,16-8,14 (d, J=8,4, 1H), 8,12-8,10 (d, J=8,4, 1H), 7,74-7,70 (dt, J=7,2 e 1,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,64,5,59 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,80-4,71 (m, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 4H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 8H), 1,33-1,30 (m, 5H), 1,16-0,98 (m, 9H), 0,97 (m, 3H), 0,91-0,83 (m, 1H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,13 (3F); MS: MS m/z 836,2 (M^++1).

Composto 21: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,03 (s largo, 1H), 8,18-8,16 (d, J=8,4, 1H), 8,12-8,10 (d, J=8,4, 1H), 7,75-7,70 (dt, J=7,2 e 1,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,73,5,71 (m, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,69-4,56 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 3H), 1,49-1,42 (m, 11H), 1,35-1,21 (m, 4H), 1,15-1,02 (m, 9H), 0,95-0,93 (m, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,05 (3F); MS: MS m/z 836,3 (M^++1).

Preparazione dei composti 22 e 23



Composto 22



Composto 23

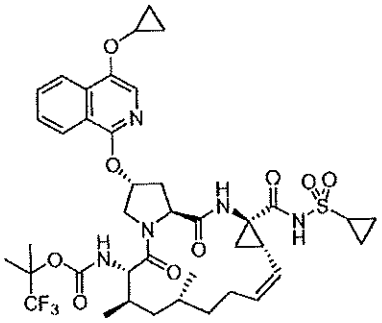
I composti 22 e 23 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 22: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-ciclopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17-8,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,02-8,00 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72-7,68 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,56-7,52 (t, J=8 Hz, 1H), 6,62-6,60 (db, 1H), 5,84-5 (m, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H),

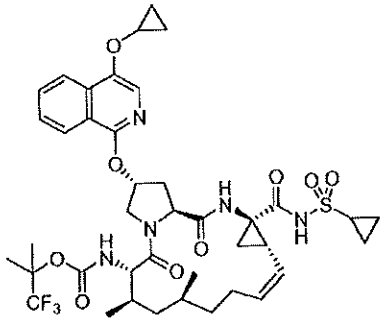
4,05-3,97 (m, 2H), 3,97-3,3,90 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,77-2-72 (m, 2H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 3H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,51-1,48 (m, 2H), 1,34-1,30 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 1H), 1,18-1,06 (m, 10H), 1,05-0,97 (m, 8H), 0,91-0,81 (m, 4H); MS: MS m/z 781,2 (M^++1).

Composto 23: tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-ciclopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 781,2 (M^++1).

Preparazione dei composti 24 e 25



Composto 24



Composto 25

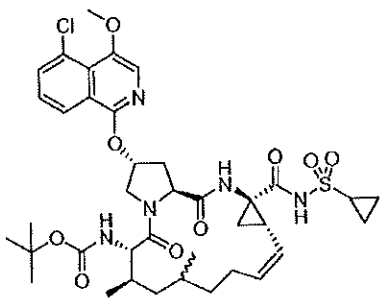
I composti 24 e 25 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 24: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13a,14aR,16aS,Z)-2-((4-ciclopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17-8,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,04-8,02 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73-7,69 (dt, J=7,1 e 1,2 Hz, 1H), 7,57-7,53 (dt, J=8 e 1,2 Hz, 1H), 7,27-7,25 (db, 1H), 5,84-5,83 (m, 1H), 5,66-5,59 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 1H), 2,94-2,91

(m, 1H), 2,76-2-71 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 1H), 1,49-1,37 (m, 4H), 1,14-1,10 (m, 3H), 1,08-0,97 (m, 7H), 0,91-0,80 (m, 8H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,11 (3F); MS: MS m/z 832,2 (M^+-1).

Composto 25: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-ciclopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,18-8,16 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,03-8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73-7,69 (dt, J=7,2 e 1,2 Hz, 1H), 7,58-7,54 (dt, J=8 e 1,2 Hz, 1H), 7,21-7,19 (db, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,73-5,71 (m, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 413-3,98 (m, 3H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,73-2-70 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 4H), 1,34-1,22 (m, 3H), 1,12-1,02 (m, 9H), 0,95-0,83 (m, 8H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,04 (3F); MS: MS m/z 832,3 (M^+-1).

Preparazione del composto 26

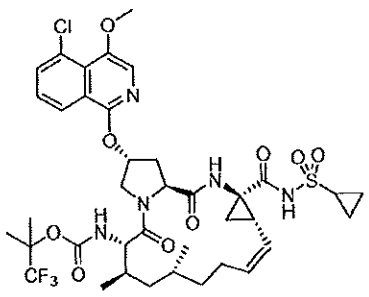


Composto 26

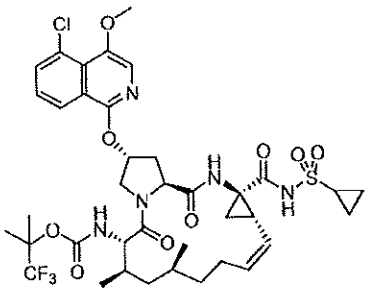
Il composto 26 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 26: tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. MS: MS m/z 789,2 (M^++1).

Preparazione dei composti 27 e 28



Composto 27



Composto 28

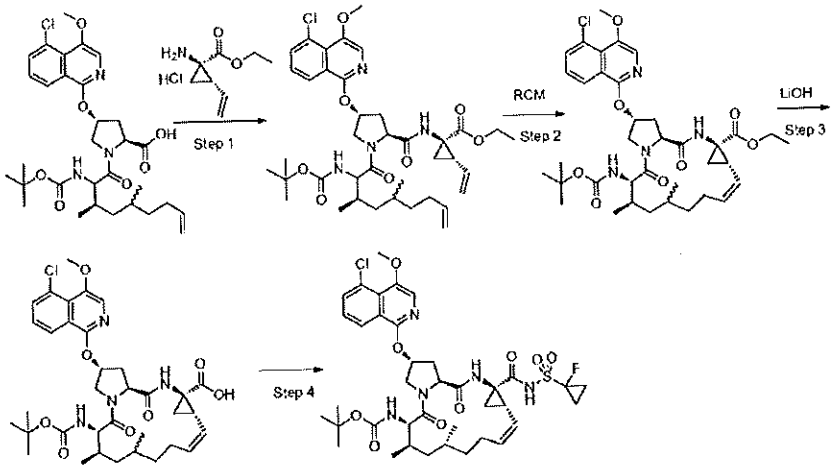
I composti 27 e 28 sono stati preparati utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 27: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,0 (s largo, 1H), 8,18-8,16 (dd, J=8,0 e 1,2 Hz, 1H), 7,78-7,76 (dd, J=7,6 e 1,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49-7,45 (tb, J=8,0 Hz, 1H), 5,83-5,82 (m, 1H), 5,65,5,59 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,0-3,96 (m, 4H), 3,79-3,77 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 3H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,50-1,49 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 4H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 3H), 1,07-0,98 (m, 9H), 0,85-0,82 (m, 1H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,10 (3F); MS: MS m/z 841,2 (M^+-1).

Composto 28: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,20-8,18 (dd, J=8,4 e 1,2 Hz, 1H), 7,79-7,76 (dd, J=7,6 e 1,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49-7,45 (tb, J=8,0 Hz, 1H), 7,22-7,20 (s largo, 1H), 5,84-5,82 (m, 1H), 5,73,5,71 (m, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,75-2,68 (m, 2H),

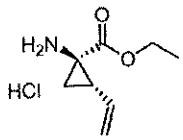
2,51-2,45 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 4H), 1,18-1,05 (m, 9H), 0,94-0. (m, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,04 (3F); MS: MS m/z 841,2 (M^+-1).

Schema:



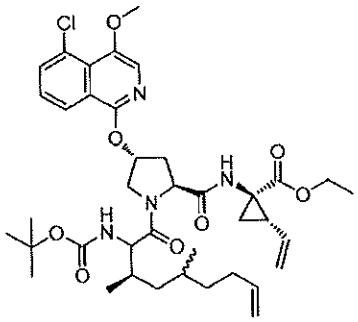
Composto 29

Preparazione (1R,2S)-etil-1-ammino-2-vinilciclopropancarbossilato cloridrato



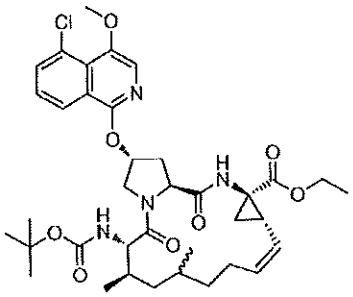
Una soluzione di (1R,2S)-etil-1-(tert-butossicarbonilammino)-2-vinilciclopropancarbossilato (preparato secondo la procedura descritta in WO 03/099274, pagine no. 53-59) (1,0 g, 4,4 mmol) in HCl etanolico (10 ml) è stata agitata a 70°C per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo lavato con etere dietilico a dare il composto grezzo come semisolido. Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 156 (M^++1).

Passaggio 1: preparazione di (1R,2S)-etil-1-((2S,4R)-1-((3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-2-carbossammido)-2-vinilciclopropancarbossilato:



É stata seguita una procedura analoga a quella descritta per tert-butil ((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-il)carbammato a dare (1R,2S)-etil-1-((2S,4R)-1-((3R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)pirrolidin-2-carbossammido)-2-vinilciclopropancarbossilato. MS: MS m/z 742,3 (M^++1).

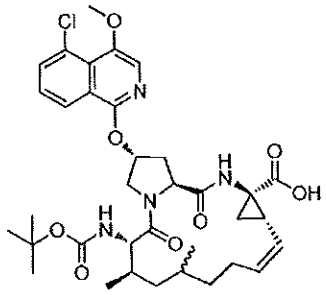
Passaggio 2: preparazione di (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-etil-6-((tert-butossicarbonil)ammino)-2-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossilato:



É stata seguita la procedura generale come descritta per il composto 1 e 2 con la modifica che i prodotti diastereoisomerici non sono stati separati.

MS: MS m/z 714 (M^++1).

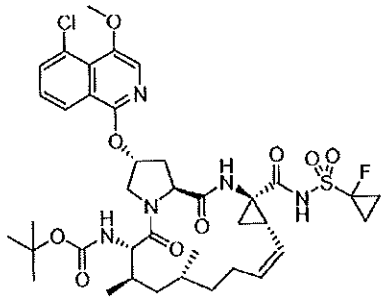
Passaggio 3: preparazione di acido (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((tert-butossicarbonil)ammino)-2-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossilico:



Ad una soluzione di (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-etil 6-((tert-butossicarbonil)ammino)-2-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossilato (400 mg, 0,56 mmol) in THF/acqua (1:1) è stato aggiunto LiOH (235 mg, 5,61 mmol) cui sono seguiti 5 ml di metanolo a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed acidificato con soluzioni acquose di HCl 1,5N. La soluzione acquosa è stata estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua, essiccato su Na_2SO_4 anidro e concentrato a dare il prodotto desiderato acido (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((tert-butossicarbonil)ammino)-2-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossilico come miscela diastereoisomerica (310 mg, 81%).

MS: MS m/z 686,3 (M^++1).

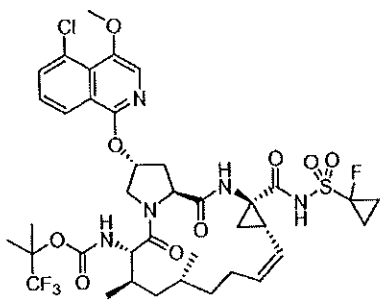
Passaggio 4: preparazione del composto 29:



Composto 29

Ad una soluzione di acido (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((tert-butossicarbonil)ammino)-2-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossilico (300 mg, 0,43 mmol) in DMF (20 ml) è stato aggiunto 1,1'-carbonildiimidazolo (CDI, 92 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata scaldata a 50°C per 2 h. A questa soluzione calda è stata aggiunta 1-fluorociclopropan-1-solfonammide TFA (166 mg, 0,65 mmol) cui è seguito DBU (135 mg, 0,87 mmol). La soluzione risultante è stata agitata a 50°C per una notte. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua, essiccato su Na_2SO_4 anidro e concentrato a pressione ridotta a dare il prodotto desiderato come miscela diastereoisomerica. La miscela diastereoisomerica è stata separata mediante HPLC a dare il prodotto desiderato composto 29 (110 mg, 33%). Tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-fluorociclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato MS: MS m/z 808,2 (M^++1).

Preparazione del composto 30

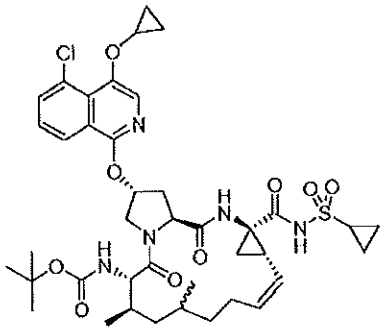


Composto 30

Il composto 30 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 30: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-fluorociclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,18-8,18 (dd, J=8,2 Hz e 1,2, 1H), 7,78-7,76 (dd, J=7,6 e 1,2 Hz, 1H), 716 (s largo, 1H), 7,49-7,45 (t, J=8 Hz, 1H), 7,27-7,25 (db, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,60-5,58 (m, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,01-4,0 (m, 1H), 4,98 (s, 3H), 3,81-3,77 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,45-2-39 (m, 2H), 1,99-1,59 (m, 7H), 1,55-1,39 (m, 5H), 1,38-1,20 (m, 6H), 1,04-0,91 (m, 7H), 0,87-0,76 (m, 1H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,10 (3F), 193,21 (1F); MS: MS m/z 860,9 (M^++1).

Preparazione del composto 31

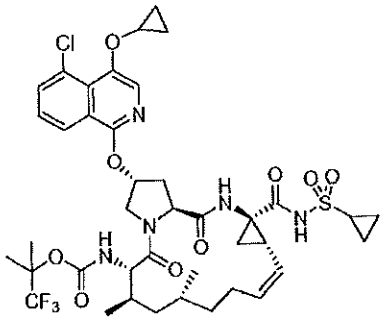


Composto 31

Il composto 31 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 31: tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-4-ciclopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,15-8,13 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 1H), 4,11-3,79 (m, 3H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,43-2-37 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,69-1,35 (m, 4H), 1,34-1,20 (m, 4H), 1,19-1,13 (m, 4H), 1,12-1,03 (m, 9H), 1,12-0,92 (m, 5H), 0,92-0,8 (m, 4H); MS: MS m/z 815,3 (M^++1).

Preparazione del composto 32

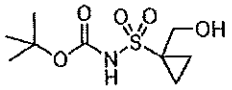


Composto 32

Il composto 32 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 32: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-4-ciclopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17-8,15 (dd, J=8,4 Hz e 1,2, 1H), 8,0 (s largo, 1H), 7,76-7,74 (dd, J=7,6 e 1,2 Hz, 1H), 7,47-7,43 (t, J=8 Hz, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,64-5,60 (m, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,0-3,94 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 1H), 2,94-2,72 (m, 1H), 2,78-2-66 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 3H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,38-1,22 (m, 6H), 1,20-1,06 (m, 3H), 1,02-0,96 (m, 6H), 0,94-0,90 (3 H), 0,9-0,8 (6 H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,10 (3F); MS: MS m/z 866,0 (M^+-2).

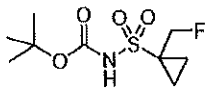
Preparazione di tert-butil (1-(idrossimetil)ciclopropil)solfonilcarbammato



Ad una soluzione di tert-butil ciclopropilsolfonilcarbammato (30 g, 136 mmol) in 750 ml di THF è stato aggiunto goccia a goccia butillitio (1,6M in esano, 212 ml, 339 mmol) nel corso di 30 min a -78°C e la miscela risultante è stata agitata a -78°C per 1 h. Formaldeide gassosa è stata generata da paraformaldeide (scaldando a 180°C) ed è stata spurgata

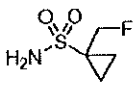
nella suddetta massa di reazione per 30 min a -30°C. La reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 1 h, quindi lasciata riscaldare a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con una soluzione acquosa di cloruro d'ammonio e diluita con acqua. La massa risultante è stata lavata con acetato di etile e lo strato acquoso è stato acidificato a pH ~2 ed estratto con acetato di etile. Le fasi organiche combinate sono state essiccate su solfato di sodio e fatte evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (27 g, 79%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10,90 (s largo, 1H), 4,95 (s largo, 1H), 3,75 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,27 (m, 2H), 1,08 (m, 2H).

Preparazione di tert-butil 1-fluorometilciclopropilsolfonilcarbammato



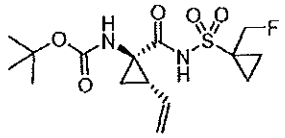
Una soluzione di tert-butil 1-idrossimetilciclopropilsolfonilcarbammato (26 g, 103 mmol) in DCM (300 ml) è stata raffreddata a -78°C. A questa soluzione è stato aggiunto DAST (41 ml, 310 mmol) e la massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 30 min. La massa di reazione è stata spenta con soluzioni acquose di NaOH 1N. La fase organica è stata separata e lo strato acquoso è stato acidificato a pH ~2 utilizzando soluzioni di HCl 1,5N. La soluzione acquosa è stata estratta con DCM (50 ml x 4). Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro e fatto evaporare a dare il composto desiderato (19 g, 72%) come massa gommosa. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 11,25 (s largo, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,28 (m, 2H), 1,07 (m, 2H). ^{19}F-NMR: -211,7 (1F).

Preparazione di 1-fluorometilciclopropan-1-solfonammide:



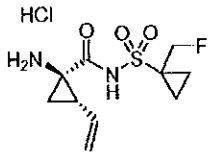
Ad una soluzione di tert-butil 1-fluorometilciclopropilsolfonilcarbammato (19 g, 75 mmol) in diclorometano (200 ml) è stato aggiunto TFA (50 ml) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con esano. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con esano a dare il composto puro (11 g, 96%) come solido biancastro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6,98 (s largo, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,08 (m, 2H). ^{19}F-NMR: -211,74 (1F).

Preparazione di tert-butil (1R,2S)-1-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbammato



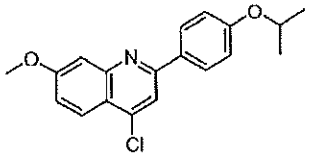
Ad una soluzione di acido (1R,2S)-1-(tert-butossicarbonilammino)-2-vinilciclopropancarbossilico (7,5 g, 33 mmol) in DMF (50 ml) è stato aggiunto CDI (10,69 g, 66 mmol) e la massa di reazione è stata scaldata a 55°C per 4 h. A questa massa di reazione è stata aggiunta 1-fluorometilciclopropan-1-solfonammide (6,5 g, 42,9 mmol) cui è seguito DBU (6 ml, 42,9 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 55°C per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed acidificato a pH ~2 utilizzando una soluzione di HCl 1,5N. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con acqua a dare il composto desiderato (11,5 g, 96%) come solido biancastro. MS: MS m/z 361,4 (M^+-1).

Preparazione di (1R,2S)-1-ammino-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-2-vinilciclopropancarbossammide cloridrato:

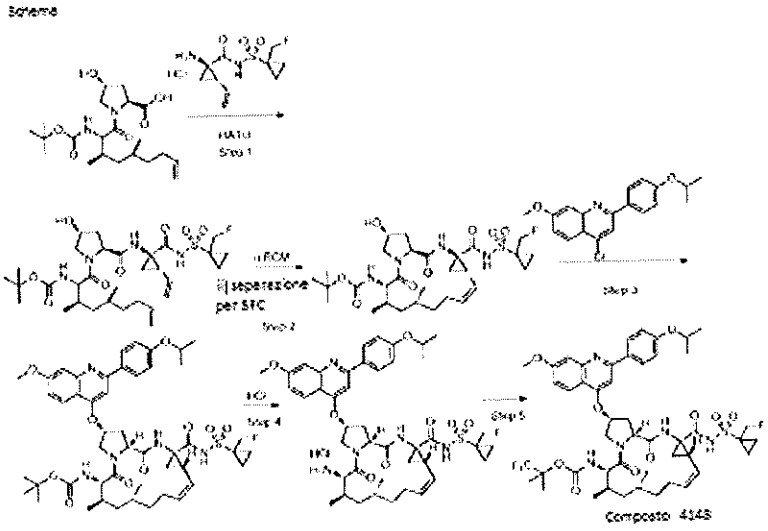


Una soluzione di tert-butil (1R,2S)-1-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbammato (11,5 g, 31,7 mmol) in HCl 4N in diossano (100 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato lavato con etere dietilico a dare il composto grezzo (6 g, 72%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 263,14 (M^++1)

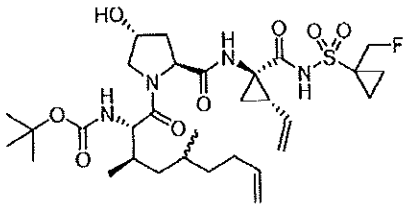
Preparazione di 4-cloro-2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolina



Ad una soluzione degassata di 2,4-dicloro-7-metossichinolina (1 g, 4,3 mmol) in diossano/acqua (8:2) è stato aggiunto acido 4-isopropossifenilboronico (870 mg, 4,82 mmol) cui è seguito carbonato di potassio (1,2 g, 8,7 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (253 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto. La massa di reazione è stata scaldata a 90°C per 18 h. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare 4-cloro-2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolina (1,2 g, 85%) come solido biancastro. MS: MS m/z 328,7 (M^++1).

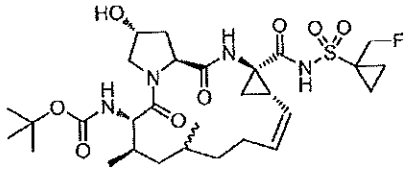


Passaggio 1: preparazione di tert-butil (2S,3R)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-idrossipirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-ilcarbammato:



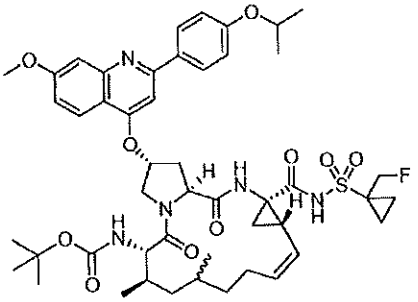
Ad una soluzione di acido (2S,4R)-1-((2S,3R)-2-(tert-butossicarbonilammino)-3,5-dimetilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico (5,7 g, 13,82 mmol) in diclorometano (60 ml) è stato aggiunto HATU (5,78 g, 15,2 mmol) cui è seguita DIPEA (7,13 ml, 41,4 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 10 min. (1R,2S)-1-Ammino-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-2-vinilciclopropancarbossammide cloridrato (4,34 g, 16,58 mmol) è stato aggiunto alla massa di reazione ed agitato a temperatura ambiente per 6 h. La massa di reazione è stata diluita con diclorometano e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (metanolo al 5% in cloroformio) a dare 6,6 g (73%) di prodotto desiderato come solido bianco. MS: MS m/z 658,3 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-idrossi-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato



Ad una soluzione degassata di tert-butil (2S,3R)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-idrossipirrolidin-1-il)-3,5-dimetil-1-ossonon-8-en-2-ilcarbammato (2,8 g, 4,26 mmol) in dicloroetano (200 ml) è stato aggiunto catalizzatore di Grubbs di II generazione (280 mg) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto. La massa di reazione è stata scaldata a 95°C per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (metanolo al 5% in cloroformio) a dare il composto desiderato tert-butil (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-idrossi-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato (1,87 g, 70%) come solido cristallino giallo chiaro. MS: MS m/z 629,3 (M^++1).

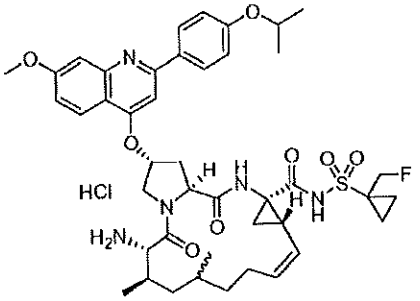
Passaggio 3: preparazione di tert-butil (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato



Ad una soluzione di tert-butil ((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-idrossi-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (150 mg, 0,238 mmol) e 4-cloro-2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolina (93 mg, 0,284 mmol) in DMSO (8 ml) è stato aggiunto t-BuOK (133 mg, 1,19 mmol, soluzione 1M in THF, 1,2 ml) a temperatura ambiente in atmosfera

di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La massa di reazione è stata spenta con una soluzione acquosa di acido citrico ed estratta con acetato di etile (10 ml x 2). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua, con una soluzione salina satura, essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante HPLC a dare 130 mg (60%) di composto desiderato tert-butil (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato come solido bianco. MS: MS m/z 921,5 (M^++1).

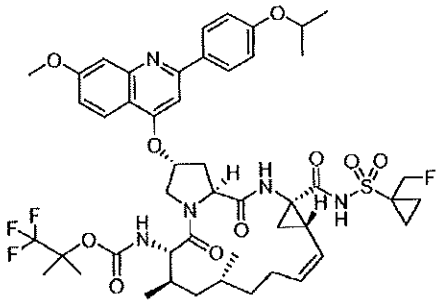
Passaggio 4: preparazione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-2-(2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato



Una soluzione di tert-butil (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato (130 mg, 0,14 mmol) è stata aggiunta ad una soluzione di HCl in diossano (4N, 5 ml) e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato lavato con etere dietilico a dare (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-2-(2-(4-isopropossifenil)-7-

metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato (100 mg, 90%) come solido biancastro. MS: MS m/z 821,3 (M^++1).

Passaggio 5: preparazione del composto 4148



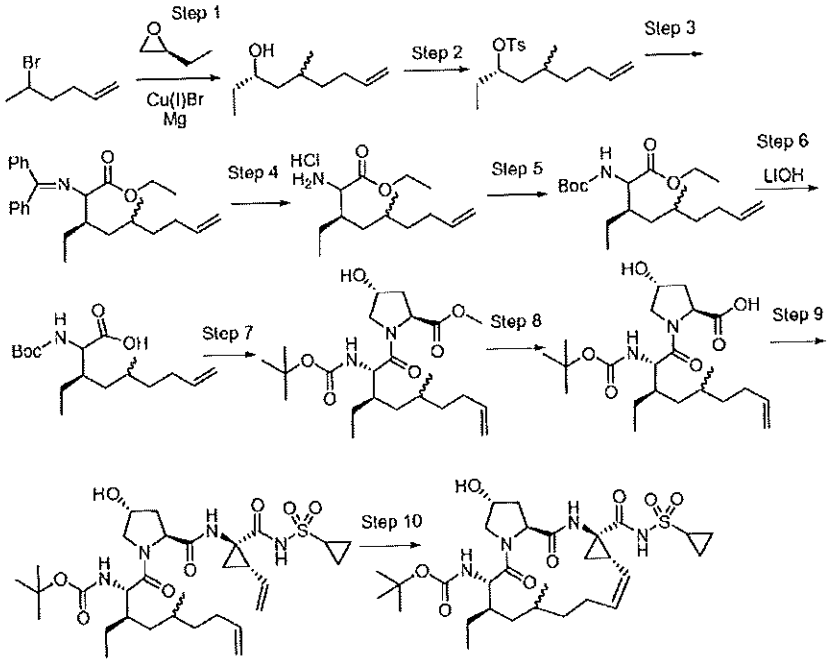
Composto 4148

Ad una soluzione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-2-(2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato (100 mg, 0,16 mmol) in DCM (4 ml) è stata aggiunta DIPEA (0,06 ml, 0,48 mmol) cui è seguito piridin-2-il (1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbonato (32,12 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. La massa di reazione è stata diluita con DCM e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante HPLC a dare il composto 4148 (30 mg, 26%) come solido bianco.

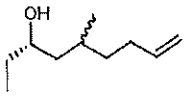
Composto 4148: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,08-8,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,03-8,01 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,10-7,08 (d, J=8,8, Hz, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,62 (m, 2H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,77-7,73 (m, 2H),

4,64-4,62 (m, 4H), 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,89-3,86 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,55-2,2,35 (m, 2H), 2,05-1,74 (m, 6H), 1,73-1,69 (m, 3H), 1,59-1,56 (m, 9H), 1,48-1,38 (m, 4H), 1,27-1,19 (m, 9H), 1,03-0,98 (m, 1H); MS: MS m/z 974,4 (M^++1).

Schema:



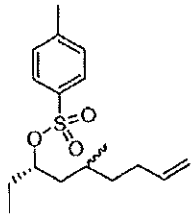
Passaggio 1: preparazione di (S)-5-metilnon-8-en-3-olo



Trucioli di magnesio (3,03 g, 125 mmol) sono stati ripresi in THF anidro (100 ml) ed è stato aggiunto un pizzico di iodio (100 mg) a temperatura ambiente. A questa massa di reazione è stata aggiunta una soluzione di 5-bromoes-1-ene (20,37 g, 125 mmol) in THF (200 ml). La massa di reazione è stata scaldata con una pistola ad aria calda per far iniziare

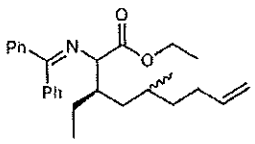
la reazione. Questo reagente è stato incannulato in una soluzione di (S)-2-etilossirano (6,05 g, 83 mmol) e bromuro di rame (1,19 g, 8,32 mmol) in THF (100 ml) a -78°C. La massa di reazione è stata portata a temperatura ambiente ed agitata per una notte. La massa di reazione è stata spenta con una soluzione acquosa satura di cloruro d'ammonio ed estratta con etere dietilico (200 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 anidro e fatti evaporare a temperatura ambiente a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice, TBME al 10% in etere di petrolio) a dare (S)-5-metilnon-8-en-3-olo (9,5 g, 73,1%) come liquido oleoso. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0,87-0,97 (m, 6H), 1,22-1,32 (m, 4H), 1,52-1,72 (m, 2H), 1,90-2,29 (m, 2H), 3,38-3,45 (m, 2H), 4,16-4,19 (m, 1H), 4,91-5,02 (m, 2H), 5,75-5,82 (m, 1H),

Passaggio 2: preparazione di (S)-5-metilnon-8-en-3-il-4-metilbenzensolfonato



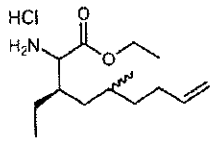
Ad una soluzione di (S)-5-metilnon-8-en-3-olo (9,5 g, 60,8 mmol) in DCM (100 ml) è stata aggiunta piridina (20 ml) cui è seguita DMAP (0,74 g, 6,08 mmol) e la soluzione è stata agitata per 10 min. Cloruro di p-toluensolfonile (17,39 g, 91 mmol) è stato aggiunto alla massa di reazione a 0°C. La massa di reazione è stata portata a temperatura ambiente ed agitata per una notte. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acetato di etile (100 ml). La soluzione organica è stata lavata con una soluzione acquosa di HCl 1,5N, una soluzione satura di bicarbonato, una soluzione salina satura, essiccata su Na_2SO_4 anidro e fatta evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (15 g, 79%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 328,4 (M^++18).

Passaggio 3: preparazione di (3R)-etil 2-(difenilmetilenammino)-3-etil-5-metilnon-8-enoato



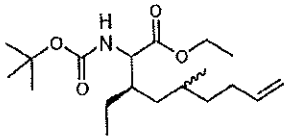
Ad una soluzione di (S)-5-metilnon-8-en-3-il-4-metilbenzensolfonato (15 g, 48,3 mmol) e N-(difenilmetilen)glicinato estere etilico (15,5 g, 58,0 mmol) in toluene (150 ml) è stata aggiunta LiHMDS (72,5 ml, 72,5 mmol, soluzione 1M in THF) a 0°C. La massa di reazione è stata portata a temperatura ambiente scaldata a 110°C per 2 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, spenta con acqua ed estratta con acetato di etile (100 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 anidro e fatti evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (7,0 g, 35,7%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 406,4 (M^++1).

Passaggio 4: preparazione di (3R)-etil 2-ammino-3-etil-5-metilnon-8-enoato cloridrato



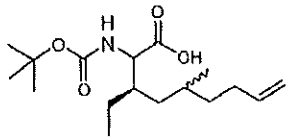
Ad una soluzione di (3R)-etil 2-(difenilmetilenammino)-3-etil-5-metilnon-8-enoato (7 g, 17,26 mmol) in etere dietilico (20 ml) sono state aggiunte soluzioni acquose di HCl 1,5N (100 ml) e la massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La massa di reazione è stata lavata con etere dietilico (100 ml). La soluzione acquosa è stata resa basica utilizzando una soluzione satura di bicarbonato di sodio ed estratta con acetato di etile (100 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 anidro e fatti evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (2,6 g, 62,4%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 242,4 (M^++1).

Passaggio 5: preparazione di (3R)-etil 2-(tert-butossicarbonilammino)-3-etil-5-metilnon-8-enoato



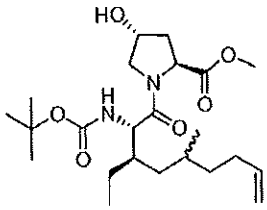
Ad una soluzione di (3R)-etil 2-ammino-3-etil-5-metilnon-8-enoato cloridrato (2,99 g, 10,77 mmol) in DCM (20 ml) è stata aggiunta DIPEA (1,08 ml, 10,77 mmol) cui è seguita $(BOC)_2O$ (2,39 ml, 10,77 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La massa di reazione è stata diluita con DCM e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice, acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare 2,3 g, (62,5%) di (3R)-etil 2-(tert-butossicarbonilammino)-3,5-dimetilnon-8-enoato come liquido oleoso. MS: MS m/z 342,4 (M^++1).

Passaggio 6: preparazione di acido (3R)-2-(tert-butossicarbonilammino)-3-etil-5-metilnon-8-enoico



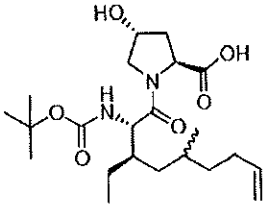
Ad una soluzione di (3R)-etil 2-(tert-butossicarbonilammino)-3-etil-5-metilnon-8-enoato (2,3 g, 6,74 mmol) in THF/acqua (50 ml, 1:1) è stato aggiunto metanolo (10 ml) cui è seguito LiOH (0,84 g, 20,21 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua (10 ml). La soluzione acquosa è stata acidificata con soluzioni acquose di HCl 1,5N a pH ~3 ed estratta con acetato di etile (100 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 anidro e fatti evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice, metanolo al 2% in DCM) a dare 1,5 g (71%) dell'intermedio 9 come solido biancastro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,27-1,09 (m, 8H), 1,02-1,35 (m, 3H), 1,39 (s, 11H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,99-2,02 (m, 2H), 4,03-4,12 (m, 1H), 4,90-5,03 (m, 2H), 5,74-5,84 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 12,47 (s largo, 1H).

Passaggio 7: preparazione di (2S,4R)-metil 1-((2S,3R)-2-(tert-butossicarbonilammino)-3-etil-5-metilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato



Ad una soluzione di acido (3R)-2-(tert-butossicarbonilammino)-3-etil-5-metilnon-8-enoico (2 g, 6,38 mmol) in diclorometano (20 ml) sono stati aggiunti DIPEA (1,93 ml, 19,19 mmol), HATU (2,42 g, 6,38 mmol) cui è seguito (2S,4R)-metil-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato (1,15 g, 6,38 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La massa di reazione è stata diluita con DCM e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e concentrato a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione (1,5 g, 53,4%). MS: MS m/z 441,6 (M^++1)

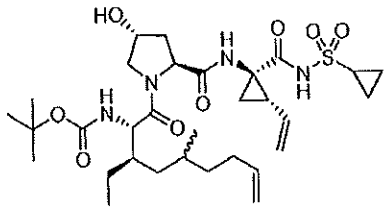
Passaggio 8: preparazione di acido (2S,4R)-1-((2S,3R)-2-(tert-butossicarbonilammino)-3-etil-5-metilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico



Ad una soluzione di (2S,4R)-metil 1-((2S,3R)-2-(tert-butossicarbonilammino)-3-etil-5-metilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilato (1,5 g, 3,40 mmol) in THF/acqua (16 ml, 1:1) è stato aggiunto LiOH (286 mg, 6,80 mmol) cui sono seguiti 3 ml di metanolo a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed acidificato con soluzioni acquose di HCl 1,5N. La soluzione acquosa è stata estratta con acetato di etile (20 ml x 3). Lo strato organico

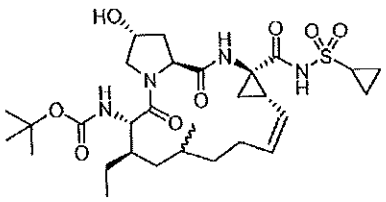
combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e concentrato a pressione ridotta a dare il prodotto desiderato (1,3 g, 90%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0,81-0,93 (m, 6H), 1,12-1,29 (m, 5H), 1,30-1,50 (m, 11H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,91-2,51 (m, 4H), 3,57-3,59 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 3H), 4,92-4,97 (m, 2H), 5,01-5,15 (m, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H), 6,30-6,80 (m, 1H), 12,50 (s largo, 1H), MS: MS m/z 427,6 (M^++1).

Passaggio 9: preparazione di tert-butil (2S,3R)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-idrossipirrolidin-1-il)-3-etil-5-metil-1-ossonon-8-en-2-ilcarbammato:



Ad una soluzione di acido (2S,4R)-1-((2S,3R)-2-(tert-butossicarbonilammino)-3-etil-5-metilnon-8-enoil)-4-idrossipirrolidin-2-carbossilico (1,3 g, 3,05 mmol) in diclorometano (50 ml) è stato aggiunto HATU (1,15 g, 3,05 mmol) cui è seguita DIPEA (1,6 ml, 9,13 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 10 min. (1R,2S)-1-Ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-vinilciclopropancarbossammide (1,22 g, 3,05 mmol) è stata aggiunta alla massa di reazione ed è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. La massa di reazione è stata diluita con diclorometano e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (metanolo al 6% in cloroformio) a dare 1,7 g (87%) del prodotto desiderato come solido bianco. MS: MS m/z 639,55 (M^++1).

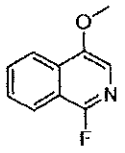
Passaggio 10: preparazione di tert-butil (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-idrossi-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato

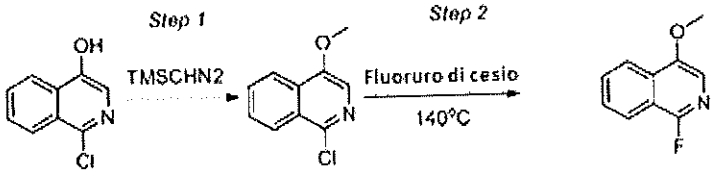


Ad una soluzione degassata di tert-butil (2S,3R)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-idrossipirrolidin-1-il)-3-etil-5-metil-1-ossonon-8-en-2-ilcarbammato (1,7 g, 2,66 mmol) in dicloroetano (100 ml) è stato aggiunto catalizzatore di Grubbs di II generazione (266 mg, 10% p/p) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto. La massa di reazione è stata scaldata a 95°C per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (metanolo al 5% in cloroformio) a dare il composto desiderato (770 mg, 47,4%) come solido cristallino giallo chiaro. MS: MS m/z 609,20 (M^+-1).

Preparazione di 1-fluoro-4-metossiisochinolina

Sintesi di 1-fluoro-4-metossiisochinolina





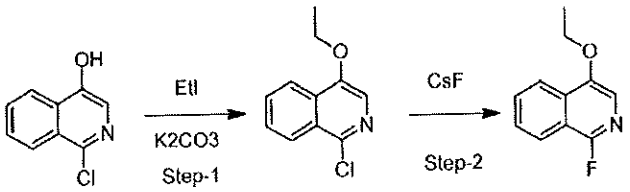
Passaggio 1: preparazione di 1-cloro-4-metossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloroisochinolin-4-olo (5,0 g, 27,8 mmol) in acetonitrile (50 ml) è stato aggiunto TMS-diazometano (12,73 g, 111,2 mmol) a 0°C. La miscela di reazione è stata lasciata raggiungere temperatura ambiente ed è stata agitata per 2 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare 1-cloro-4-metossiisochinolina (2,5 g, 46,4%) come solido biancastro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,29-8,17 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 4,05 (s, 3H); MS: MS m/z 194,7 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 1-fluoro-4-metossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-4-metossiisochinolina (2,5 g, 12,91 mmol) in DMSO è stato aggiunto fluoruro di cesio (4,01 g, 25,82 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (700 mg, 62%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,10 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 4,04 (s, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm -78,66 (1F); MS: MS m/z 178,1 (M^++1).

Preparazione di 1-fluoro-4-etossiisochinolina



Passaggio 1: preparazione di 1-cloro-4-etossiisochinolina

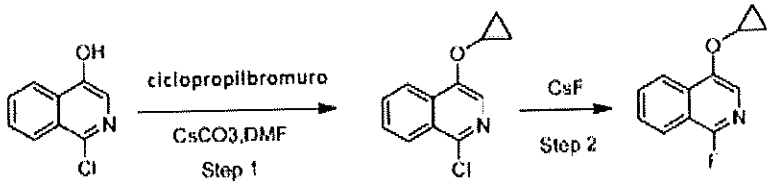
Ad una soluzione di 1-cloroisochinolin-4-olo (1,0 g, 5,5 mmol) in acetonitrile (10 ml) è stato aggiunto K_2CO_3 (2,3 g, 16,7 mmol) cui è seguito ioduro di etile (0,87 ml, 11,0 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e

fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare 1-cloro-4-etossiisochinolina (0,7 g, 62%) come solido biancastro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,26-8,24 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,76-7,26 (m, 2H), 4,29-4,24 (q, J=6,8 Hz, 2H), 1,58-1,54 (t, J=6,8 Hz, 3H); MS: MS m/z 207,7 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 1-fluoro-4-etossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-4-etossiisochinolina (4,8 g, 23,12 mmol) in DMSO è stato aggiunto fluoruro di cesio (6,9 g, 46,24 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (2,6 g, 58,8%) come solido bianco. MS: MS m/z 192,3 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1-fluoro-4-ciclopropossiisochinolina



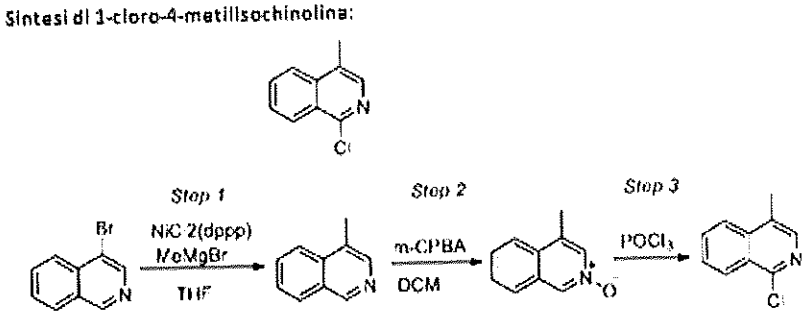
Passaggio 1: preparazione di 1-cloro-4-ciclopropossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloroisochinolin-4-olo (1,0 g, 55,7 mmol) in DMF (20 m) è stato aggiunto Cs_2CO_3 (2,72 g, 8,35 mmol) cui è seguito ciclopropilbromuro (6,74 g, 55,7 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (0,4 g, 32,7%) come solido giallo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,22-8,24 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 1H), 0,92-0,90 (m, 4H); MS: MS m/z 220,0 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 1-fluoro-4-ciclopropossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-4-ciclopropossiisochinolina (2,3 g, 10,47 mmol) in DMSO (20 ml) è stato aggiunto fluoruro di cesio (6,36 g, 41,9 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (0,8 g, 37,6%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,09-8,07 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 1H), 0,90-0,89 (m, 4H); ^{19}F-NMR: δ ppm -78,58 (1F); MS: MS m/z 204,2 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1-cloro-4-metilisochinolina:



Passaggio 1: preparazione di 4-metilisochinolina

Ad una soluzione di 4-bromoisochinolina (1 g, 4,81 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto [1,3-bis(difenilfosfino)propano]nichel(II) cloruro (0,026 g, 0,048 mmol) cui è seguito bromuro di metilmagnesio in etere dietilico (1,923 ml, 5,77 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. La miscela di reazione è stata acidificata con HCl 1N ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 5% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,6 g, 78%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13-

8,11 (d, J=8 Hz, 1H), 8,05-8,03 (d, J=8 Hz, 1H), 7,83 (t, J=8 Hz, 1H), 7,71 (t, J=8 Hz, 1H) 2,59 (s, 3H); GC-MS: MS m/z 143 (M^+).

Passaggio 2: preparazione di 4-metilisochinolina 2-ossido

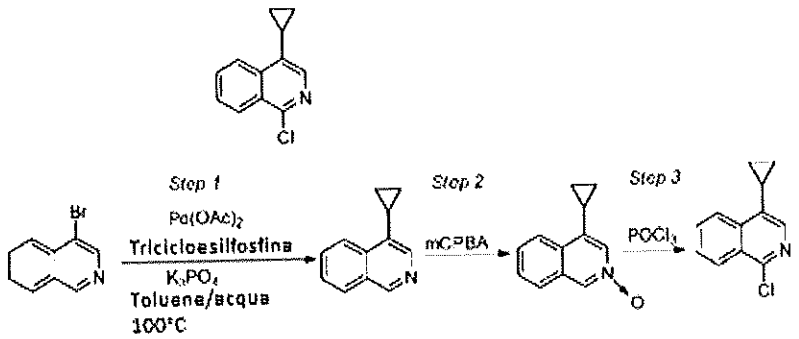
Ad una soluzione di 4-metilisochinolina (0,6 g, 4,19 mmol) in DCM (20 ml) è stato aggiunto m-CPBA (2,169 g, 12,57 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con DCM ed estratta con acqua. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (0,65 g, 88%) come semisolido. Il composto grezzo è stato portato avanti senza purificazione.

Passaggio 3: preparazione di 1-cloro-4-metilisochinolina

Una soluzione di 4-metilisochinolina 2-ossido (0,65 g, 4,08 mmol) in $POCl_3$ (6 ml) è stata fatta rifluire per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica con carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,17 g, 18,75%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,14-8,12 (d, J=8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, J=8 Hz, 1H), 7,86 (t, J=4 Hz, 1H), 7, 84 (t, J=8 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H); MS: MS m/z 178,2 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1-cloro-4-ciclopropilisochinolina:

Sintesi di 1-cloro-4-ciclopropilisochinolina:



Passaggio 1: preparazione di 4-ciclopropilisochinolina

Ad una soluzione di 4-bromoisochinolina (0,5 g, 2,403 mmol) ed acido ciclopropilboronico (0,248 g, 2,88 mmol) in toluene/acqua (11 ml, 10:1) è stato aggiunto acido fosforico, sale di potassio (1,02 g, 4,81 mmol) cui è seguita l'aggiunta di triciclοesilfosfina (0,067 g, 0,240 mmol) ed acetato di palladio(II) (0,027 g, 0,120 mmol). La massa di reazione è stata scaldata 100°C ed agitata per una notte. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,4 g, 93%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,34-8,32 (d, J=8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, J=8 Hz, 1H), 7,76 (t, J=4 Hz, 1H), 7,62 (t, J=4 Hz, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,11 (t, J=4 Hz, 2H), 0,82 (t, J=8 Hz, 2H).

Passaggio 2: preparazione di 4-ciclopropilisochinolina 2-ossido

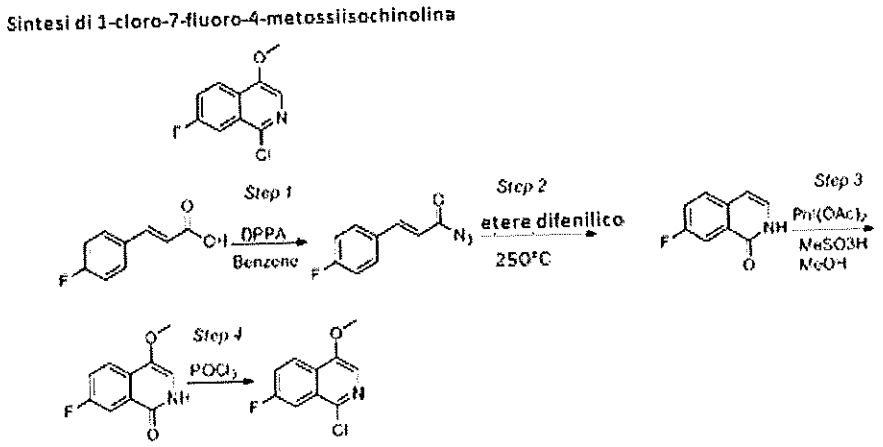
Ad una soluzione di 4-ciclopropilisochinolina (0,4 g, 2,364 mmol) in DCM (10 ml) è stato aggiunto m-CPBA (1,224 g, 7,09 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con DCM e lavata con acqua e con una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio. Lo

strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (0,35 g, 80%) come solido. Il composto grezzo è stato portato avanti senza purificazione.

Passaggio 3: preparazione di 1-cloro-4-ciclopropilisochinolina

Una soluzione di 4-ciclopropilisochinolina 2-ossido (0,3 g, 1,620 mmol) in $POCl_3$ (15 ml) è stata fatta rifluire per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,02 g, 5,76%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,37-8,35 (d, J=8 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (t, J=8 Hz, 1H), 7,70 (t, J=4 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,11 (t, J=4 Hz, 2H), 0,80 (t, J=8 Hz, 2H); MS: MS m/z 204,28 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1-cloro-7-fluoro-4-metossiisochinolina



Passaggio 1: preparazione di (E)-3-(4-fluorofenil)acriloilazide

Ad una soluzione di acido (E)-3-(4-fluorofenil)acrilico (25 g, 150 mmol) in benzene (120 ml) è stata aggiunta trietilammina (30,5 g, 301 mmol) cui è seguita DPPA (41,4 g, 150 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con diclorometano. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia convenzionale su colonna (gel di silice, 60-120 mesh) utilizzando acetato di etile al 10% in etere di petrolio come fase mobile a dare il composto desiderato come solido bianco (26 g, 90%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,73-7,69 (d, J=16 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,36-6,32 (d, J=16 Hz, 1H).

Passaggio 2: preparazione di 7-fluoroisochinolin-1(2H)-one

Ad etere difenilico caldo (125°C) (25 ml) è stata aggiunta (E)-3-(4-fluorofenil)acriloilazide (5 g, 26,2 mmol) a porzioni. La reazione è stata scaldata a 250°C per 4 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con etere di petrolio. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (2,45 g, 57%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,96-7,93 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,72-6,70 (m, 1H); MS: MS m/z 164,1 (M^++1).

Passaggio 3: preparazione di 7-fluoro-4-metossiisochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di 7-fluoroisochinolin-1(2H)-one (11 g, 67,4 mmol) in metanolo è stato aggiunto iodosobenzendiacetato (21,7 g, 67,4 mmol) cui è seguito acido metansolfonico (7,78 g, 81 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata scaldata a riflusso per 3 h. Il solvente è stato fatto evaporare ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con acqua a dare il composto grezzo (11 g, 84%) come solido di colore rosso chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,06-8,04 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,89 (s, 3H); MS: MS m/z 194,1 (M^++1).

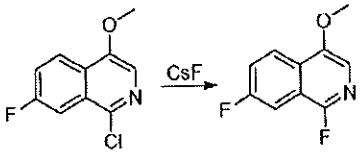
Passaggio 4: preparazione di 1-cloro-7-fluoro-4-metossiisochinolina

Una soluzione di 7-fluoro-4-metossiisochinolin-1(2H)-one (11 g, 56,9 mmol) in $POCl_3$ (100 ml) è stata fatta rifluire per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La

soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (2,9 g, 24%) come solido biancastro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,36-8,32 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 4,11 (s, 3H); MS: MS m/z 212,1 (M^++1).

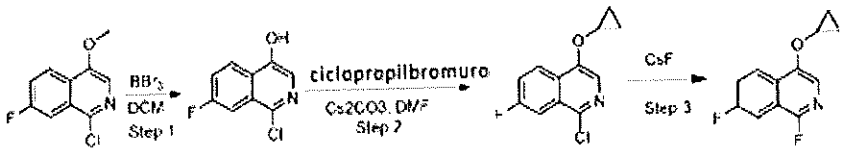
Schema: Preparazione di 1,7-difluoro-4-metossiisochinolina

Sintesi di 1,7-difluoro-4-metossiisochinolina

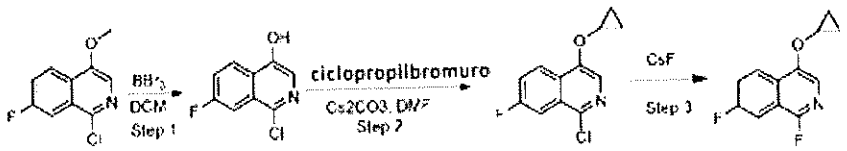


Ad una soluzione di 1-cloro-7-fluoro-4-metossiisochinolina (3,7 g, 17,48 mmol) in DMSO è stato aggiunto fluoruro di cesio (10,26 g, 69,9 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (1,7 g, 49%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,20-8,18 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,04 (s, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm 109,65 (1F), -78,53 (1F); MS: MS m/z 196,1 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1,7-difluoro-4-ciclopropossiisochinolina



Schema: Preparazione di 1,7-difluoro-4-ciclopropossiisochinolina



Passaggio 1: preparazione di 1-cloro-7-fluoro-4-idrossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-7-fluoro-4-metossiisochinolina (0,75 g, 3,54 mmol) in DCM (10 ml) è stato aggiunto BBr_3 (6,22 g, 24,81 mmol) a 0°C goccia a goccia. La massa di reazione è stata fatta rifluire per 5 h. Il residuo è stato raffreddato e spento con metanolo. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con acqua a dare il composto grezzo (0,65 g, 93%) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,36-8,33 (m, 1H), 7,89-7,86 (d, J=12 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (t, J=10 Hz, 1H); MS: MS m/z 198,0 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 1-cloro-7-fluoro-4-ciclopropossiisochinolina

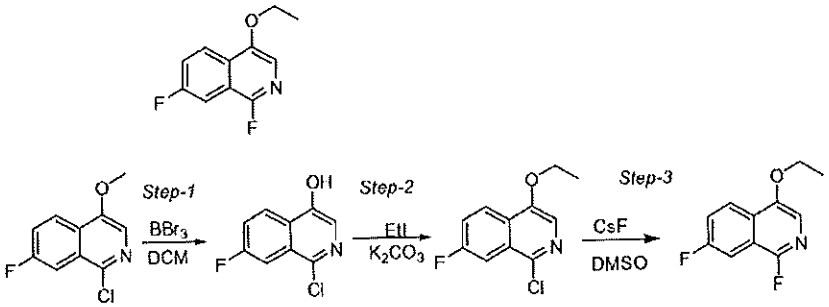
Ad una soluzione di 1-cloro-7-fluoroisochinolin-4-olo (1 g, 5,06 mmol) in DMF (5 ml) è stato aggiunto Cs_2CO_3 (4,95 g, 15,18 mmol) cui è seguito ciclopropilbromuro (1,2 ml, 15,18 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (0,24 g, 20%) come solido giallo.

Passaggio 3: preparazione di 1,7-difluoro-4-ciclopropossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-7-fluoro-4-ciclopropossiisochinolina (0,24 g, 1,01 mmol) in DMSO (2 ml) è stato aggiunto fluoruro di cesio (0,38 g 2,52 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (0,15 g 67%) come solido bianco.

Schema: Preparazione di 1-fluoro-4-etossi-7-fluoroisochinolina

Sintesi di 1-fluoro-4-etossi-7-fluoroisochinolina:



Passaggio 1: preparazione di 1-cloro-7-fluoro-4-idrossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-7-fluoro-4-metossiisochinolina (0,75 g, 3,54 mmol) in DCM (10 ml) è stato aggiunto BBr_3 (6,22 g, 24,81 mmol) a 0°C goccia a goccia. La massa di reazione è stata fatta rifluire per 5 h. Il residuo è stato raffreddato e spento con metanolo. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con acqua a dare il composto grezzo (0,65 g, 93%) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,36-8,33 (m, 1H), 7,89-7,86 (d, J=12 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (t, J=10 Hz, 1H); MS: MS m/z 198,0 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 1-cloro-7-fluoro-4-etossiisochinolina

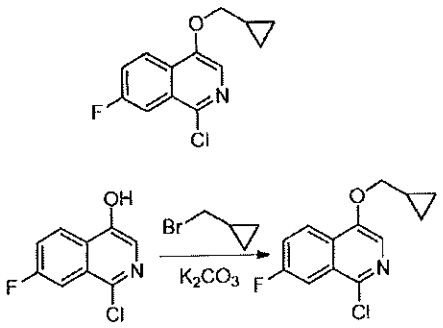
Ad una soluzione di 1-cloro-7-fluoroisochinolin-4-olo (0,5 g, 2,53 mmol) in acetonitrile (10 ml) è stato aggiunto K_2CO_3 (700 mg, 5,06 mmol) cui è seguito ioduro di etile (475 mg, 3,04 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare 1-cloro-7-fluoro-4-etossiisochinolina (400 mg 70%) come solido biancastro.

Passaggio 3: preparazione di 1,7-difluoro-4-etossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-4-etossiisochinolina (0,2 g, 0,88 mmol) in DMSO (2 ml) è stato aggiunto fluoruro di cesio (0,37 g, 2,21 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (120 mg, 65%) come solido bianco. MS: MS m/z (M^++1).

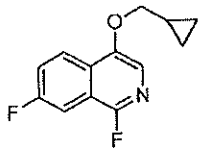
Schema: Preparazione di 1-cloro-7-fluoro-4-ciclopropilmetossiisochinolina

Sintesi di 1-cloro-7-fluoro-4-ciclopropilmetossiisochinolina:



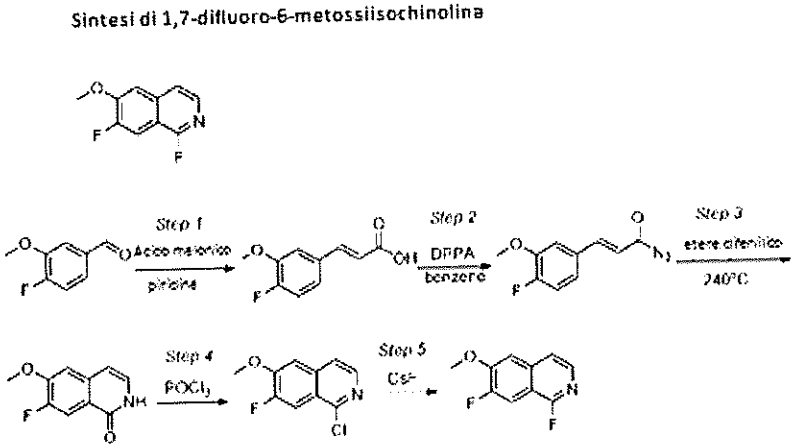
Ad una soluzione di 1-cloro-7-fluoro-4-idrossiisochinolina (1,0 g, 5,06 mmol) in acetonitrile (10 ml) è stato aggiunto K_2CO_3 (2 g, 15,18 mmol) cui è seguito ciclopropilmetilbromuro (1,36 g, 10,12 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata scaldata a 50°C per 2 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare 1-cloro-4-etossiisochinolina (0,7 g, 55%) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,38-8,34 (q, J=8 Hz, 1H), 7,89-7,86 (d, J=12 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (t, J=10 Hz, 1H), 4,11-4,09 (d, J=8 Hz, 2H), 1,43-1,37 (m, 1H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,46-0,39 (m, 2H); MS: MS m/z 252,0 (M^++1).

Preparazione di 1,7-difluoro-4-ciclopropilmetossiisochinolina



Ad una soluzione di 1-cloro-4-(ciclopropilmetossi)-7-fluoroisochinolina (0,7 g, 2,78 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto fluoruro di cesio (1,0 g, 6,95 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (0,43 g, 65%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,35-8,33 (m, 1H), 7,77-7,74 (d, J=12 Hz, 1H) 7,73 (t, J=8 Hz, 1H), 7,52-7,51 (d, J=4 Hz, 1H), 4,10-4,08 (d, J=8 Hz, 2H), 1,42-1,40 (m, 1H), 0,74-0,69 (m, 2H), 0,49-0,46 (m, 2H); MS: MS m/z 237,0 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1,7-difluoro-6-metossiisochinolina



Passaggio 1: preparazione di acido (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)acrilico

Ad una soluzione di 4-fluoro-3-metossibenzaldeide (30 g, 195 mmol) in piridina (134 ml) e piperidina (4,12 ml) è stato aggiunto acido malonico (30,4 g, 292 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata fatta rifluire per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato acidificato con una soluzione di HCl 1,5N. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (37 g, 97%) come solido bianco. Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,37 (s, 1H), 7,59-7,55 (d, J=16 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,59-6,55 (d, J=16 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); MS: MS m/z 195,0 (M^+-1).

Passaggio 2: preparazione di (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)acriloilazide

Ad una soluzione di acido (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)acrilico (5 g, 25,5 mmol) in benzene (30 ml) è stata aggiunta trietilammina (5,16 g, 51 mmol) cui è seguito DPPA (7,01 g, 25,5 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con diclorometano. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare un composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia convenzionale su colonna (gel di silice, 60-120 mesh) utilizzando acetato di etile al 10% in etere di petrolio come fase mobile a dare il composto desiderato come solido bianco (4 g, 71%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,70-7,66 (d, J=16 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 3H), 6,35-6,31 (d, J=16 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Passaggio 3: preparazione di 7-fluoro-6-metossiisochinolin-1(2H)-one

Ad etere difenilico caldo (125°C) (20 ml) è stata aggiunta (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)acriloilazide (4 g, 18,08 mmol) a porzioni. La reazione è stata scaldata a 250°C per 4 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con etere di petrolio. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (3,1 g, 89%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 194,1 (M^++1).

Passaggio 4: preparazione di 1-cloro-7-fluoro-6-metossiisochinolina

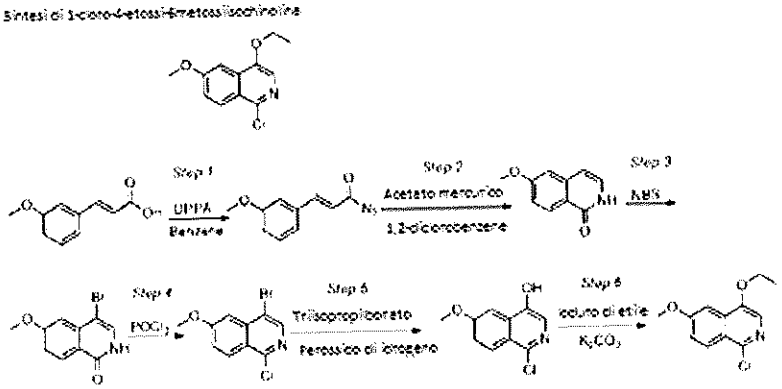
Una soluzione di 7-fluoro-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (3,1 g, 16,05 mmol) in $POCl_3$ (25 ml) è stata fatta rifluire per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La

soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (1,9 g, 55%) come solido biancastro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,22-8,20 (d, J=8 Hz, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,49-7,48 (m, 1H), 7,18-7,16 (d, J=8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); MS: MS m/z 211,7 (M^++1).

Passaggio 5: preparazione di 1,7-difluoro-6-metossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-7-fluoro-6-metossiisochinolina (1,5 g, 7,09 mmol) in DMSO è stato aggiunto fluoruro di cesio (2,15 g, 14,18 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (950 mg, 68%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,0-7,98 (m, 1H), 7,77-7,74 (d, J=12 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 4,04 (s, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm -129,05 (1F), -71,98 (1F); MS: MS m/z 196,1 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1-cloro-4-etossi-6-metossiisochinolina



Passaggio 1: preparazione di (E)-3-(3-metossifenil)acriloilazide

Ad una soluzione di acido (E)-3-(3-metossifenil)acrilico (15 g, 84 mmol) in benzene (100 ml) è stata aggiunta trietilammina (11,73 ml, 84 mmol) cui è seguito DPPA (23,17 g, 84 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con diclorometano. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare un composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia convenzionale su colonna (gel di silice, 60-120 mesh) utilizzando acetato di etile al 10% in etere di petrolio come fase mobile a dare il composto desiderato come solido bianco (15 g, 88%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,75-7,70 (d, J=20 Hz, 1H), 7,36-6,97 (m, 4H), 6,45-6,40 (d, J=20 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

Passaggio 2: preparazione di 6-metossiisochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di (E)-3-(3-metossifenil)acriloilazide (2,0 g, 9,84 mmol) in 1,2-diclorobenzene (10 ml) è stato aggiunto acetato mercurico (0,031 g, 0,098 mmol). La reazione è stata scaldata a 120°C ed agitata per 5 minuti a questa temperatura e quindi è stata scaldata a 180°C per 1 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con etere di petrolio. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (1,2 g, 69,6%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,03 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, J=8 Hz, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 6,48-6,46 (d, J=8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H); MS: MS m/z 176,1 (M^++1).

Passaggio 3: preparazione di 4-bromo-6-metossiisochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di 6-metossiisochinolin-1(2H)-one (2,5 g, 14,27 mmol) in acetonitrile (10 ml) è stata aggiunta NBS (2,54 g, 14,27 mmol) a temperatura ambiente in atmosfera di argon. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 2 h. Il solido precipitato è stato filtrato a dare il composto grezzo (2 g, 55,2%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,41 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, J=8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 3,93 (s, 3H); MS: MS m/z 256,06 (M^++2).

Passaggio 4: preparazione di 4-bromo-1-cloro-6-metossiisochinolina

Una soluzione di 4-bromo-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (1,5 g, 5,90 mmol) in $POCl_3$ (15 ml) è stata fatta rifluire per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (1,1 g, 65%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,27-8,24 (d, J=12 Hz, 1H), 7,56-7,53 (d, J=12 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,02 (s, 3H); MS: MS m/z 273,99 (M^++1).

Passaggio 5: preparazione di 1-cloro-6-metossiisochinolin-4-olo

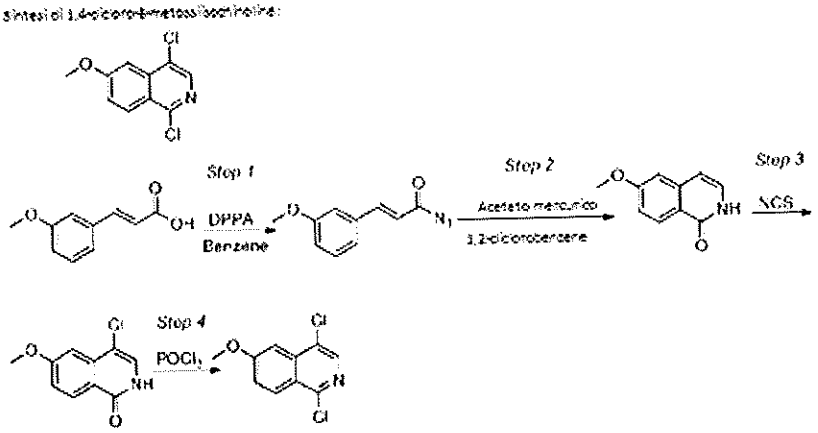
Ad una soluzione di 4-bromo-1-cloro-6-metossiisochinolina (0,25 g, 0,917 mmol) in THF (30 ml) è stato aggiunto n-butillitio (1,147 ml, 1,835 mmol) a -78°C in atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti e triisopropilborato (0,426 ml, 1,835 mmol) è stato aggiunto ed agitato per altri 30 minuti. A questo è stato aggiunto perossido di idrogeno (0,273 ml, 8,90 mmol) (soluzione al 30% 1,5M) cui è seguita l'aggiunta di idrossido di sodio (0,917 ml, 0,917 mmol). La miscela risultante è stata agitata per un'altra ora a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata raffreddata a -40°C ed è stata aggiunta una soluzione di solfito di sodio in acqua (1,156 g, 9,17 mmol). L'impasto risultante è stato neutralizzato con una soluzione di HCl 6N ed estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,13 g, 67,6%) come solido. MS: MS m/z 210,06 (M^++1).

Passaggio 6: preparazione di 1-cloro-4-etossi-6-metossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-6-metossiisochinolin-4-olo (0,05 g, 0,239 mmol) in acetonitrile (5 ml) è stato aggiunto carbonato di potassio (0,099 g, 0,716 mmol) cui è seguito iodoetano (0,039 ml, 0,477 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con diclorometano. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare un composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato

mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,015 g, 25,1%) come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,14-8,12 (d, J=8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 4,34-4,27 (q, J=8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,48 (t, J=10 Hz, 3H).

Schema: Preparazione di 1,4-dicloro-6-metossiisochinolina



Passaggio 1: preparazione di (E)-3-(3-metossifenil)acriloilazide

Ad una soluzione di acido (E)-3-(3-metossifenil)acrilico (15 g, 84 mmol) in benzene (100 ml) è stata aggiunta trietilammina (11,73 ml, 84 mmol) cui è seguita DPPA (23,17 g, 84 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua cui è seguita un'estrazione con diclorometano. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare un composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia convenzionale su colonna (gel di silice, 60-120 mesh) utilizzando acetato di etile al 10% in etere di petrolio come fase mobile a dare il composto desiderato come solido bianco (15 g, 88%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,75-7,70 (d, J=20 Hz, 1H), 7,36-6,97 (m, 4H), 6,45-6,40 (d, J=20 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

Passaggio 2: preparazione di 6-metossiisochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di (E)-3-(3-metossifenil)acriloilazide (2,0 g, 9,84 mmol) in 1,2-diclorobenzene (10 ml) è stato aggiunto acetato mercurico (0,031 g, 0,098 mmol). La reazione è stata scaldata a 120°C ed agitata per 5 minuti a questa temperatura e quindi è stata scaldata a 180°C per 1 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con etere di petrolio. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (1,2 g, 69,6%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,03 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, J=8 Hz, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 6,48-6,46 (d, J=8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H); MS: MS m/z 176,1 (M^++1).

Passaggio 3: preparazione di 4-cloro-6-metossiisochinolin-1(2H)-one

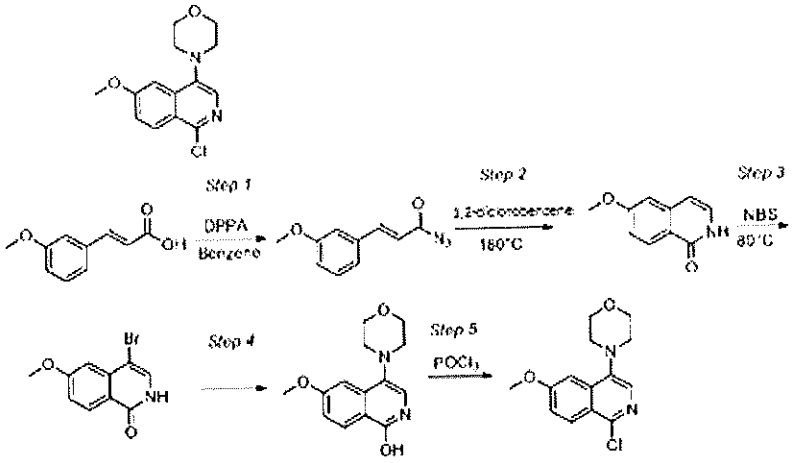
Ad una soluzione di 6-metossiisochinolin-1(2H)-one (2,5 g, 14,27 mmol) in acetonitrile (10 ml) è stata aggiunta NCS (2,54 g, 14,27 mmol) a 80°C per una notte. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed il solido precipitato è stato filtrato a dare il composto grezzo (2 g, 55,2%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,41 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, J=8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 3,93 (s, 3H); MS: MS m/z 210,02 (M^++1).

Passaggio 4: preparazione di 1,4-dicloro-6-metossiisochinolina

Una soluzione di 4-cloro-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (1,5 g, 5,90 mmol) in $POCl_3$ (15 ml) è stata fatta rifluire per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (1,1 g, 65,0%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,27-8,24 (d, J=12 Hz, 1H), 7,56-7,53 (d, J=12 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,02 (s, 3H); MS: MS m/z 230,03 (M^++2).

Schema: Preparazione di 4-(1-cloro-6-metossiisochinolin-4-il)morfolina e di 4-(1-cloro-6-metossiisochinolin-4-il)-2,6-dimetilmorfolina

Sintesi di 4-(1-cloro-6-metossiisochinolin-4-il)morfolina:



Passaggio 1: preparazione di (E)-3-(3-metossifenil)acriloilazide

Ad una soluzione di acido (E)-3-(3-metossifenil)acrilico (15 g, 84 mmol) in benzene (100 ml) è stata aggiunta trietilammina (11,73 ml, 84 mmol) cui è seguita DPPA (23,17 g, 84 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con diclorometano. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare un composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia convenzionale su colonna (gel di silice, 60-120 mesh) utilizzando acetato di etile al 10% in etere di petrolio come fase mobile a dare il composto desiderato come solido bianco (15 g, 88%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,75-7,70 (d, J=20 Hz, 1H), 7,36-6,97 (m, 4H), 6,45-6,40 (d, J=20 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

Passaggio 2: preparazione di 6-metossiisochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di (E)-3-(3-metossifenil)acriloilazide (2,0 g, 9,84 mmol) in 1,2-diclorobenzene (10 ml) è stato aggiunto acetato mercurico (0,031 g, 0,098 mmol). La reazione è stata scaldata a 120°C ed agitata per 5 minuti a questa

temperatura e quindi è stata scaldata a 180°C per 1 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con etere di petrolio. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (1,2 g, 69,6%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,03 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, J=8 Hz, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 6,48-6,46 (d, J=8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H); MS: MS m/z 176,1 (M^++1).

Passaggio 3: preparazione di 4-bromo-6-metossiisochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di 6-metossiisochinolin-1(2H)-one (2,5 g, 14,27 mmol) in acetonitrile (10 ml) è stata aggiunta NBS (2,54 g, 14,27 mmol) a temperatura ambiente in atmosfera di argon. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 2 h. Il solido precipitato è stato filtrato a dare il composto grezzo (2 g, 55,2%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,41 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, J=8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 3,93 (s, 3H); MS: MS m/z 256,06 (M^++2).

Passaggio 4: preparazione di 6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-olo

Ad una soluzione di 4-bromo-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (0,5 g, 1,968 mmol) e morfolina (0,429 g, 4,92 mmol) in etilenglicole (2,5 ml) è stata aggiunta DIPEA (1,031 ml, 5,90 mmol). La reazione è stata irradiata in un microonde a 145°C per 1,5 h. La miscela di reazione è stata adsorbita su silice, è stata purificata mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 30% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,29 g, 53,8%) come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 10,98 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,24-7,11 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,56-3,55 (m, 4H), 2,52-2,51 (m, 4H); MS: MS m/z 261 (M^++1).

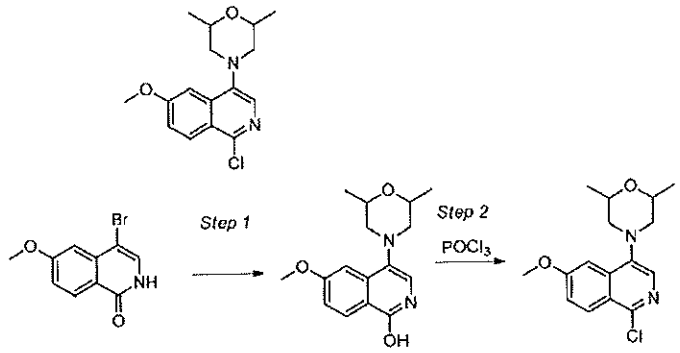
Passaggio 5: preparazione di 4-(1-cloro-6-metossiisochinolin-4-il)morfolina

Una soluzione di 6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-olo (0,33 g, 1,268 mmol) in $POCl_3$ (5 ml) è stata fatta rifluire per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,065 g, 18%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,18-

8,16 (d, J=8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,88-3,86 (m, 4H), 3,09-3,07 (m, 4H); MS: MS m/z 279,1 (M^++1).

Schema: Preparazione di 4-(1-cloro-6-metossiisochinolin-4-il)-2,6-dimetilmorfolina

Sintesi di 4-(1-cloro-6-metossiisochinolin-4-il)-2,6-dimetilmorfolina:



Passaggio 1: preparazione di 4-(2,6-dimetilmorfolino)-6-metossiisochinolin-1(2H)-one

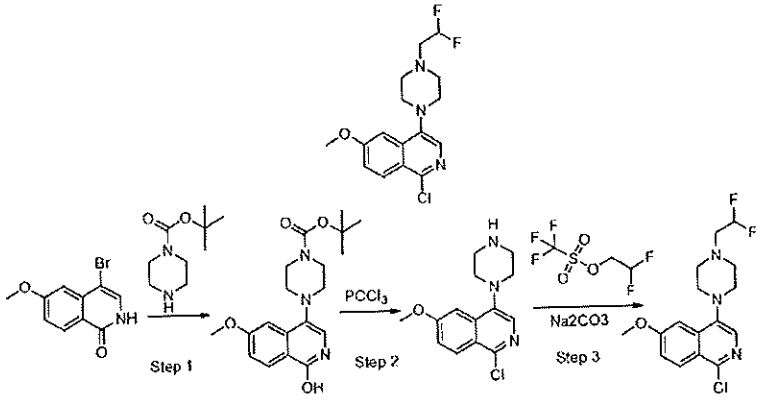
Ad una soluzione di 4-bromo-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (0,2 g, 0,787 mmol) e (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina (0,181 g, 1,574 mmol) in etilenglicole (2,5 ml) è stata aggiunta DIPEA (0,412 ml, 2,361 mmol). La reazione è stata irradiata in microonde a 145°C per 1,5 h. La miscela di reazione è stata adsorbita su silice è stata purificata mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 30% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,11 g, 48,5%) come solido. MS: MS m/z 289,18 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 4-(1-cloro-6-metossiisochinolin-4-il)-2,6-dimetilmorfolina

Una soluzione di 4-((2S, 6R)-2, 6-dimetilmorfolino)-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (0,15 g, 0,520 mmol) in $POCl_3$ (5 ml) è stata fatta rifluire per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,085 g, 49%) come olio. MS: MS m/z 307,17 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1-cloro-4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)isoproprossifenil)-6-metossiisochinolina e 1-cloro-6-metossi-4-(4-metilpiperazin-1-il)isochinolina:

Sintesi di 1-cloro-4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)isoproprossifenil)-6-metossiisochinolina



Passaggio 1: preparazione di tert-butil 4-(1-idrossi-6-metossiisochinolin-4-il)piperazin-1-carbossilato

Ad una soluzione di 4-bromo-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (0,5 g, 1,968 mmol) e tert-butil piperizin-1-carbossilato (0,916 g, 4,92 mmol) in etilenglicole (5 ml) è stata aggiunta DIPEA (1,0,31 ml, 5,90 mmol) ed è stato scaldato a 145°C per una notte in una provetta sigillata. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare un composto grezzo (0,3 g, 29,4%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 260,20 (M^++1). Passaggio 2: preparazione di 1-cloro-6-metossi-4-(piperazin-1-il)isochinolina

Una soluzione di tert-butil 4-(1-idrossi-6-metossiisochinolin-4-il)piperazin-1-carbossilato (0,3 g, 1,157 mmol) in $POCl_3$ (5 ml) è stata fatta rifluire per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile

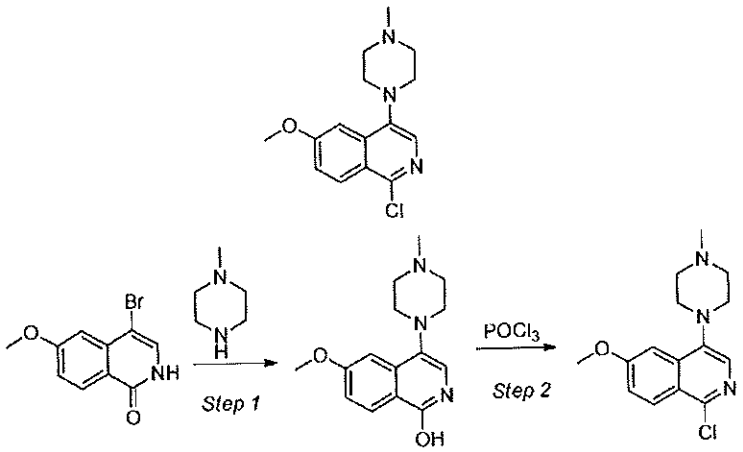
al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,2 g, 37,3%) come composto gommoso. MS: MS m/z 278,56 (M^++1).

Passaggio 3: preparazione di 1-cloro-4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-6-metossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-6-metossi-4-(piperazin-1-il)isochinolina (0,2 g, 0,720 mmol) in DMF (5 ml) è stato aggiunto 2,2-difluoroetil-trifluorometansolfonato (0,154 g, 0,720 mmol) cui è seguito carbonato di sodio (0,114 g, 1,080 mmol). La massa di reazione è stata agitata fino a che giudicata completa. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,04 g, 15,93%) come semisolido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,18-8,15 (d, J=12 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45-7,42 (d, J=12 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,36-5,76 (tf, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 2,84 (m, 4H); ^{19}F-NMR: δ ppm -118,59 (1F); MS: MS m/z 342,19 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1-cloro-6-metossi-4-(4-metilpiperazin-1-il)isochinolina:

Sintesi di 1-cloro-6-metossi-4-(4-metilpiperazin-1-il)isochinolina:



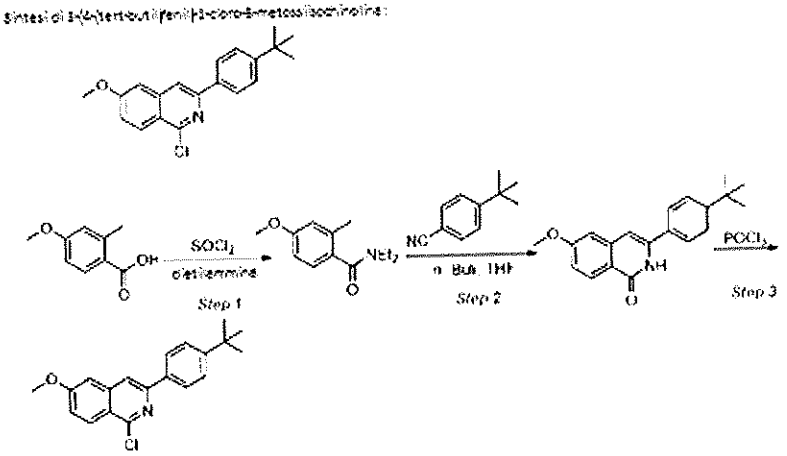
Passaggio 1: preparazione di 6-metossi-4-(4-metilpiperazin-1-il)isochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di 4-bromo-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (0,25 g, 0,984 mmol) e 1-metilpiperazina (0,197 g, 1,968 mmol) in etilenglicole (2 ml) è stata aggiunta DIPEA (0,516 ml, 2,95 mmol). La reazione è stata irradiata in microonde a 140°C per 1 h. La miscela di reazione è stata adsorbita su silice, è stata purificata mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 30% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,16 g, 53,5%) come solido. MS: MS m/z 274,18 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 1-cloro-6-metossi-4-(4-metilpiperazin-1-il)isochinolina

Una soluzione di 6-metossi-4-(4-metilpiperazin-1-il)isochinolin-1(2H)-one (0,16 g, 0,585 mmol) in $POCl_3$ (5 ml) è stata fatta rifluire per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (MeOH al 10% in $CHCl_3$) a dare il composto desiderato (0,05 g, 27,8%) come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,18-8,15 (d, J=12 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45-7,42 (d, J=12 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,09 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,31 (s, 3H); MS: MS m/z 292,15 (M^++1).

Schema: Preparazione di 3-(4-(tert-butil)fenil)-1-cloro-6-metossiisochinolina



Passaggio 1: preparazione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide

Acido 4-metossi-2-metilbenzoico (3,0 g, 18,05 mmol) è stato ripreso in cloruro di tionile (20 ml) e fatto rifluire per 1 h a 80°C. La miscela di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta. In atmosfera di azoto il prodotto grezzo è stato spento con dietilammina (1,870 ml, 18,05 mmol) lentamente in condizioni di raffreddamento. La miscela di reazione è stata disciolta in acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (2,3 g, 54,7%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7,06-7,04 (d, J=8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,78-6,76 (d, J=8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43 (s largo, 2H), 3,06-3,05 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,14 (d, J=8 Hz, 3H), 0,95 (d, J=8 Hz, 3H).

Passaggio 2: preparazione di 3-(4-(tert-butil)fenil)-6-metossiisochinolin-1(2H)-one

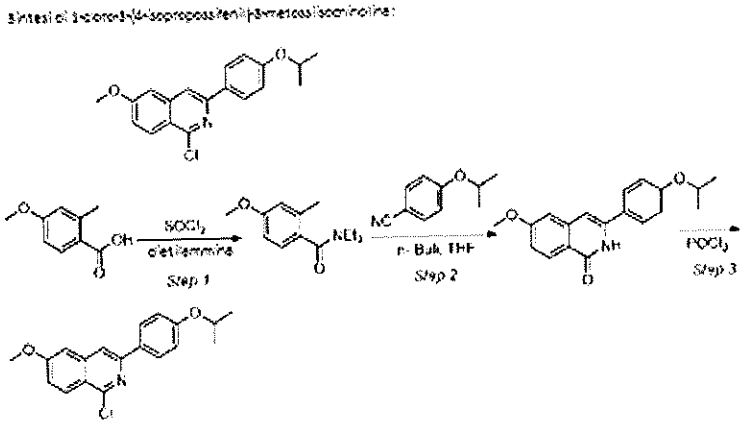
Ad una soluzione mantenuta in agitazione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (1 g, 4,52 mmol) in THF (10 ml) è stato aggiunto n-BuLi (2,82 ml, 4,52 mmol, in esano) a -78°C ed è stato agitato per 1 h. Quindi a questa è stato aggiunto 4-(tert-butil)benzonitrile (0,72 g, 4,52 mmol) alla stessa temperatura e lasciata riscaldare a temperatura ambiente e l'agitazione è continuata per ulteriore 1 h a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata spenta con soluzione

satura di NH_4Cl ed estratta con EtOAc (2 x 100 ml). La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, è stata essiccata su Na_2SO_4, e fatta evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,72 g, 46,7%) come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,26 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, J=8 Hz, 1H), 7,73-7,71 (d, J=8 Hz, 2H), 7,52-7,50 (d, J=8 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,05-7,03 (d, J=8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,32 (s, 9H); MS: MS m/z 308,2 (M^++1).

Passaggio 3: preparazione di 3-(4-(tert-butil)fenil)-1-cloro-6-metossiisochinolina

Una soluzione di 3-(4-(tert-butil)fenil)-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (0,7 g, 2,277 mmol) in $POCl_3$ (7 ml) è stata fatta rifluire per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,21 g, 28,0%) come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, J=8 Hz, 1H), 8,08-8,06 (d, J=8 Hz, 2H), 7,57-7,55 (d, J=8 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,40-7,38 (d, J=8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); MS: MS m/z 362,2 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1-cloro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolina



Passaggio 1: preparazione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide

Acido 4-metossi-2-metilbenzoico (3,0 g, 18,05 mmol) è stato ripreso in cloruro di tionile (20 ml) e fatto rifluire per 1 h a 80°C. La miscela di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta. In atmosfera di azoto il prodotto grezzo è stato spento con dietilammina (1,870 ml, 18,05 mmol) lentamente in condizione di raffreddamento. La miscela di reazione è stata disciolta in acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (2,3 g, 54,7%) come olio. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7,06-7,04 (d, J=8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,78-6,76 (d, J=8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43 (s largo, 2H), 3,06-3,05 (m, 2H),2,16 (s, 3H), 1,14 (d, J=8 Hz, 3H), 0,95 (d, J=8 Hz, 3H).

Passaggio 2: preparazione di 3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1(2H)-one

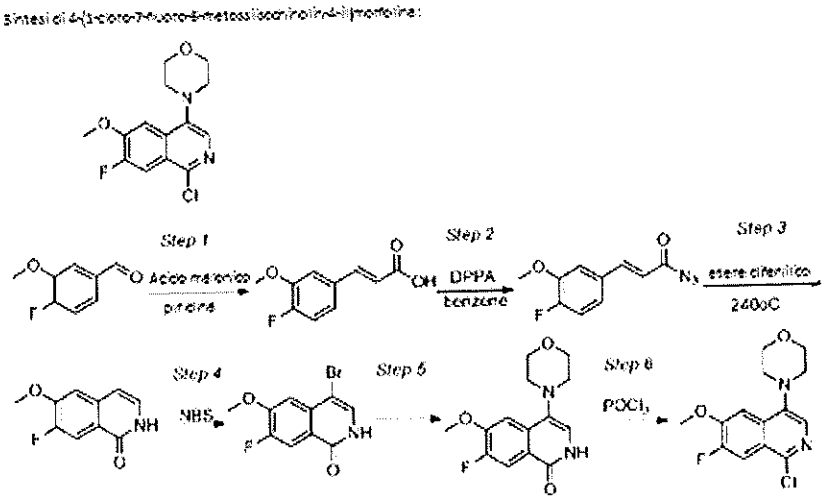
Ad una soluzione mantenuta in agitazione di N,N-dietil-4-metossi-2-metilbenzammide (3,5 g, 15,82 mmol) in THF (35 ml) è stato aggiunto n-BuLi (2,82 ml, 4,52 mmol, in esano) a -78°C ed è stato agitato per 1 h. 4-Isopropossibenzonitrile (2,55 g, 15,82 mmol) è stato aggiunto alla stessa temperatura e lasciato riscaldare a temperatura ambiente e l'agitazione è continuata per ulteriore 1 h a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata spenta con

una soluzione acquosa satura di NH_4Cl ed estratta con EtOAc (2 x 100 ml). La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura quindi essiccata su Na_2SO_4 e fatta evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (3,5 g, 71,5%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,21 (s, 1H), 8,09-8,07 (d, J=8 Hz, 1H), 7,71-7,69 (d, J=8 Hz, 2H), 7,14 (d, J=8 Hz, 1H), 7,03-7,01 (d, J=8 Hz, 3H), 6,76 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); MS: MS m/z 310,7 (M^++1).

Passaggio 3: preparazione di 1-cloro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolina

Una soluzione di 3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (3,5 g, 11,31 mmol) in $POCl_3$ (11 ml) è stata fatta rifluire per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (2,5 g, 67,4%) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,06-8,04 (d, J=8 Hz, 1H), 8,03-8,01 (d, J=8 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,22-7,20 (d, J=8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,99-6,97 (d, J=8 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,38 (m, 6H).

Schema: Preparazione di 4-(1-cloro-7-fluoro-6-metossiisochinolin-4-il)morfolina



Passaggio 1: preparazione di acido (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)acrilico

Ad una soluzione di 4-fluoro-3-metossibenzaldeide (30 g, 195 mmol) in piridina (134 ml) e piperidina (4,12 ml) è stato aggiunto acido malonico (30,4 g, 292 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata fatta rifluire per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato acidificato con una soluzione di HCl 1,5N. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (37 g, 97%) come solido bianco. Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,37 (s, 1H), 7,59-7,55 (d, J=16 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,59-6,55 (d, J=16 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); MS: MS m/z 195,0 (M^+-1).

Passaggio 2: preparazione di (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)acriloilazide

Ad una soluzione di acido (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)acrilico (25 g, 127 mmol) in benzene (250 ml) è stata aggiunta trietilammina (35,5 ml, 255 mmol) cui è seguita DPPA (35,1 g, 127 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il

residuo è stato diluito con acqua ed estratto con diclorometano. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare un composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia convenzionale su colonna (gel di silice, 60-120 mesh) utilizzando acetato di etile al 10% in etere di petrolio come fase mobile a dare il composto desiderato come solido bianco (15 g, 88%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,70-7,66 (d, J=16 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 3H), 6,35-6,31 (d, J=16 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Passaggio 3: preparazione di 7-fluoro-6-metossiisochinolin-1(2H)-one

Ad etere difenilico caldo (125°C) (20 ml) è stata aggiunta (E)-3-(4-fluoro-3-metossifenil)acriloilazide (4 g, 18,08 mmol) a porzioni. La reazione è stata scaldata a 250°C per 4 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con etere di petrolio. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (3,1 g, 89%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 194,1 (M^++1).

Passaggio 4: preparazione di 4-bromo-7-fluoro-6-metossiisochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di 7-fluoro-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (1,5 g, 7,7 mmol) in acetonitrile (3 ml) è stata aggiunta NBS (1,382 g, 7,7 mmol) a temperatura ambiente in atmosfera di argon. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 2 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed il precipitato solido è stato filtrato a dare il composto grezzo (1,25 g, 59,2%). Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,59 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J=8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29-7,27 (d, J=8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H); MS: MS m/z 272,03 (M^++2).

Passaggio 5: preparazione di 7-fluoro-6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di 4-bromo-7-fluoro-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (0,5 g, 1,838 mmol) e morfolina (0,4 g, 4,59 mmol) in etilenglicole (2,5 ml) è stata aggiunta DIPEA (1,031 ml, 5,90 mmol). La reazione è stata irradiata in microonde a 145°C per 1,5 h. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con HCl 1N, cui è seguito il lavaggio con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare

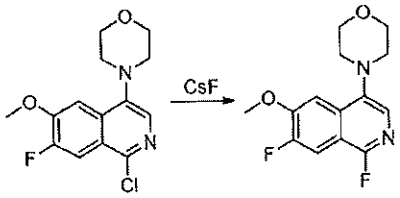
il composto grezzo. Il composto grezzo (0,25 g, 31,8%) è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 279,22 (M^++1).

Passaggio 6: preparazione di 4-(1-cloro-7-fluoro-6-metossiisochinolin-4-il)morfolina

Una soluzione di 7-fluoro-6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1(2H)-one (0,25 g, 0,898 mmol) in $POCl_3$ (5 ml) è stata fatta rifluire per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 30% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (0,13 g, 46,8%) come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7,98-7,95 (m, 2H), 7,56-7,54 (d, J=8 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,89-3,86 (m, 4H), 3,11-3,09 (m, 4H); MS: MS m/z 297,07 (M^++1).

Schema: Preparazione di 4-(1,7-difluoro-6-metossiisochinolin-4-il)morfolina:

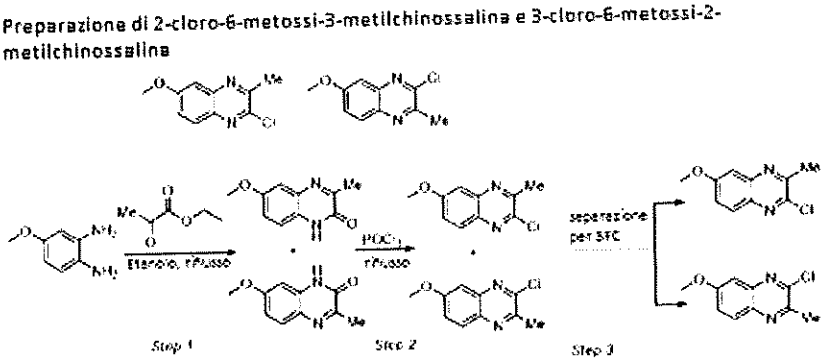
Sintesi di 4-(1,7-difluoro-6-metossiisochinolin-4-il)morfolina:



Ad una soluzione di 4-(1-cloro-7-fluoro-6-metossiisochinolin-4-il)morfolina (0,12 g, 0,404 mmol) in DMSO (2 ml) è stato aggiunto fluoruro di cesio (0,245 g, 1,618 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (0,06 g, 51,9%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7,94-7,91 (d, J=12 Hz, 1H), 7,73

(s, 1H), 7,56-7,53 (d, J=12 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,88-3,86 (m, 4H), 3,08-3,06 (m, 4H); ^{19}F-NMR: δ ppm -130,03 (1F), -76,45 (1F); MS: MS m/z 281,10 (M^++1).

Schema: Preparazione di 2-cloro-6-metossi-3-metilchinossalina e 3-cloro-6-metossi-2-metilchinossalina



Passaggio 1: preparazione di 6-metossi-3-metilchinossalin-2(1H)-one e 7-metossi-3-metilchinossalin-2(1H)-one

Ad una soluzione di 4-metossibenzen-1,2-diammina (1 g, 7,24 mmol) in etanolo (10 ml) è stato aggiunto etil 2-ossopropanoato (0,84 g, 7,24 mmol)). La massa di reazione è stata scaldata a riflusso per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acetato di etile e quindi fatto evaporare a secchezza a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato lavato con etere di petrolio a dare il prodotto (1,20 g, 6,31 mmol, resa dell'87%) come miscela di regioisomeri (solido nero). Questo composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza separazione degli isomeri. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12,20 (s largo, 2H), 7,61-7,59 (d, J=8 Hz, 1H), 7,22-7,20 (d, J=8 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,12 (d, J=8 Hz, 1H), 6,88-6,86 (d, J=8 Hz, 1H), 6,74-6,72 (d, J=8 Hz, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,50 (m, 3H), 2,37 (m, 3H); MS: MS m/z 191,10 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 2-cloro-6-metossi-3-metilchinossalina e 3-cloro-6-metossi-2-metilchinossalina

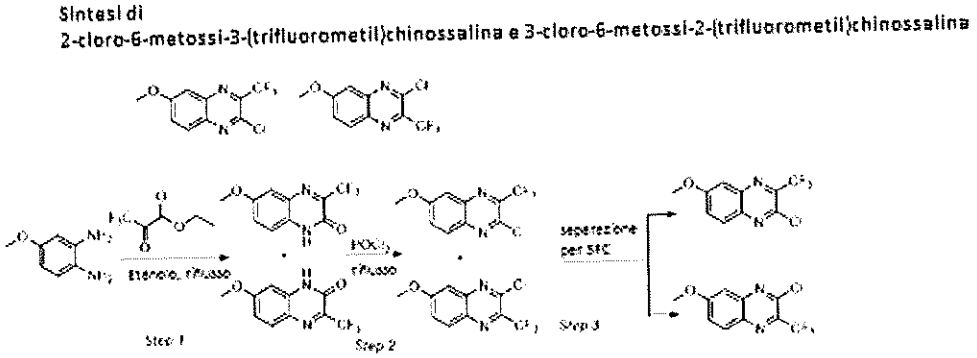
Una soluzione di 6-metossi-3-metilchinossalin-2(1H)-one e 7-metossi-3-metilchinossalin-2(1H)-one (1,2 g, 6,31 mmol) in $POCl_3$ (10 ml) è stata fatta rifluire per 3 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con

acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare i regioisomeri come miscela. La miscela di regioisomeri è stata separata mediante purificazione per SFC a dare 2-cloro-6-metossi-3-metilchinossalina (0,51 g, 38,7%) e 3-cloro-6-metossi-2-metilchinossalina (isomero richiesto) (0,48 g, 36,5%) come solidi color biancastro.

2-Cloro-6-metossi-3-metilchinossalina: ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7,92-7,90 (d, J=8 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,31 (s, 3H); MS: MS m/z 209,14 (M^++1).

3-Cloro-6-metossi-2-metilchinossalina: ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7,97-7,95 (d, J=8 Hz, 1H), 7,51-49 (d, J=8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,72 (s, 3H); MS: MS m/z 209,14 (M^++1).

Schema: Preparazione di 2-cloro-6-metossi-3-(trifluorometil)chinossalina e 3-cloro-6-metossi-2-(trifluorometil)chinossalina



Passaggio 1: preparazione di 6-metossi-3-(trifluorometil)chinossalin-2(1H)-one e 7-metossi-3-(trifluorometil)chinossalin-2(1H)-one

Ad una soluzione di 4-metossibenzen-1,2-diammina (1 g, 7,24 mmol) in etanolo (10 ml) è stato aggiunto etil 3,3,3-trifluoro-2-ossopropanoato (1,23 g, 7,24 mmol)). La massa di reazione è stata scaldata a riflusso per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acetato di etile e quindi fatto evaporare

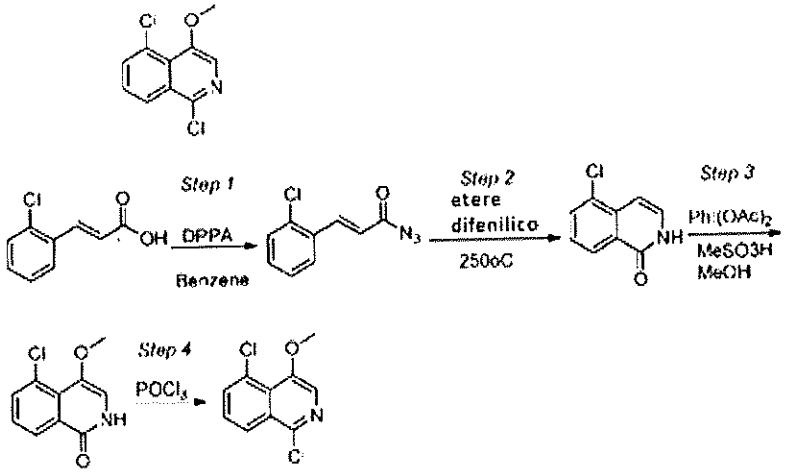
a secchezza a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato lavato con etere di petrolio a dare il prodotto (1,55 g, resa dell'88%) come miscela di regioisomeri (solido nero). Questo composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza separazione degli isomeri. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12,92 (s largo, 2H), 7,84-7,81 (d, J=12 Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 3,87 (s, 6H), MS: MS m/z 245,15 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 2-cloro-6-metossi-3-(trifluorometil)chinossalina e 3-cloro-6-metossi-2-(trifluorometil)chinossalina

Una soluzione di 6-metossi-3-(trifluorometil)chinossalin-2(1H)-one e 7-metossi-3-(trifluorometil)chinossalin-2(1H)-one (0,90 g, 3,69 mmol) in $POCl_3$ (10 ml) è stata fatta rifluire per 3 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare i regioisomeri come miscela. La miscela di regioisomeri è stata separata mediante purificazione per SFC a dare 2-cloro-6-metossi-3-metilchinossalina (0,51 g, 38,7%) e 3-cloro-6-metossi-2-metilchinossalina (isomero richiesto) (0,48 g, 36,5%) come solidi color biancastro. La miscela di regioisomeri è stata separata mediante purificazione per SFC a dare 2-cloro-6-metossi-3-metilchinossalina (isomero richiesto) (0,31 g, 32%) e 3-cloro-6-metossi-2-metilchinossalina (0,15 g, 15,5%) come solidi color biancastro. 2-Cloro-6-metossi-3-(trifluorometil)chinossalina: ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,10-8,07 (d, J=12 Hz, 1H), 7,75-7,44 (m, 2H), 3,95 (s, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm -65,36 (1F) MS: MS m/z 263,10 (M^++1). 3-Cloro-6-metossi-2-(trifluorometil)chinossalina: ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,11-8,08 (d, J=12 Hz, 1H), 7,78-7,75 (d, J=12 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,00 (s, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm -65,36 (1F) MS: MS m/z 263,09 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1,5-dicloro-4-metossiisochinolina

Sintesi di 1,5-dicloro-4-metossiisochinolina



Passaggio 1: preparazione di (E)-3-(2-clorofenil)acriloilazide

Ad una soluzione di acido (E)-3-(2-clorofenil)acrilico (13 g, 71,2 mmol) in benzene (100 ml) è stata aggiunta trietilammina (14,4 g, 141 mmol) cui è seguita DPPA (19,5 g, 71,2 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con diclorometano. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare un composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia convenzionale su colonna (gel di silice, 60-120 mesh) utilizzando acetato di etile al 10% in etere di petrolio come fase mobile a dare il composto desiderato come solido color giallo chiaro (14 g, 95%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,19-8,15 (d, J=16 Hz, 1H), 7,63-7,61 (d, J=8 Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 6,44-6,40 (d, J=16 Hz, 1H).

Passaggio 2: preparazione di 5-cloroisochinolin-1(2H)-one

Ad etere difenilico caldo (125°C) (10 ml) è stata aggiunta (E)-3-(2-clorofenil)acriloilazide (2 g, 9,63 mmol) a porzioni. La reazione è stata scaldata a 250°C per 2 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con etere di petrolio. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (1,1 g, 63,6%) come solido giallo. Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,29-8,27 (d, J=8 Hz, 1H), 7,84-7,82 (d, J=8 Hz, 1H), 7,49 (t, J=8 Hz, 1H), 7,32-7,30 (d, J=8 Hz, 1H), 6,98-6,96 (d, J=8 Hz, 1H); MS: MS m/z 180,7 (M^++1).

Passaggio 3: preparazione di 5-cloro-4-metossiisochinolin-1-(2H)-one

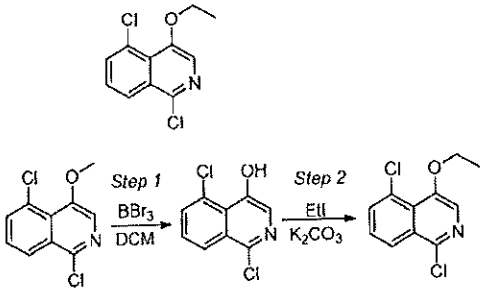
Ad una soluzione di 5-cloroisochinolin-1(2H)-one (3,8 g, 21,2 mmol) in metanolo (70 ml) è stato aggiunto iodosobenzendiacetato (7,5 g, 23,4 mmol) cui è seguito acido metansolfonico (2,45 g, 25,5 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata scaldata a riflusso per 3 h. Il solvente è stato fatto evaporare ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con acqua a dare il composto grezzo (3,9 g, 88%) come solido di colore rosso chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,06-8,03 (d, J=12 Hz, 1H), 7,60-7,57 (d, J=12 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8 Hz, 1H), 7,01-6,99 (s largo, 1H), 3,51 (s, 3H); MS: MS m/z 209,1 (M^++1).

Passaggio 4: preparazione di 1,5-dicloro-4-metossiisochinolina

Una soluzione di 5-cloro-4-metossiisochinolin-1-(2H)-one (6,4 g, 30,5 mmol) in $POCl_3$ (45 ml) è stata fatta rifluire per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con acqua a dare il composto grezzo (4 g, 57,4%) come solido di colore marrone chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,28-8,25 (d, J=12 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79-7,76 (d, J=12 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 4,03 (s, 3H); MS: MS m/z 228,0 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1,5-dicloro-4-etossiisochinolina

Sintesi di 1,5-dicloro-4-etossiisochinolina:



Passaggio 1: preparazione di 1,5-dicloro-4-idrossiisochinolina

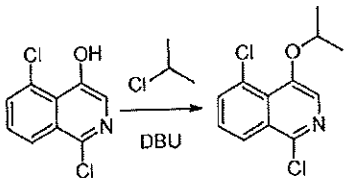
Ad una soluzione di 1,5-dicloro-4-metossiisochinolina (1,2 g, 5,26 mmol) in DCM (15 ml) è stato aggiunto BBr_3 (9,23 g, 34,8 mmol) a 0°C goccia a goccia. La massa di reazione è stata fatta rifluire per 5 h. Il residuo è stato raffreddato e spento con metanolo. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con acqua a dare il composto grezzo (0,7 g, 62,2%) come solido di colore marrone chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,28-8,25 (d, J=12 Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H); MS: MS m/z 214,0 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 1,5-dicloro-4-etossiisochinolina

Ad una soluzione di 1,5-dicloroisochinolin-4-olo (0,5 g, 2,33 mmol) in acetonitrile (15 ml) è stato aggiunto K_2CO_3 (0,96 g, 7,01 mmol) cui è seguito ioduro di etile (0,72 g, 4,67 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare 1,5-dicloro-4-etossiisochinolina (0,3 g, 53%) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,26-8,24 (d, J=8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, J=8 Hz, 1H), 7,55 (t, J=8 Hz, 1H), 4,26-4,21 (m, 2H), 1,57 (t, J=7 Hz, 3H); MS: MS m/z 242,6 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1,5-dicloro-4-isopropossiisochinolina

Sintesi di 1,5-dicloro-4-isopropossiisochinolina:



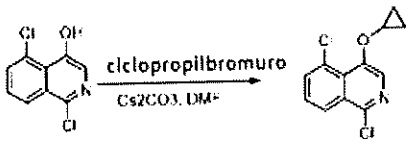
Ad una soluzione di 1,5-dicloroisochinolin-4-olo (0,5 g, 2,33 mmol) in DBU (1,06 g, 7,01 mmol) è stato aggiunto isopropilcloruro (0,27 g, 3,5 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 120°C per 6 h. La massa di reazione è stata spenta con una soluzione di HCl 1,5N ed estratta con acetato di

etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (0,3 g, 50,1%) come solido color giallo chiaro.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 8,26-8,23 (d, J=12 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96-7,94 (d, J=8 Hz, 1H), 7,76 (t, J=8 Hz, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 1,42-1,40 (d, J=8 Hz, 6H); MS: MS m/z 256,7 (M^++1).

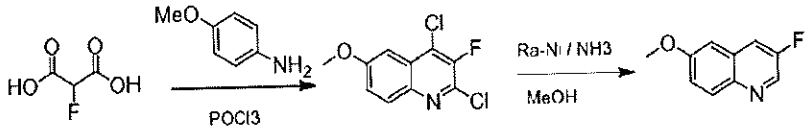
Schema: Preparazione di 1,5-dicloro-4-ciclopropossiisochinolina

Sintesi di 1,5-dicloro-4-ciclopropossiisochinolina:



Ad una soluzione di 1,5-dicloroisochinolin-4-olo (0,5 g, 2,33 mmol) in DBU (1,7 ml, 11,68 mmol) è stato aggiunto ciclopropilbromuro (0,93 ml, 11,68 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 120°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (0,01 g, 2,1%) come solido giallo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,27-8,24 (m, 2H), 7,76-7,74 (d, J=8 Hz, 1H), 7,54 (t, J=8 Hz, 1H), 3,96-3,94 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 4H).

Schema: Sintesi di 3-fluoro-6-metossiisochinolina:



Passaggio: 1 Sintesi di 2,4-dicloro-3-fluoro-6-metossichinolina:

Acido 2-fluoromalonico (0,67 g, 5,49 mmol) è stato combinato con $POCl_3$ (4,5 ml, 48,3 mmol) e scaldato a 80°C per sciogliere tutti i solidi. Una volta che i solidi sono stati disciolti, la reazione è stata raffreddata a 60°C; 4-metossianilina

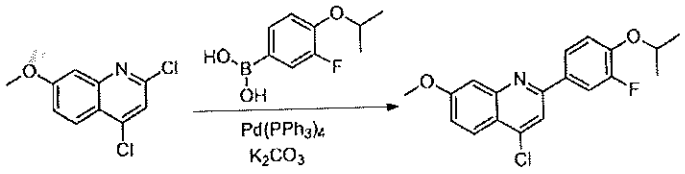
(0,676 g, 5,49 mmol) è stata aggiunta a porzioni con attenzione. Una volta che l'aggiunta è stata completata, la miscela di reazione è stata scaldata lentamente e fatta rifluire a 100-105°C per 2 h.

Le sostanze volatili sono state rimosse sottovuoto e il residuo risultante è stato raffreddato a 0-10°C; è stato aggiunto ghiaccio con attenzione nella miscela di reazione, agitato vigorosamente a dare il solido. NH_4OH viene aggiunto lentamente fino a che il pH non è 9,5, la sospensione gialla risultante agitata per altri 10 min. Filtrati i solidi, lavati con acqua, essiccati i solidi gialli a dare 2,4-dicloro-3-fluoro-6-metossichinolina (0,95 g, 3,86 mmol, 70,3% di resa). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,93 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,40-7,34 (dd, J=9,0 Hz, J=2,9 Hz, 1H), 7,26-7,25 (d, J=2,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), MS: MS m/z 247,0 (M^++1).

Passaggio 2: Sintesi di 3-fluoro-6-metossichinolina

Ad una sospensione di 2,4-dicloro-3-fluoro-6-metossichinolina (0,9 g, 3,66 mmol) in ammoniaca in metanolo (10 ml, 462 mmol) è stato aggiunto con attenzione l'impasto di nichel Raney (5 g, 3,66 mmol) in metanolo (10 ml). La miscela di reazione risultante è stata idrogenata a 150 psi di pressione, agitata a temperatura ambiente per 24 h. Filtrato il catalizzatore, lavato con metanolo, fatto evaporare il filtrato a pressione ridotta a dare una massa grezza, purificata mediante cromatografia su gel di silice eluendo con acetato di etile al 10-50% in etere di petrolio a dare 3-fluoro-6-metossichinolina (0,27 g, 41%) come solido color rosa. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,65 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,01-7,98 (d, J=9 Hz, 1H) 7,67-7,64 (dd, J=9 Hz, J=2,9 Hz, 1H), 7,33-7,30 (dd, J=9,0 Hz, J=2,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J=2,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

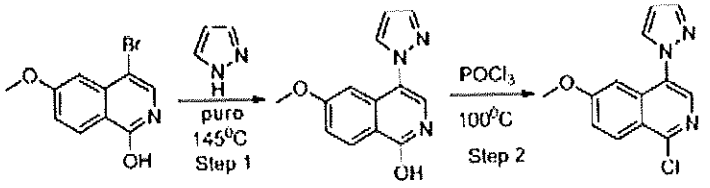
Sintesi di 4-cloro-2-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-7-metossichinolina



Passaggio 1: preparazione di 4-cloro-2-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-7-metossiisochinolina

Ad una soluzione di 2,4-dicloro-7-metossiisochinolina (0,25 g, 1,1 mmol), acido 3-fluoro-4-isopropossifenilboronico (0,21 g, 1,1 mmol) in 1,4-diossano (5 ml) ed acqua (1 ml) è stato aggiunto K_2CO_3 (0,3 g, 2,2 mmol). La massa di reazione è stata degassificata per 20 min. $Pd(Ph_3P)_4$ (0,06 g, 0,05 mmol) è stato aggiunto alla suddetta massa di reazione e degassificato ancora per 5 min a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 90°C per 18 h. La massa di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (0,2 g, 54%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d): δ ppm 8,08 (d, J=9,26 Hz, 1H) 7,93 (dd, J=12,51, 2,25 Hz, 1H) 7,80 (dt, J=8,50, 1,00 Hz, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,45 (d, J=2,50 Hz, 1H) 7,09 (t, J=8,50 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,25 Hz, 6H).

Schema: Sintesi di 1-cloro-6-metossi-4-(1H-pirazol-1-il)isochinolina:



Passaggio 1: Sintesi di (6-metossi-4-(1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-olo

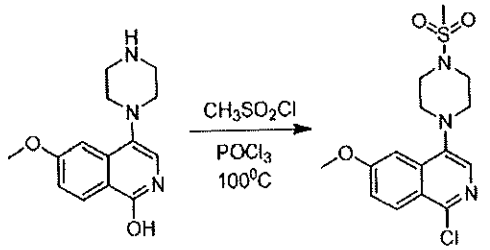
1H-pirazolo (0,201 g, 2,95 mmol) è stato ripreso in un recipiente provetta sigillata e scaldato a 80°C. Al composto fuso è stato aggiunto 4-bromo-6-metossiisochinolin-1-olo (0,25 g, 0,984 mmol) ed il riscaldamento è stato aumentato a 150°C ed agitato per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. Il solido risultante (6-metossi-4-(1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-olo (0,25 g, 0,114 mmol, resa dell'11,59%) è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 242,10 (M^++1).

Passaggio 2: Sintesi di 1-cloro-6-metossi-4-(1H-pirazol-1-il)isochinolina:

6-Metossi-4-(1H-pirazol-1-il)isochinolin-1(2H)-one (0,25 g, 1,036 mmol) è stato ripreso in ossicloruro fosforoso (5 ml) ed agitato per 1 h a 100°C. Le sostanze volatili sono state fatte evaporare ed il prodotto grezzo è stato versato in

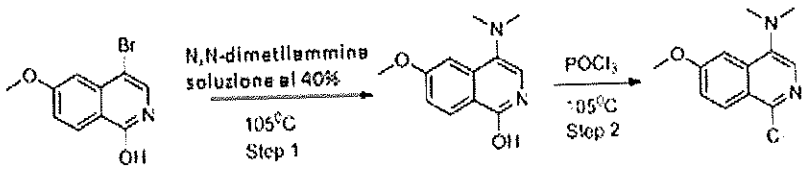
ghiaccio. Il pH è stato regolato a 9,0, estratto con acetato di etile e lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato, concentrato a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando acetato di etile al 10% in etere di petrolio a dare 1-cloro-6-metossi-4-(1H-pirazol-1-il)isochinolina (0,019 g, 0,062 mmol, 6,00% di resa) come solido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,77-8,84 (m, 2H) 8,74-8,84 (m, 1H) 8,52- 8,58 (m, 2H) 8,52- 8,57 (m, 1H) 8,28-8,34 (m, 1H) 8,27-8,34 (m, 2H) 7,90-7,96 (m, 1H) 7,77-7,83 (m, 1H) 7,46-7,52 (m, 1H) 7,32-7,38 (m, 1H) 6,58-6,66 (m, 1H) 3,96 (s, 3H). MS: MS m/z 260,10 (M^++1).

Sintesi di 1-cloro-6-metossi-4-(4-(metilsolfonil)-piperazin-1-il)isochinolina:



6-Metossi-4-(piperazin-1-il)isochinolin-1-olo (0,15 g, 0,578 mmol) è stato ripreso in cloruro di metansolfonile (0,090 ml, 1,157 mmol) ed è stato aggiunto ossicloruro fosforoso (5 ml) ed agitato per 1 h a 110°C. Le sostanze volatili sono state fatte evaporare ed il prodotto grezzo è stato versato in ghiaccio. Il pH di questa soluzione è stato regolato a 9,0 ed è stata estratta con acetato di etile e lavata con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e concentrato. Il campione grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando acetato di etile al 45% in etere di petrolio a dare 1-cloro-6-metossi-4-(4-(metilsolfonil)piperazin-1-il)isochinolina (0,041 g, 0,114 mmol, resa del 19,72%) come solido. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): ppm 8,18 (d, J=9,16 Hz, 1H) 7,98 (s, 1H) 7,42-7,50 (m, 1H) 7,38 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,41 (s largo, 4H) 3,19 (s largo, 4H) 3,00 (s, 3H). MS: MS m/z 346,20 (M^++1).

Sintesi di 1-cloro-6-metossi-N,N-dimetilisochinolin-4-ammina



Passaggio 1: Sintesi di 4-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-olo

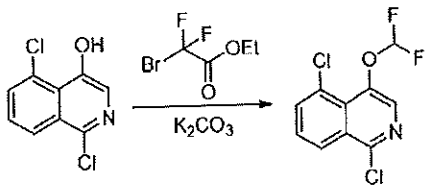
Una soluzione di 4-bromo-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (1 g, 3,94 mmol) in dimetilammina (5 ml, 39,5 mmol) è stata scaldata a 105°C per 48 h. Dopo il raffreddamento, la miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta a dare 4-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (0,8 g, 4,58 mmol, resa dell'85%). MS: MS m/z 219,20 (M^++1).

Passaggio 2: Sintesi di 1-cloro-6-metossi-N,N-dimetilisochinolin-4-ammina

A 4-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (0,5 g, 2,291 mmol) è stato aggiunto $POCl_3$ (3 ml, 32,2 mmol) a temperatura ambiente. Quindi la miscela di reazione è stata scaldata a 100°C per 1 h.

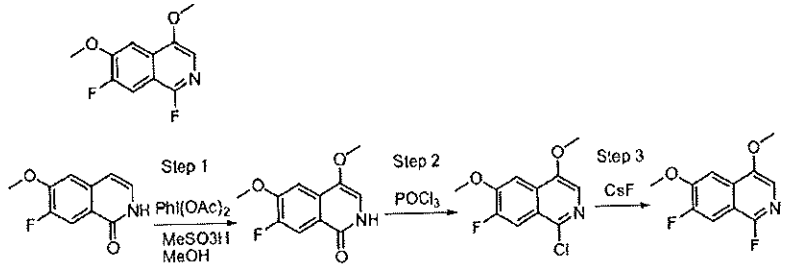
La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta; il residuo risultante è stato sospeso in una soluzione al 10% di bicarbonato di sodio ed estratto con acetato di etile. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata, concentrata a dare il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con acetato di etile al 20% in etere di petrolio a dare 1-cloro-6-metossi-N,N-dimetilisochinolin-4-ammina (0,32 g, 1,352 mmol, 59,0% di resa). ^{1}H-NMR (400 MHz, cloroformio-d): ppm 8,20 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,88 (s, 1H) 7,42 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,28 (d, J=2,51 Hz, 1H) 3,99 (s, 3H) 2,90 (s, 6H) MS: MS m/z 237,20 (M^++1).

Sintesi di 1, 5-Dicloro-4-(difluorometossi)isochinolina:



Ad una soluzione mantenuta in agitazione di 1,5-dicloroisochinolin-4-olo (0,3 g, 1,402 mmol) in DMF (10 ml) è stato aggiunto carbonato di potassio (0,291 g, 2,102 mmol) cui è seguito bromodifluoroacetato di etile (0,216 ml, 1,682 mmol) in atmosfera di azoto a temperatura ambiente ed è stato agitato per 30 min alla stessa temperatura. Quindi la temperatura è stata alzata a 120°C ed è stato fatto rifluire per 2 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua, estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e concentrato a pressione ridotta a dare il prodotto grezzo, purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando acetato di etile al 5% in etere di petrolio a dare 1,5-dicloro-4-(difluorometossi)isochinolina pura (0,05 g, 0,182 mmol, 12,97% di resa) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): ppm 8,40-8,38 (d, J=8,0, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, J=8,0, 1H), 7,90-7,88 (t, J=8,0, 1H), 7,55-7,18 (t, 1H) MS: MS m/z 265,20 (M^++1).

Sintesi di 1,7-Difluoro-4,6-dimetossiisochinolina:



Passaggio 1: preparazione di 7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di 7-fluoro-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (6,3 g, 32,6 mmol) in metanolo (70 ml) è stato aggiunto iodosobenzendiacetato (10,5 g, 32,6 mmol) cui è seguito acido metansolfonico (3,76 g, 39,1 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata scaldata a riflusso per 3 h. Il solvente è stato fatto evaporare ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con acqua a dare il composto grezzo (6,6 g, 91%) come solido di colore rosso chiaro. MS: MS m/z 224,0 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 1-cloro-7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolina

Una soluzione di 7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1(2H)-one (7,6 g, 34,1 mmol) in $POCl_3$ (50 ml) è stata fatta rifluire per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La

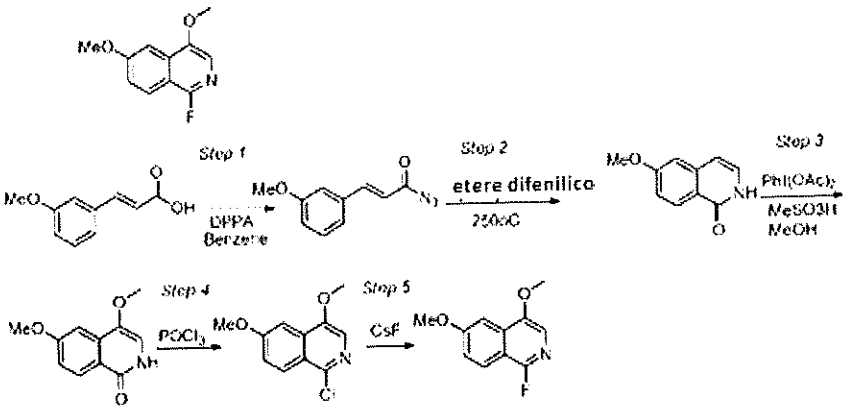
soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (2 g, 24,3%) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,88-7,85 (d, J=12 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54-7,52 (d, J=8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H); MS: MS m/z 242,0 (M^++1).

Passaggio 3: preparazione di 1,7-difluoro-4,6-dimetossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolina (2 g, 8,28 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto fluoruro di cesio (2,51 g, 16,55 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (475 mg, 25,5%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7,69-7,67 (d, J=8 Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, J=8 Hz, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,03 (s, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm -129,58 (1F), -79,2 (1F); MS: MS m/z 226,0 (M^++1).

Schema: Preparazione di 1-fluoro-4,6-dimetossiisochinolina

Sintesi di 1-fluoro-4,6-dimetossiisochinolina:



Passaggio 1: preparazione di azide (E)-3-(3-metossifenil)acrilica

Ad una soluzione di acido (E)-3-(3-metossifenil)acrilico (20 g, 112 mmol) in benzene (200 ml) è stata aggiunta trietilammina (22,72 g, 224 mmol) cui è seguita DPPA (30,9 g, 112 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con diclorometano. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare un composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia convenzionale su colonna (gel di silice, 60-120 mesh) utilizzando acetato di etile al 10% in etere di petrolio come fase mobile a dare il composto desiderato come solido bianco (18 g, 79%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,73-7,69 (d, J=16 Hz, 1H), 7,33-7,29 (t, J=8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14-7,12 (d, J=8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H) 6,98-6,96 (d, J=4 Hz, 1H), 6,43-6,39 (d, J=16 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H);

Passaggio 2: preparazione di-6-metossiisochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di (E)-3-(3-metossifenil)acriloilazide (7 g, 34,4 mmol) in 1,2-diclorobenzene (70 ml) è stato aggiunto acetato mercurico (0,11 g, 0,34 mmol). La reazione è stata scaldata a 150°C per 10 min e la temperatura è stata alzata a 180°C per 1 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con etere di petrolio. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (3,5 g, 58%) come solido giallo. Il composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 8,09-8,06 (d, J=12 Hz, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 7,05-7,03 (d, J=8 Hz, 1H), 6,48-6,46 (d, J=4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H); MS: MS m/z 176,0 (M^++1).

Passaggio 3: preparazione di 4,6-dimetossiisochinolin-1(2H)-one

Ad una soluzione di 7-fluoro-6-metossiisochinolin-1(2H)-one (7 g, 40,0 mmol) in metanolo (70 ml) è stato aggiunto iodosobenzendiacetato (14,16 g, 40,0 mmol) cui è seguito acido metansolfonico (11,52 g, 120 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata scaldata a riflusso per 3 h. Il solvente è stato fatto evaporare ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con acqua a dare il composto grezzo (4 g, 48,8%) come solido di colore rosso chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 8,11-8,09 (d, J=8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13-7,11 (d, J=8 Hz, 1H), 6,72-6,71 (d, J=12 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (s, 3H); MS: MS m/z 206,1 (M^++1).

Passaggio 4: preparazione di 1-cloro-4,6-dimetossiisochinolina

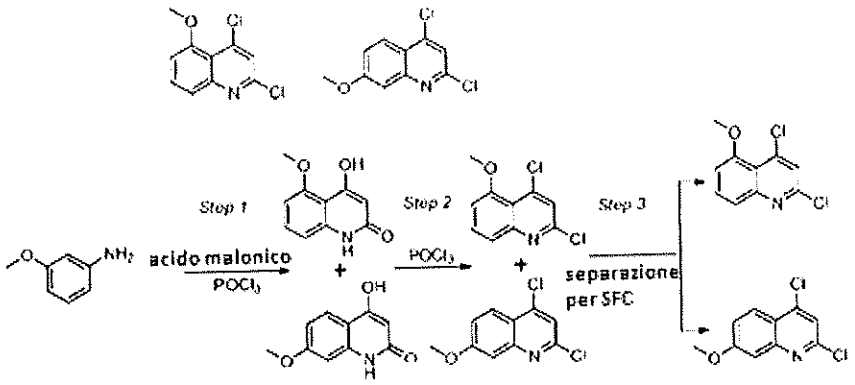
Una soluzione di 4,6-dimetossiisochinolin-1(2H)-one (4 g, 19,49 mmol) in $POCl_3$ (40 ml) è stata fatta rifluire per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (1,2 g, 27,5%) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,16-8,13 (d, J=12 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44-7,43 (d, J=4 Hz, 1H), 7,30-7,27 (d, J=12 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 (s, 3H); MS: MS m/z 224,2 (M^++1).

Passaggio 5: preparazione di 1-fluoro-4,6-dimetossiisochinolina

Ad una soluzione di 1-cloro-4,6-dimetossiisochinolina (1,5 g, 6,71 mmol) in DMSO (15 ml) è stato aggiunto fluoruro di cesio (4 g, 26,8 mmol) a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 145°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (280 mg, 20,15%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,99-7,97 (d, J=8 Hz, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,27-7,11 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm -79,32 (1F); MS: MS m/z 208,0 (M^++1).

Schema: Preparazione di 2,4-dicloro-5-metossichinolina e 2,4-dicloro-7-metossichinolina

Sintesi di 2,4-dicloro-5-metossichinolina e 2,4-dicloro-7-metossichinolina:



Passaggio 1: preparazione di 4-idrossi-5-metossichinolin-2(1H)-one e 4-idrossi-7-metossichinolin-2(1H)-one

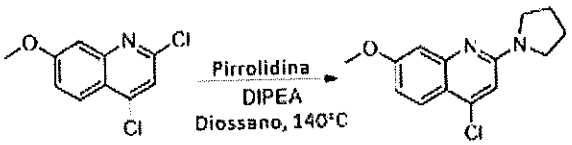
$POCl_3$ (4,16 ml, 44,7 mmol) è stato aggiunto alla miscela di 3-metossianilina (5,0 g, 40,6 mmol) ed acido malonico (4,22 g, 40,6 mmol). La massa di reazione è stata scaldata a 105°C per 1 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua (20 ml) ed agitata per 30 min. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con acqua. Una soluzione di NaOH 2N (30 ml) è stata aggiunta al solido ed agitata per 18 h. Il solido rimanente è stato separato per filtrazione ed è stato aggiunto etanolo (5 ml) al filtrato, è stato acidificato a pH 2 utilizzando HCl concentrato. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con acqua. Il solido è stato fatto essiccare a pressione ridotta a dare il regioisomero desiderato nel rapporto 50:50 (3 g, 38,6%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 11,27-11,07 (m, 3H), 10,01 (s, 1H), 7,68-7,65 (d, J=12 Hz, 1H), 7,41 (t, J=12 Hz, 1H) 6,91-6,88 (d, J=12 Hz, 1H), 6,76-6,72 (m, 3H), 5,62-5,60 (d, J=8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

Passaggio 2: preparazione di 2,4-dicloro-5-metossichinolina e 2,4-dicloro-7-metossichinolina

Una soluzione di 4-idrossi-5-metossichinolin-2(1H)-one e 4-idrossi-7-metossichinolin-2(1H)-one (3 g, 15,70 mmol) in $POCl_3$ (3,66 ml, 39,2 mmol) è stata fatta rifluire per 3 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a

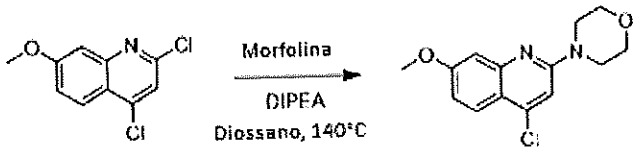
pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare una miscela di regioisomeri. Questa miscela di regioisomeri è stata separata mediante purificazione per SFC a dare 2,4-dicloro-5-metossichinolina (0,7 g, 39%) e 2,4-dicloro-7-metossichinolina (isomero richiesto) (1,3 g, 72,6%) come solido bianco. 2,4-Dicloro-7-metossichinolina: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,07-8,04 (d, J=12 Hz, 1H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 3,94 (s, 3H); 2,4-dicloro-5-metossichinolina: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,66-7,60 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95-6,93 (d, J=8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Schema 17: Preparazione di 4-cloro-7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinolina



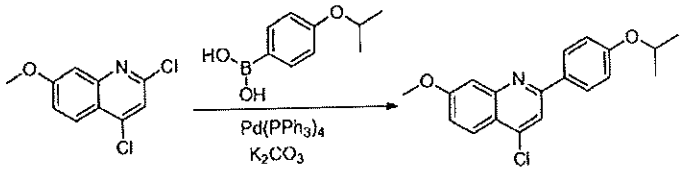
Ad una soluzione di 2,4-dicloro-7-metossichinolina (0,1 g, 0,43 mmol) in 1,4-diossano (10 ml) è stata aggiunta pirrolidina (0,3 g, 0,43 mmol) cui è seguita DIPEA (0,11 g, 0,87 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata scaldata a 140°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (50 mg, 43,4%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,86-7,83 (d, J=12 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88-6,85 (d, J=12 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (t, J=8 Hz, 4H), 2,03 (t, J=6 Hz, 1H); MS: MS m/z 263,1 (M^++1).

Schema 18:Preparazione di 4-(4-cloro-7-metossichinolin-2-il)morfolina



Ad una soluzione di 2,4-dicloro-7-metossichinolina (1 g, 4,38 mmol) in 1,4-diossano (15 ml) è stata aggiunta morfolina (1,9 g, 4,38 mmol) cui è seguita DIPEA (1,7 g, 13,15 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata scaldata a 140°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (0,6 g, 49,1%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,89-7,86 (d, J=12 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97-6,94 (d, J=12 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,69-3,66 (m, 4H); MS: MS m/z 279,1 (M^++1).

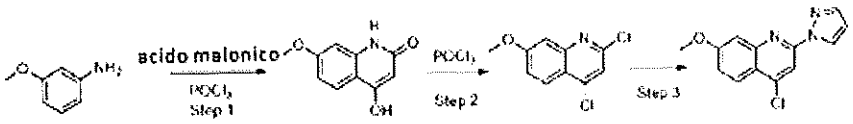
Schema: Preparazione di 1,7-difluoro-4-ciclopropossiisochinolina



Passaggio 1: preparazione di 4-cloro-2-(4-isopropossifenil)-7-metossiisochinolina

Ad una soluzione di 2,4-dicloro-7-metossiisochinolina (0,7 g, 3,07 mmol), acido 4-isopropossifenilboronico (0,60 g, 3,38 mmol) in 1,4-diossano (15 ml) ed acqua (10 ml) è stato aggiunto K_2CO_3 (0,84 g, 6,14 mmol). La massa di reazione è stata degassificata per 20 min. $Pd(Ph_3P)_4$ (0,17 g, 0,15 mmol) è stato aggiunto alla suddetta massa di reazione e degassificato ancora per 5 min a temperatura ambiente. Il recipiente di reazione (provetta a pressione) è stato sigillato e scaldato a 90°C per 18 h. La massa di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con acqua ed estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto desiderato (0,85 g, 84%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,25-8,22 (d, J=8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, J=8 Hz, 1H), 7,48-7,47 (d, J=4 Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, J=8 Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 1,32-1,31 (d, J=4 Hz, 6H); MS: MS m/z 328,20 (M^++1).

Schema: Preparazione di 4-cloro-7-metossi-2-(1H-pirazol-1-il)chinolina



Passaggio 1: preparazione di 4-idrossi-5-metossichinolin-2(1H)-one e 4-idrossi-7-metossichinolin-2(1H)-one

$POCl_3$ (4,16 ml, 44,7 mmol) è stato aggiunto alla miscela di 3-metossianilina (5,0 g, 40,6 mmol) ed acido malonico (4,22 g, 40,6 mmol). La massa di reazione è stata scaldata a 105°C per 1 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua (20 ml) ed agitata per 30 min. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con acqua. Una soluzione di NaOH 2N (30 ml) è stata aggiunta al solido ed agitata per 18 h. Il solido rimanente è stato separato per filtrazione ed è stato aggiunto etanolo (5 ml) al filtrato, è stato acidificato a pH 2 utilizzando HCl concentrato. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con acqua. Il solido è stato fatto essiccare a pressione ridotta a dare il regioisomero desiderato nel rapporto 50:50 (3 g, 38,6%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 11,27-11,07 (m, 3H), 10,01 (s, 1H), 7,68-7,65 (d, J=12 Hz, 1H), 7,41 (t, J=12 Hz, 1H) 6,91-6,88 (d, J=12 Hz, 1H), 6,76-6,72 (m, 3H), 5,62-5,60 (d, J=8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

Passaggio 2: preparazione di 2,4-dicloro-5-metossichinolina e 2,4-dicloro-7-metossichinolina

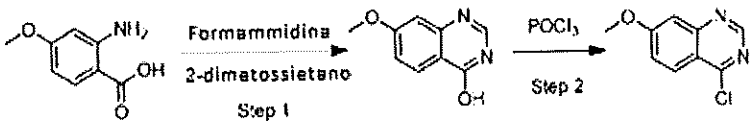
Una soluzione di 4-idrossi-5-metossichinolin-2(1H)-one e 4-idrossi-7-metossichinolin-2(1H)-one (3 g, 15,70 mmol) in $POCl_3$ (3,66 m, 39,2 mmol) è stata fatta rifluire per 3 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare i regioisomeri come miscela che è stata separata mediante purificazione per SFC a dare il composto desiderato 2,4-dicloro-5-metossichinolina (0,7 g, 39%) e 2,4-dicloro-7-metossichinolina (isomero richiesto) (1,3 g, 72,6%) come solido bianco. 2,4-Dicloro-7-metossichinolina: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,07-8,04 (d, J=12 Hz, 1H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 3,94 (s, 3H); 2,4-dicloro-5-metossichinolina: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,66-7,60 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95-6,93 (d, J=8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Passaggio 3: preparazione di 4-cloro-7-metossi-2-(1H-pirazol-1-il)chinolina

Pirazolo solido (3,2 g, 47,36 mmol) è stato scaldato a 80°C. Quindi è stata aggiunta 2,4-dicloro-7-metossichinolina (3,6 g,15,78 mmol). La massa di reazione è stata scaldata a 115°C per 3 h. La massa di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata purificata mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare il composto desiderato (2,3 g, 56%) come solido bianco.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,77 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,38 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,53-6,52 (m, 1H), 3,98 (s, 3H); MS: MS m/z 260,0 (M^++1).

Schema: Preparazione di 4-cloro-7-metossichinazolina



Passaggio 1: preparazione di 7-metossichinazolin-4-olo

Ad una soluzione di acido 2-ammino-4-metossibenzoico (8,6 g, 51,4 mmol) in 2-dimetossietano (100 ml) è stata aggiunta formammidina (10,71 g, 103 mmol). La massa di reazione è stata scaldata a 125°C per 18 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua fredda. Il solido precipitato è stato filtrato, lavato con acqua a dare il composto grezzo (6,92 g, 74,8%) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 12,10 (s largo, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, J=8 Hz, 1H), 7,11-7,09 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).

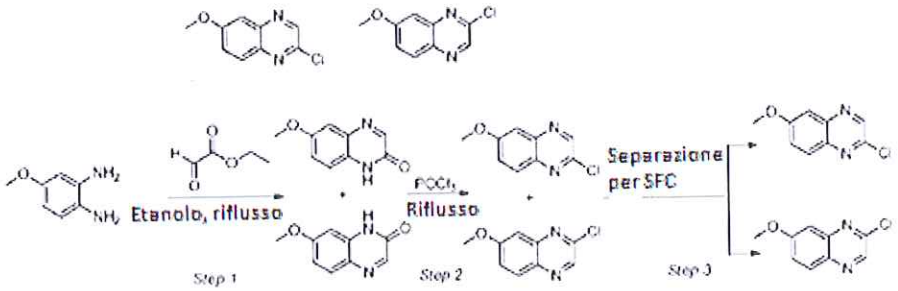
Passaggio 2: preparazione di 4-cloro-7-metossichinazolina

Una soluzione di 4,6-dimetossiisochinolin-1(2H)-one (1 g, 5,68 mmol) in $POCl_3$ (25 ml) è stata fatta rifluire per 18 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a

dare il composto desiderato (0,87 g, 72,5%) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 8,52 (s largo, 1H), 8,07-8,05 (d, J=8 Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 3,91 (s, 3H); MS: MS m/z 195,0 (M^++1).

Schema 22: Preparazione di 2-cloro-6-metossichinossalina e 3-cloro-6-metossichinossalina

Sintesi di 2-cloro-6-metossichinossalina e 3-cloro-7-metossichinossalina



Passaggio 1: preparazione di 6-metossichinossalin-2(1H)-one e 7-metossichinossalin-2(1H)-one

Ad una soluzione di 4-metossibenzen-1,2-diammina (5 g, 36,2 mmol) in etanolo (50 ml) è stato aggiunto 2-ossoacetato di etile (4,06 g, 39,8 mmol). La massa di reazione è stata scaldata a riflusso per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acetato di etile e quindi fatto evaporare a secchezza a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (5,1 g, resa dell'80%) come miscela di regioisomeri (solido nero). Questo composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza separazione degli isomeri. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, J=8 Hz, 1H), 7,31-7,30 (d, J=4 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,77-6,76 (d, J=4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); MS: MS m/z 177,0 (M^++1).

Passaggio 2: preparazione di 2-cloro-6-metossichinossalina e 3-cloro-6-metossichinossalina

Una soluzione di 6-metossichinossalin-2(1H)-one e 7-metossichinossalin-2(1H)-one (3 g, 18,28 mmol) in $POCl_3$ (20 ml) è stata fatta rifluire per 3 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile.

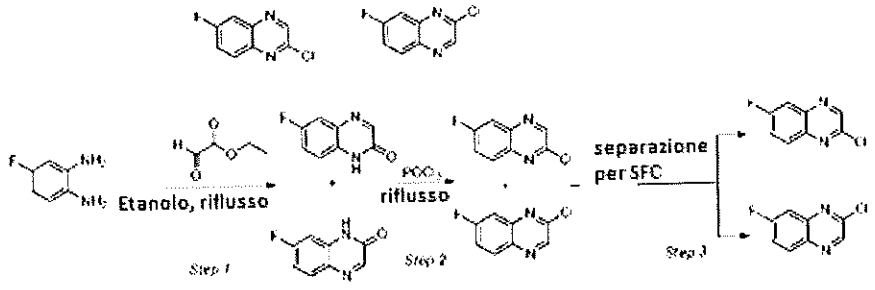
Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare una miscela di regioisomeri (3,7 g). 2 g della suddetta miscela sono stati separati mediante purificazione per SFC a dare 2-cloro-7-metossichinossalina (0,7 g, 34,7%) e 2-cloro-7-metossichinossalina (0,9 g, 44,6%) come solido biancastro.

2-Cloro-6-metossichinossalina: ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,71 (s, 1H), 7,91-7,89 (d, J=8 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 3,97 (s, 3H); MS: MS m/z 194,9 (M^++1).

2-Cloro-7-metossichinossalina: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,99-7,96 (d, J=12 Hz, 1H), 7,43-7,40 (d, J=12 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,96 (s, 3H); MS: MS m/z 194,9 (M^++1).

Schema: Preparazione di 2-cloro-6-fluorochinossalina e 3-cloro-6-fluorochinossalina

Sintesi di 2-cloro-6-fluorochinossalina e 2-cloro-7-fluorochinossalina



Passaggio 1: preparazione di 6-fluorochinossalin-2(1H)-one e 7-fluorochinossalin-2(1H)-one

Ad una soluzione di 4-fluorobenzen-1,2-diammina (5 g, 39,6 mmol) in etanolo (20 ml) è stato aggiunto 2-ossoacetato di etile (4,45 g, 43,6 mmol)). La massa di reazione è stata scaldata a riflusso per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acetato di etile e quindi fatto evaporare a secchezza a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato lavato con etere di petrolio a dare il composto grezzo (4,6 g, resa del

70%) come miscela di regioisomeri (solido nero). Questo composto grezzo è stato portato al passaggio successivo senza separazione degli isomeri. MS: MS m/z 162,8 (M^+-1).

Passaggio 2: preparazione di 2-cloro-6-metossichinossalina e 3-cloro-6-metossichinossalina

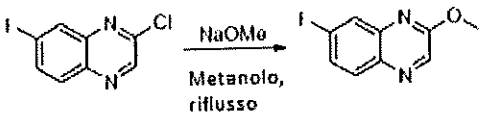
Una soluzione di 6-fluorochinossalin-2(1H)-one e 7-fluorochinossalin-2(1H)-one (3 g, 18,28 mmol) in $POCl_3$ (20 ml) è stata fatta rifluire per 3 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con acqua fredda. La soluzione acquosa è stata resa basica mediante carbonato di sodio solido ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 20% in etere di petrolio) a dare i regioisomeri come miscela. La suddetta miscela è stata separata mediante purificazione per SFC a dare 2-cloro-6-fluorochinossalina (0,75 g, 44%) e 2-cloro-7-fluorochinossalina (0,65 g, 38%) come solido bianco.

2-Cloro-6-fluorochinossalina:^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,75 (s, 1H), 8,14-8,11 (d, J=12 Hz, 1H), 7,67-7,64 (d, J=12 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H); ^{19}F-NMR: δ ppm -107,15 (1F).

2-Cloro-7-fluorochinossalina: ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8,79 (s, 1H), 8,05-8,02 (d, J=12 Hz, 1H), 7,77-7,74 (d, J=12 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H); ^{19}F-NMR: δ ppm -107,15 (1F).

Schema: Preparazione di 3-metossi-6-fluorochinossalina

Sintesi di 7-fluoro-2-metossichinossalina

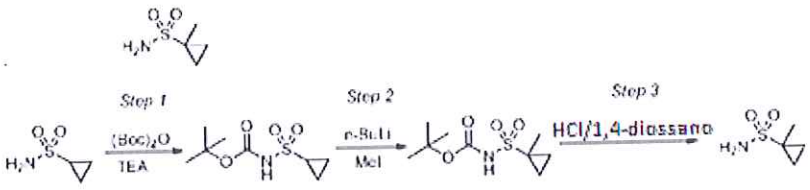


Ad una soluzione di 2-cloro-7-fluorochinossalina (0,1 g, 0,54 mmol) in metanolo (15 ml) è stato aggiunto metossido di sodio (0,29 g, 0,54 mmol) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto. La massa di reazione è stata scaldata a riflusso per 3 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta ed il residuo è stato diluito con DCM e lavato con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare il composto grezzo

7-fluoro-2-metossichinossalina (0,09 g, resa dell'88%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,41 (s, 1H), 8,01-7,98 (d, J=12 Hz, 1H), 7,49-7,46 (d, J=12 Hz, 2H), 7,34-7,3 (m, 1H), 4,09-4 (s, 3H); ^{19}F-NMR: δ ppm -108,99 (1F).

Schema 39: Preparazione di 1-metilciclopropan-1-solfonammide

Sintesi di 1-metilciclopropan-1-solfonammide



Passaggio 1: preparazione di tert-butil ciclopropilsolfonilcarbammato

Ad una soluzione di ciclopropansolfonammide (100 g, 82,6 mmol) in DCM (800 ml) è stata aggiunta trietilammina (234 ml, 165 mmol) cui è seguita DMAP (10,28 g, 82,6 mmol) a 0°C in atmosfera di azoto. A questa miscela di reazione è stata aggiunta lentamente anidride Boc (247 ml, 107 mmol) in DCM (400 ml). La miscela risultante è stata agitata per 4 h a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione di HCl 1,5N e $NaHCO_3$ al 10% ed essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (143 g, 65,0%) come solido. Il composto grezzo è stato portato direttamente al passaggio successivo. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,08 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,06 (m, 4H).

Passaggio 2: preparazione di tert-butil (1-metilciclopropil)solfonilcarbammato

Una soluzione di tert-butil ciclopropilsolfonilcarbammato (4,3 g, 20 mmol) è stata disciolta in THF anidro (100 ml) e raffreddata a -78°C. A questa soluzione è stato aggiunto n-BuLi (17,6 ml, 44 mmol, 2,5M in esano) lentamente. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente nel corso di 1,5 h. Questa miscela è stata quindi raffreddata a -78°C, ed è stata aggiunta una soluzione di n-BuLi (20 mmol, 8 ml, 2,5M in esano), agitata per 1 h ed è stata

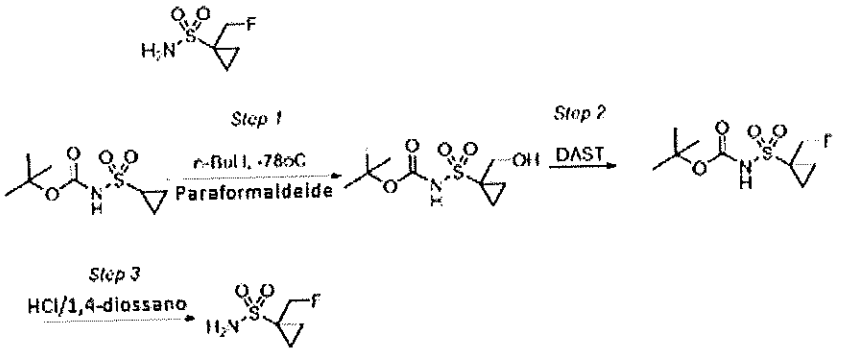
aggiunta una soluzione pura di ioduro di metile (5,68 g, 40 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per una notte, spenta con NH_4Cl acquoso saturo (100 ml) a temperatura ambiente. È stata estratta con EtOAc (100 ml). Lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura essiccato su Na_2SO_4, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare un olio giallo che è stato cristallizzato da esano a dare il prodotto come solido leggermente giallo (3,1 g, 81%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10,97 (s, 1H), 1,44 (s, 12H), 1,35-1,33 (m, 2H), 0,93-0,91 (m, 2H).

Passaggio 3: preparazione di 1-metilciclopropan-1-solfonammide

Una soluzione di N-tert-butil (1-metil)ciclopropilsolfonammide (1,91 g, 10 mmol) è stata disciolta in HCl 4M in diossano (30 ml) e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. Il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare un olio giallo che è stato cristallizzato da EtOAc/esano (1:4, 40 ml) a dare 1-metilciclopropilsolfonammide, come solido bianco (1,25 g, 96%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,73 (s, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,14-1,12 (m, 2H), 0,75-0,73 (m, 2H).

Schema 40: Preparazione di 1-(fluorometil)ciclopropan-1-solfonammide

1-(Fluorometil)ciclopropan-1-solfonammide



Passaggio 1: preparazione di tert-butil 1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbammato

Ad una soluzione di tert-butil ciclopropilsolfonilcarbammato (30 g, 136 mmol) in 750 ml di THF è stato aggiunto goccia a goccia butillitio (1,6M in esano, 212 ml, 339 mmol) nel corso di 30 min a -78°C e la miscela risultante è stata agitata a -78°C per 1 h. Formaldeide gassosa è stata generata da paraformaldeide (scaldando a 180°C) ed è stata spurgata nella suddetta massa di reazione per 30 min a -30°C. La reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 1 h, quindi lasciata riscaldare a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con una soluzione acquosa di cloruro d'ammonio e diluita con acqua. La massa risultante è stata lavata con acetato di etile e lo strato acquoso è stato acidificato a pH ~2 ed estratto con acetato di etile. Le fasi organiche combinate sono state essiccate su solfato di sodio, sono state filtrate e fatte evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (27 g, 79%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10,90 (s largo, 1H), 4,95 (s largo, 1H), 3,75 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,27 (m, 2H), 1,08 (m, 2H).

Passaggio 2: preparazione di tert-butil (1-(fluorometil)ciclopropil)solfonilcarbammato

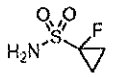
Ad una soluzione di tert-butil (1-idrossimetil)ciclopropil)solfonilcarbammato (10 g, 39,98 mmol) in DCM (150 ml) a -78°C è stato aggiunto DAST (25,7 g, 159 mmol) goccia a goccia. La massa di reazione è stata agitata per 2 h. La massa di reazione è stata spenta con una soluzione di NaOH 1N (200 ml), separato lo strato in DCM. Lo strato in DCM è stato lavato con una soluzione di NaOH (400 ml), lo strato acquoso combinato è stato acidificato con una soluzione di HCl 1,5N (600 ml) ed estratto con DCM. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (9,8 g, 97%) come solido marrone chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,97 (s largo, 1H), 4,74-4,62 (d, J=48 Hz, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 9H), 1,20-1,11 (m, 2H).

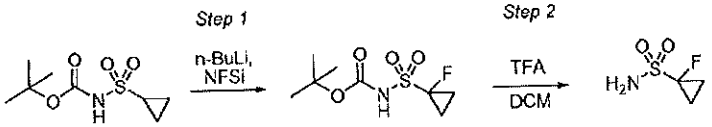
Passaggio 3: preparazione di 1-(fluorometil)ciclopropan-1-solfonammide

Ad una soluzione di tert-butil (1-(fluorometil)ciclopropil)solfonilcarbammato (19,8 g, 38,7 mmol) in DCM (100 ml) è stato aggiunto TFA (30 ml, 387 mmol) goccia a goccia a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata per 2 h. La massa di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (6 g, il 100%) come solido biancastro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4,78-4,66 (d, J=48 Hz, 2H), 2,61 (s largo, 1H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 2H).

Schema 41: Preparazione di 1-fluorociclopropan-1-solfonammide

1-Fluorociclopropan-1-solfonammide





Passaggio 1: preparazione di tert-butil (1-fluorociclopropil)solfonilcarbammato

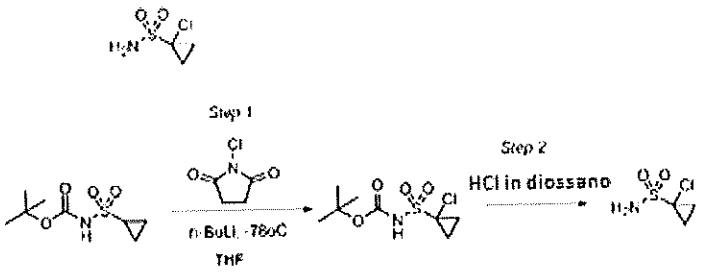
Ad una soluzione di tert-butil ciclopropilsolfonilcarbammato (25 g, 113 mmol) in THF (750 ml) è stato aggiunto n-BuLi (156 ml, 249 mmol, 1,6M in esano) a -78°C. La miscela di reazione è stata agitata per 1 h a -78°C, e NFSi (42,8 g, 136 mmol) in THF (250 ml) è stata aggiunta goccia a goccia. La massa di reazione è stata agitata a 0°C per 2 h, quindi lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per una notte. La massa di reazione è stata diluita con acetato di etile, spenta con NH_4Cl acquoso saturo (700 ml) a temperatura ambiente e separato lo strato in acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato fatto evaporare a pressione ridotta. Al residuo è stato aggiunto etere (500 ml), è stato lavato con una soluzione di NaOH 1M (600 ml). Quindi lo strato acquoso è stato acidificato a pH 2 utilizzando una soluzione di HCl 1,5N (700 ml) ed estratto con DCM. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 10% in etere di petrolio) a dare il prodotto desiderato (5,7 g, 21%) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,14 (s, largo, 1H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 1H).

Passaggio 2: preparazione di 1-fluorociclopropan-1-solfonammide

Ad una soluzione di tert-butil (1-fluorociclopropil)solfonilcarbammato (11,1 g, 46,4 mmol) in DCM (110 ml) è stato aggiunto TFA (52,9 g, 464 mmol) goccia a goccia a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata per 2 h. La massa di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (5,93 g, 92%) come solido color rosso chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 7,51 (s largo, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 2H).

Schema 42: Preparazione di 1-clorociclopropan-1-solfonammide

1-Clorociclopropan-1-solfonammide



Passaggio 1: preparazione di tert-butil (1-clorociclopropil)solfonilcarbammato

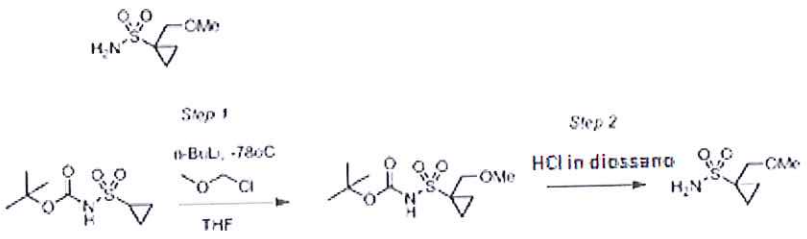
Ad una soluzione di tert-butil ciclopropilsolfonilcarbammato (2 g, 9,04 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto n-BuLi (12,7 ml, 20,34 mmol, 1,6M in esano) a -78°C. La miscela di reazione è stata agitata per 1 h a -78°C e N-clorosuccinammide (1,69 g, 12,65 mmol) in THF (20 ml) è stata aggiunta goccia a goccia. La massa di reazione è stata agitata a -78°C per 3 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua e ghiaccio, acidificata a pH 4 utilizzando una soluzione di HCl 1,5N ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (acetato di etile al 60% in etere di petrolio) a dare il prodotto desiderato (1 g, 43,3%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CDC_3): δ ppm 7,09 (largo,s, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 11H); MS: MS m/z 254,05 (M^+-1).

Passaggio 2: preparazione di 1-clorociclopropan-1-solfonammide

A tert-butil (1-clorociclopropil)solfonilcarbammato (3,2 g, 12,51 mmol) è stato aggiunto HCl in 1,4-diossano (40 ml, soluzione 4M) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata per 2 h. La massa di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (1,8 g, 92%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 7,43 (s largo, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 2H).

Schema 43: Preparazione di 1-clorociclopropan-1-solfonammide

1-(metossimetil)ciclopropan-1-solfonammide



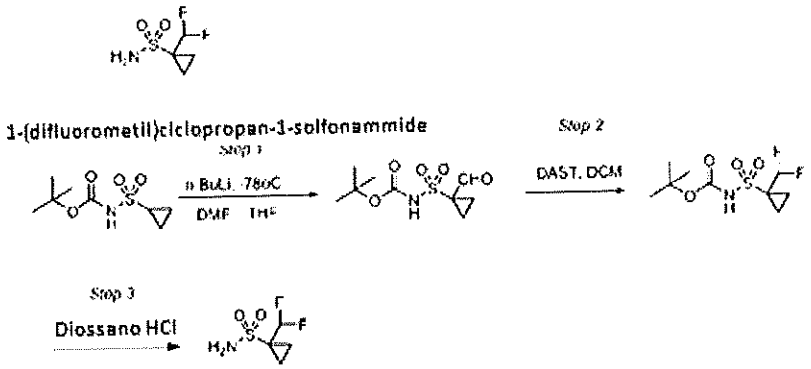
Passaggio 1: preparazione di tert-butil (1-(metossimetil)ciclopropil)solfonilcarbammato

Ad una soluzione di tert-butil ciclopropilsolfonilcarbammato (2 g, 9,04 mmol) in THF (60 ml) è stato aggiunto n-BuLi (12,77 ml, 20,43 mmol, 1,6M in esano) a -78°C. La miscela di reazione è stata agitata per 1 h a -78°C ed è stato aggiunto clorometilmetiletere (0,84 g, 10,48 mmol) goccia a goccia. La massa di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per una notte. La massa di reazione è stata diluita con acqua e ghiaccio, acidificata a pH 3 utilizzando una soluzione di HCl 1,5N ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (2,2 g, 92%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,35 (largo,s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,53-1,44 (m, 11H), 1,06-1,03 (m, 2H).

Passaggio 2: preparazione di 1-(metossimetil)ciclopropan-1-solfonammide

A tert-butil (1-(metossimetil)ciclopropil)solfonilcarbammato (2,2 g, 8,29 mmol) è stato aggiunto HCl in 1,4-diossano (20 ml, soluzione 4M) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata per 2 h. La massa di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (1,2 g, 88%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 6,68 (s largo, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,22-1,09 (m, 2H), 0,96-0,91 (m, 2H).

Schema 44: Preparazione di 1-(difluorometil)ciclopropan-1-solfonammide



Passaggio 1: preparazione di tert-butil (1-formilciclopropil)solfonilcarbammato

Ad una soluzione di tert-butil ciclopropilsolfonilcarbammato (10 g, 45,2 mmol) in THF (150 ml) è stato aggiunto n-BuLi (70,6 ml, 113 mmol, 1,6M in esano) a -78°C. La miscela di reazione è stata agitata per 1 h a -78°C, e DMF (6,6 g, 90 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia. La massa di reazione è stata agitata a -78°C per 1 h. La massa di reazione è stata diluita con acqua (100 ml) ed estratta con acetato di etile. Quindi lo strato acquoso è stato acidificato a pH 2 utilizzando una soluzione di HCl 1,5N ed estratto con DCM. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (10 g, 89%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 11,70 (s largo, 1H), 9,95 (s, 1H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,42 (m, 9H); MS: MS m/z 248,08 (M^+-1).

Passaggio 2: preparazione di tert-butil (1-(difluorometil)ciclopropil)solfonilcarbammato

Ad una soluzione di tert-butil (1-formilciclopropil)solfonilcarbammato (1 g, 4,01 mmol) in DCM (10 ml) a -78°C è stato aggiunto DAST (1,94 g, 12,03 mmol) goccia a goccia. La massa di reazione è stata agitata per 4 h a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata spenta con una soluzione di NaOH 1N (20 ml), separato lo strato in DCM. Lo strato in DCM è stato lavato con una soluzione di NaOH (40 ml), lo strato acquoso combinato è stato acidificato

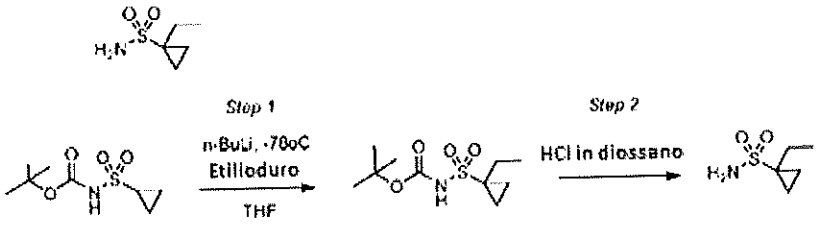
con una soluzione di HCl 1,5N (60 ml) ed estratto con DCM. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (0,4 g, 36,8%) come solido marrone chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,25 (s largo, 1H), 6,43 (t, J=56 Hz, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,51 (m, 9H), 1,42-1,41 (m, 2H); ^{19}F-NMR: δ ppm -120,81(2F).

Passaggio 3: preparazione di 1-(difluorometil)ciclopropan-1-solfonammide

A tert-butil (1-(fluorometil)ciclopropil)solfonilcarbammato (1,60 g, 5,90 mmol) è stato aggiunto HCl in 1,4-diossano (10 ml, soluzione 4M) goccia a goccia a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata per 2 h. La massa di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (0,97 g, 96%) come solido biancastro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 7,26 (s largo, 2H), 6,49 (t, J=136 Hz, 1H), 1,33-1,19 (m, 4H); ^{19}F-NMR: δ ppm -118,52 (2F).

Schema 45: Preparazione di 1-etilciclopropan-1-solfonammide

1-Etilciclopropan-1-solfonammide



Passaggio 1: preparazione di tert-butil (1-etilciclopropil)solfonilcarbammato

Una soluzione di tert-butil ciclopropilsolfonilcarbammato (10 g, 63,6 mmol) in THF (100 ml) è stato aggiunto n-BuLi (59,6 ml, 95 mmol, 1,6M in esano) a -78°C. La miscela di reazione è stata agitata per 1 h a -78°C e ioduro di etile (49,6 g, 318 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia. La massa di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per una notte. La massa di reazione è stata spenta con una soluzione acquosa di NH_4Cl ed estratta con DCM. Lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e

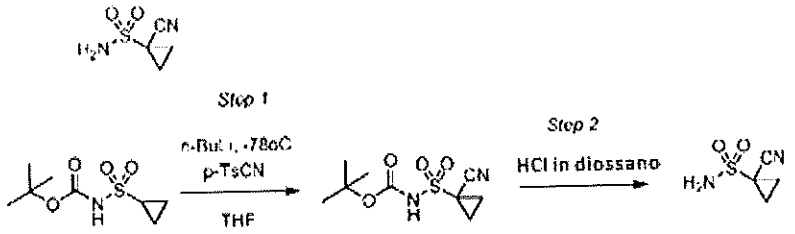
fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (4,8 g, 40,7%) come solido color giallo chiaro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,80-1,77 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 12H), 0,95 (t, J=8 Hz, 3H), 0,89-0,88 (m, 2H).

Passaggio 2: preparazione di 1-etilciclopropan-1-solfonammide

A tert-butil (1-etilciclopropil)solfonilcarbammato (4,8 g, 19,25 mmol) è stato aggiunto HCl in 1,4-diossano (20 ml, soluzione 4M) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata per 3 h. La massa di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (2,5 g, 87%) come semisolido marrone. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 6,70 (s largo, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,10-1,08 (m, 2H), 0,95 (t, J=8 Hz, 3H), 0,89-0,87 (m, 2H).

Schema 46: Preparazione di 1-cianociclopropan-1-solfonammide

1-cianociclopropan-1-solfonammide



Passaggio 1: preparazione di tert-butil (1-cianociclopropil)solfonilcarbammato

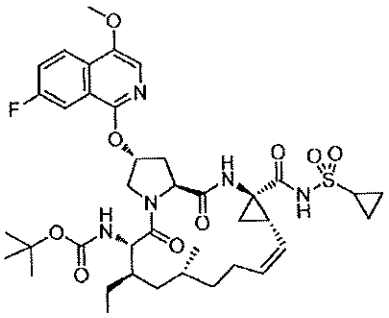
Ad una soluzione di tert-butil ciclopropilsolfonilcarbammato (1 g, 4,52 mmol) in THF (10 ml) è stato aggiunto n-BuLi (6,38 ml, 10,21 mmol, 1,6M in esano) a -78°C. La miscela di reazione è stata agitata per 1 h a -78°C e p-TsCN (0,98 g, 5,42 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia. La massa di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per una notte. La massa di reazione è stata spenta con una soluzione acquosa di NH_4Cl ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (0,5 g, 44,9%) come semisolido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,89-1,76 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 12H).

Passaggio 2: preparazione di 1-cianociclopropan-1-solfonammide

A tert-butil (1-etilciclopropil)solfonilcarbammato (0,5 g, 2,03 mmol) è stato aggiunto HCl in 1,4-diossano (5 ml, soluzione 4M) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata per 3 h. La massa di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta a dare il composto desiderato (0,1 g, 33,7%) come solido biancastro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 7,78 (s largo, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 2H).

Preparazione del composto 4001

Tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato

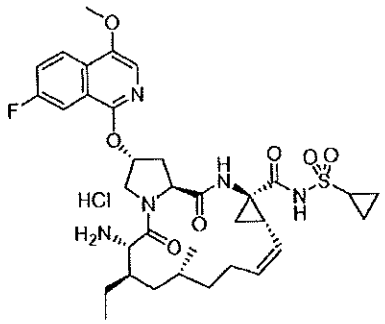


Composto 4001

Ad una soluzione di tert-butil (2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-idrossi-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato (300 mg, 0,49 mmol) e 1,7-difluoro-4-metossiisochinolina (95,9 mg, 0,49 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto t-BuOK (274 mg, 2,45 mmol, soluzione 1M in THF, 2,74 ml) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La massa di reazione è stata spenta con una soluzione acquosa di acido citrico ed estratta con acetato di etile (50 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua, con una soluzione salina satura, essiccati su Na_2SO_4 anidro e fatti evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare 138 mg (36%) di composto desiderato come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,84 (d, J=14,81 Hz, 3H),

1,03 (s, 4H) 1,06-1,15 (m, 9H), 1,19-1,36 (m, 3H), 1,40-1,63 (m, 6H), 1,78 (dd, J=8,16, 5,65 Hz, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,91-2,96 (m, 1H), 3,98-4,04 (m, 3H), 4,11 (s, 1H), 4,62 (dd, J=10,29, 7,03 Hz, 1, H), 4,77 (s, 1, H), 5,06 (s largo, 1H), 5,57-5,67 (m, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 6,60 (d, J=9,03 Hz, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,73 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=9,16, 5,40 Hz, 1H); MS: MS m/z 787,4 (M^++1).

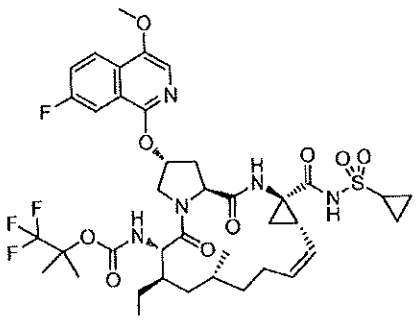
Preparazione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato



Una soluzione di composto 4001 (100 mg, 0,10 mmol) in HCl 4M in diossano è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (69 mg, 96%). Il composto grezzo è stato lavato con etere dietilico e portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 686,7 (M^++1).

Preparazione del composto 4002

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato

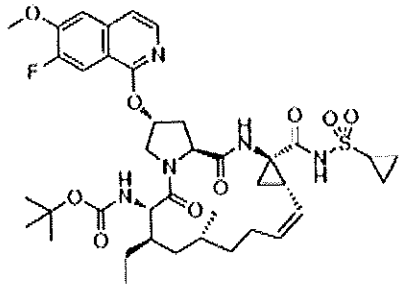


Composto 4002

Ad una soluzione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato (95 mg, 0,13 mmol) in DCM (4 ml) è stata aggiunta DIPEA (0,07 ml, 0,39 mmol) cui è seguito acido carbonico piridin-2-il estere 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil estere (32,37 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. La massa di reazione è stata diluita con DCM e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto 4002 (18,5 mg, 17%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,80-0,90 (m, 3H), 0,97-1,06 (m, 4H), 1,09-1,18 (m, 10H), 1,22-1,39 (m, 3H), 1,49-1,65 (m, 6H), 1,78 (dd, J=8,28, 5,52 Hz, 1H), 1,97 (d, J=10,54 Hz, 2H), 2,38-2,49 (m, 2H), 2,66-2,79 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 5H), 4,61-4,68 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 5,08 (s largo, 1H), 5,63 (td, J=10,04, 5,77 Hz, 1H), 5,85 (s largo, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,75 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=9,16, 5,40 Hz, 1H); MS: MS m/z 841,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4003

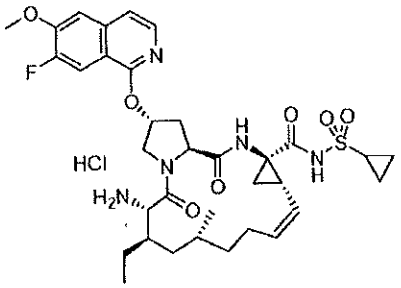
Tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato



Composto 4003

Il composto 4003 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4001. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,85 (d, J=15,06 Hz, 3H), 1,02 (m, 7H), 1,06-1,19 (m, 7H), 1,29 (t, J=,16 Hz, 3H), 1,42-1,63 (m, 6H), 1,77 (dd, J=8,28, 5,27 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,37-2,49 (m, 2H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,92 (s largo, 1H), 4,01 (s largo, 5 H), 4,09 (d, J=11,04 Hz, 1H), 4,58-4,65 (m, 1H), 4,75 (d, J=11,29 Hz, 1H), 5,15 (s largo, 1H), 5,56-5,65 (m, 1H), 5,90 (s largo, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,92-7,93 (m, 1H); MS: MS m/z 786,4 (M^++1).

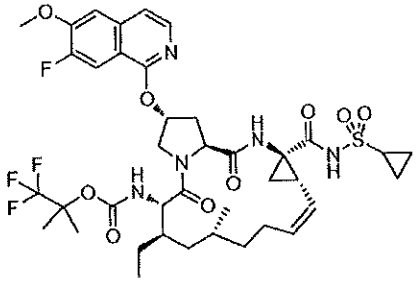
Preparazione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato



Una soluzione di composto 4003 (100 mg, 0,10 mmol) in HCl 4M in diossano è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (70,6 mg, 98%). Il composto grezzo è stato lavato con etere dietilico e portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 687,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4004

1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato

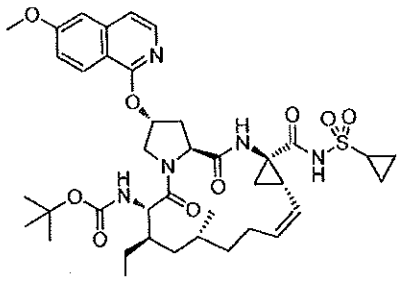


Composto 4004

Il composto 4004 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,83 (t, J=7,40 Hz, 3H), 0,99-1,05 (m, 4H), 1,08-1,17 (m, 6H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,52-1,64 (m, 5H), 1,78 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H), 1,98 (t, J=10,67 Hz, 2H), 2,43 (ddd, J=13,74, 10,23, 3,89 Hz, 2H), 2,68-2,79 (m, 2H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,98-4,08 (m, 5H), 4,64 (dd, J=10,04, 7,03 Hz, 1H), 4,73 (d, J=10,54 Hz, 1H), 5,04 (t, J=10,04 Hz, 1H), 5,63 (td, J=10,23, 5,90 Hz, 1H), 5,85-5,93 (m, 1H), 7,31 (d, J=5,77 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,77 (d, J=11,54 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H), 7,95 (d, J=6,02 Hz, 1H); MS: MS m/z 841,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4005

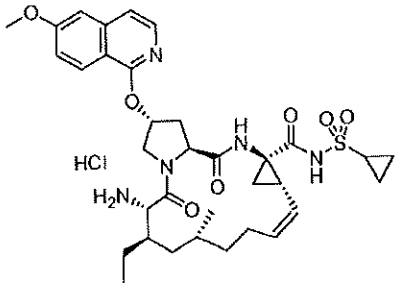
Tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato



Composto 4005

Il composto 4005 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,79-0,92 (m, 4H), 1,03 (m, 4H), 1,16 (s, 9H) 1,28-1,37 (m, 2H), 1,44-1,67 (m, 6H), 1,78 (d, J=5,52 Hz, 1H), 1,85-2,02 (m, 2H), 2,43 (t, J=10,16 Hz, 2H), 2,68-2,79 (m, 2H), 2,87-2,99 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,01-4,17 (m, 2H), 4,51-4,63 (m, 1H), 4,75 (d, J=11,04 Hz, 1H), 5,08 (s largo, 1H), 5,56-5,67 (m, 1H), 5,89 (s largo, 1H), 7,09 (dd, J=9,03, 2,26 Hz, 1H), 7,19 (d, J=2,26 Hz, 1H), 7,26 (d, J=5,77 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,10 (d, J=9,29 Hz, 1H); MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

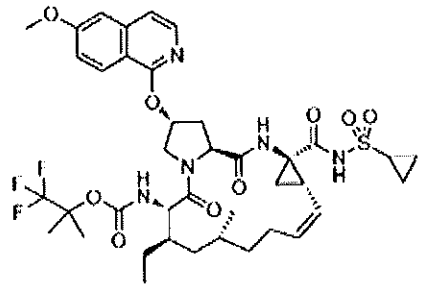
Preparazione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato



Una soluzione di composto 4005 (100 mg, 0,13 mmol) in HCl 4M in diossano è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (89 mg, 97%). Il composto grezzo è stato lavato con etere dietilico e portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 669,1 (M^++1).

Preparazione del composto 4006

1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato



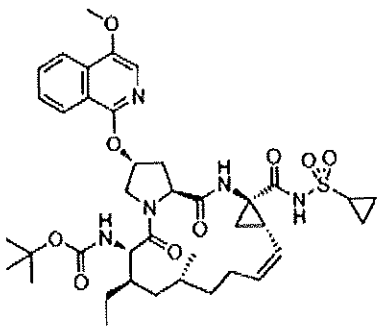
Composto 4006

Il composto 4006 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,83 (d, J=15,06 Hz, 3H), 0,94-1,18 (m,

11H), 1,28-1,41 (m, 5H), 1,43-1,64 (m, 7H), 1,75-1,81 (m, 1H), 1,92- 2,05 (m, 2H), 2,36-2,50 (m, 2H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,99-4,09 (m, 2H), 4,65 (dd, J=10,29, 7,03 Hz, 1H), 4,72- 4,80 (m, 1H), 5,04 (t, J=9,79 Hz, 1H), 5,63 (td, J=10,16, 6,02 Hz, 1H), 5,88 (d, J=6,27 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H), 7,22 (d, J=2,51 Hz, 1H), 7,28 (d, J=6,02 Hz, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 8,09 (d, J=9,04 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H); MS: MS m/z 822,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4007

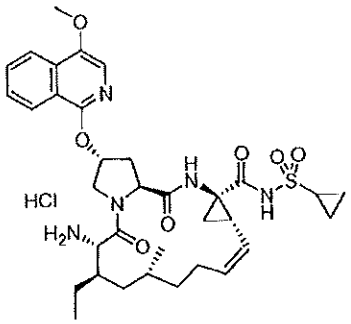
Tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato



Composto 4007

Il composto 4007 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,82- 0,86 (m, 4H), 1,01-1,12 (m, 7H), 1,16 (s, 9H), 1,27-1,34 (m, 7H), 1,51-1,58 (m, 1H), 1,60-1,95 (m, 2H), 2,42-2,43 (m, 2H), 2,71-2,75 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 4,02-4,04 (m, 4H), 4,11 (m, 1H), 4,61-4,62 (m, 1H), 4,75-4,84 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 6,58-6,61 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 8,09-8,14 (m, 2H); MS: MS m/z 768,5 (M^++1).

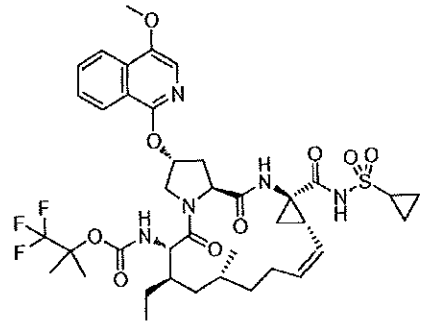
Preparazione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato



Una soluzione di composto 4007 (100 mg, 0,13 mmol) in HCl 4M in diossano è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (70 mg, 99%). Il composto grezzo è stato lavato con etere dietilico e portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 668,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4008

1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato

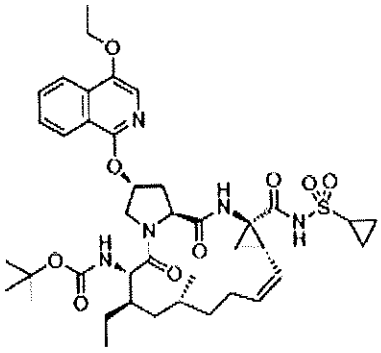


Composto 4008

Il composto 4008 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,80 (d, J=15,06 Hz, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,97-1,16 (m, 8H), 1,25-1,36 (m, 6H), 1,41-1,61 (m, 7H), 1,76 (dd, J=8,28, 5,52 Hz, 1H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,41 (ddd, J=13,87, 10,10, 3,89 Hz, 2H), 2,66-2,77 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 1H), 3,93-4,04 (m, 5H), 4,63 (dd, J=10,16, 6,90 Hz, 1H), 4,96-5,07 (m, 1H), 5,60 (td, J=9,98, 6,15 Hz, 1H), 5,82 (s largo, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,72 (ddd, J=8,28, 7,03, 1,25 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=12,17, 8,41 Hz, 2H); ^{19}F-NMR: δ ppm -85,11 (3F); MS: MS m/z 822,52 (M^++1).

Preparazione del composto 4009

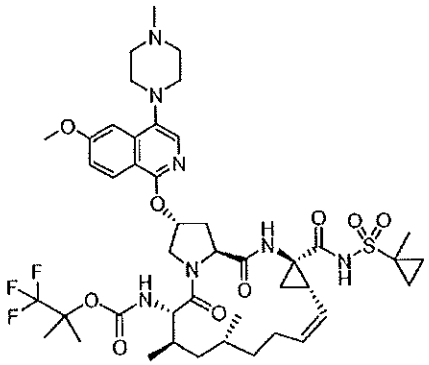
Tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato



Composto 4009

Il composto 4009 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1. MS: MS m/z 783,3 (M^++1).

Preparazione del composto 4013



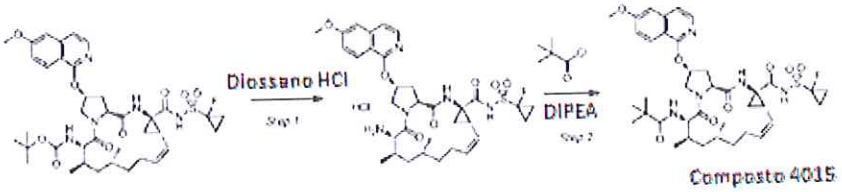
Composto 4013

Il composto 4013 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4013: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-(4-metilpiperazin-1-il)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,05 (s, 1H) 8,11-8,17 (m, 1H) 7,79 (s, 1H) 7,41 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,35 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,18 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,87 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,48, 5,40 Hz, 1H) 5,00 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,61-4,75 (m, 2H) 3,97-4,06 (m, 4H) 3,78-3,84 (m, 1H) 3,65-3,72 (m, 2H) 3,45-3,57 (m, 4H) 3,19-3,28 (m, 2H) 3,06 (s, 3H) 2,68-2,76 (m, 2H) 2,44 (ddd, J=13,80, 10,04, 4,27 Hz, 2H) 1,77 (dd, J=8,28, 5,52 Hz, 1H) 1,64-1,70 (m, 1H) 1,57 (dd, J=9,41, 5,65 Hz, 1H) 1,39-1,53 (m, 6H) 1,20-1,37 (m, 6H) 0,96-1,05 (m, 9H) 0,79-0,94 (m, 4H); MS: MS m/z 920,9 (M^++1).

Schema:



Passaggio 1: preparazione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N(1-fluorociclopropilsolfonil)-2-(-6metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato

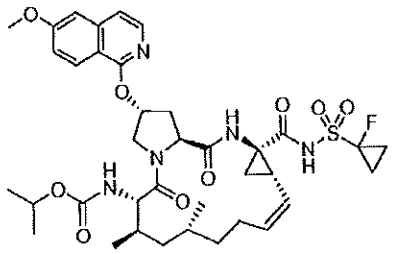
Una soluzione di tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-fluorociclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato (30 mg, 0,039 mmol) in HCl 4M in diossano (5 ml di soluzione 4M) è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (23 mg, 90%) come solido marrone. Il composto grezzo è stato lavato con etere dietilico e portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS: MS m/z 772,8,0 (M^+-36).

Passaggio 2: preparazione del composto 4015

Ad una soluzione di (2R,6S,7R,9R,13as,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(1-fluorociclopropilsolfonil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato (23 mg, 0,034 mmol) in DCM è stato aggiunto cloruro di pivaloile (4 mg, 0,034 mmol) cui è seguita DIPEA (15 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. La massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. La massa di reazione è stata diluita con DCM e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e fatto evaporare a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare 10 mg (40%) di composto 4015 come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,97 (s, 1H) 8,05 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,89 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,25 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,17-7,20 (m, 1H) 7,07 (dd, J=9,03, 2,26 Hz, 1H) 5,86-5,90 (m, 1H) 5,57-5,64 (m, 1H) 4,98 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,53-4,63 (m, 2H) 4,27 (dd, J=10,67, 8,66 Hz, 1H) 4,05 (dd, J=11,54, 3,76 Hz, 1H) 3,92 (s, 3H) 2,73

(t, J=8,16 Hz, 2H) 2,35-2,46 (m, 2H) 1,94-2,06 (m, 2H) 1,69-1,82 (m, 3H) 1,44-1,66 (m, 6H) 1,19-1,38 (m, 3H) 0,96-1,02 (m, 11H) 0,93 (d, J=6,53 Hz, 3H) 0,80-0,88 (m, 1H); MS: MS m/z 756,0 (M^++1).

Preparazione del composto 4016

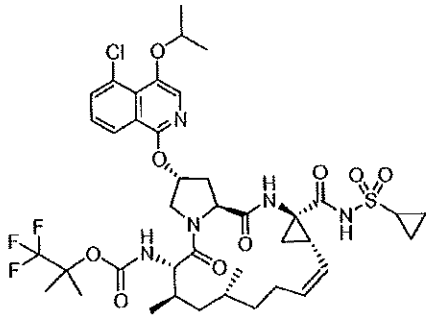


Composto 4016

Il composto 4016 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4016: isopropil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,02 (s, 1H) 8,12 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,92 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,29 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,22 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,12 (d, J=9,03 Hz, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,57-5,65 (m, 1H) 4,94-5,02 (m, 1H) 4,70 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,62 (dd, J=9,79, 7,03 Hz, 1H) 4,30-4,38 (m, 1H) 4,05 (dd, J=11,29, 3,51 Hz, 1H) 3,90-3,96 (m, 4H) 2,69-2,79 (m, 2H) 2,33-2,49 (m, 2H) 1,99 (s largo, 1H) 1,89 (d, J=5,52 Hz, 1H) 1,72-1,83 (m, 3H) 1,56-1,70 (m, 2H) 1,45-1,54 (m, 4H) 1,20-1,33 (m, 2H) 1,08 (d, J=6,27 Hz, 3H) 1,00 (dd, J=11,29, 6,53 Hz, 6H) 0,92 (d, J=6,27 Hz, 3H) 0,81-0,88 (m, 1H); MS: MS m/z 758,9 (M^++1).

Preparazione del composto 4017

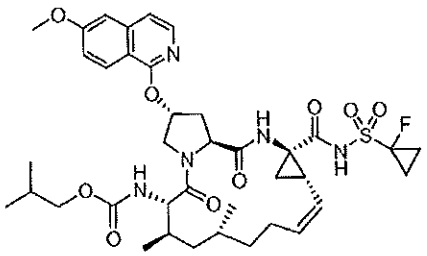


Composto 4017

Il composto 4017 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4017: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-cloro-4-isopropossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17 (dd, J=8,28, 1,00 Hz, 1H) 7,72-7,77 (m, 2H) 7,45 (t, J=7,91 Hz, 1H) 5,83 (s largo, 1H) 5,59-5,66 (m, 1H) 5,04 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,77 (d, J=11,80 Hz, 1H) 4,64-4,70 (m, 2H) 3,98 (dd, J=11,54, 3,26 Hz, 1H) 3,76-3,82 (m, 1H) 2,90-2,97 (m, 1H) 2,68-2,78 (m, 2H) 2,43 (ddd, J=13,87, 10,23, 4,02 Hz, 2H) 2,00 (s largo, 1H) 1,75-1,90 (m, 3H) 1,59 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,50 (d, J=7,03 Hz, 2H) 1,44 (dd, J=6,02, 2,76 Hz, 7 H) 1,31-1,36 (m, 4H) 1,21-1,28 (m, 1H) 1,05-1,19 (m, 3H) 1,02 (d, J=7,03 Hz, 3H) 0,98 (d, J=6,27 Hz, 3H) 0,92 (s, 3H) 0,78-0,86 (m, 1H); MS: MS m/z 870,8 (M^++1).

Preparazione del composto 4018

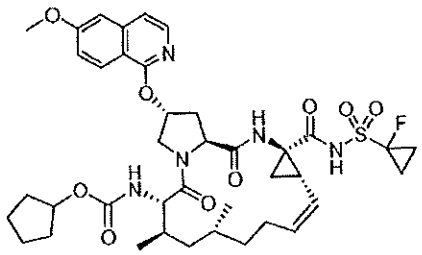


Composto 4018

Il composto 4018 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4018: isobutil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,02 (s, 1H) 8,10 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,92 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,28 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,21 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,11 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,61 (td, J=10,16, 6,02 Hz, 1H) 5,00 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,59-4,72 (m, 2H) 4,04 (dd, J=11,42, 3,39 Hz, 1H) 3,88-3,96 (m, 4H) 3,43-3,49 (m, 1H) 2,71-2,79 (m, 2H) 2,36-2,48 (m, 2H) 1,91 (d, J=5,77 Hz, 3H) 1,72-1,81 (m, 3H) 1,58-1,68 (m, 3H) 1,46-1,55 (m, 3H) 1,21-1,31 (m, 2H) 1,00 (dd, J=10,79, 6,78 Hz, 6H) 0,81-0,88 (m, 1H) 0,78 (dd, J=6,78, 1,76 Hz, 6H); MS: MS m/z 772,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4019

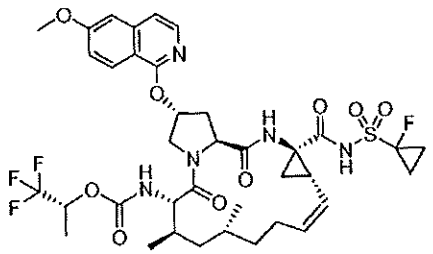


Composto 4019

Il composto 4019 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4019: ciclopentil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,02 (s, 1H) 8,12 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,92 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,29 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,22 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,13 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,61 (td, J=10,04, 6,02 Hz, 1H) 4,99 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,60-4,73 (m, 2H) 4,50 (s largo, 1H) 4,04 (dd, J=11,54, 3,26 Hz, 1H) 3,89-3,97 (m, 4H) 2,71-2,79 (m, 2H) 2,33-2,48 (m, 2H) 1,84-2,05 (m, 2H) 1,72-1,81 (m, 3H) 1,57-1,70 (m, 4H) 1,40-1,55 (m, 9H) 1,20-1,34 (m, 3H) 0,99 (dd, J=14,18, 6,65 Hz, 6H) 0,79-0,87 (m, 1H); MS: MS m/z 784,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4020



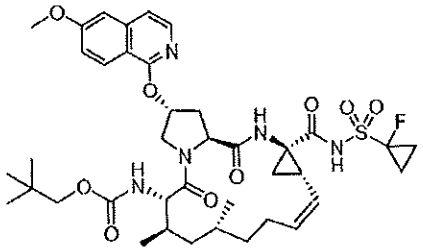
Composto 4020

Il composto 4020 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4020: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,01 (s, 1H) 8,09 (s, 1H) 7,89-7,93 (m, 1H) 7,28 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,21 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,08 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,61 (td, J=9,85, 6,15 Hz, 1H) 4,96-5,03 (m,

1H) 4,77 (s, 1H) 4,63 (dd, J=10,04, 7,28 Hz, 1H) 4,52 (dt, J=13,43, 6,84 Hz, 1H) 4,02 (dd, J=11,42, 3,39 Hz, 1H) 3,92-3,96 (m, 3H) 3,85-3,90 (m, 1H) 2,69-2,79 (m, 2H) 2,33-2,48 (m, 2H) 1,89-2,05 (m, 2H) 1,70-1,83 (m, 3H) 1,57-1,69 (m, 2H) 1,41-1,56 (m, 4H) 1,30-1,37 (m, 2H) 1,18-1,27 (m, 4H) 1,01 (dd, J7=8,28, 6,78 Hz, 6H) 0,81-0,88 (m, 1H); MS: MS m/z 810,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4022

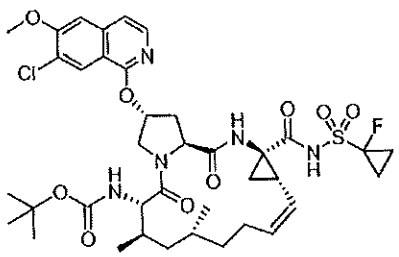


Composto 4022

Il composto 4022 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4022: neopentil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,05 (s, 1H) 8,12 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,93 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,30 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,23 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,58-5,66 (m, 1H) 5,01 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,74 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,63 (dd, J=10,29, 7,28 Hz, 1H) 4,04 (dd, J=11,67, 3,64 Hz, 1H) 3,95 (s, 3H) 3,93 (s, 1H) 3,21 (d, J=10,29 Hz, 1H) 2,72- 2,79 (m, 2H) 2,39-2,47 (m, 1H) 1,88-2,04 (m, 2H) 1,74-1,81 (m, 3H) 1,60-1,69 (m, 3H) 1,48-1,55 (m, 3H) 1,26 (s largo, 2H) 1,01 (d, J=3,26 Hz, 6H) 0,85 (s, 1H) 0,79 (s, 9H) 0,70 (s largo, 1H); MS: MS m/z 786,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4024

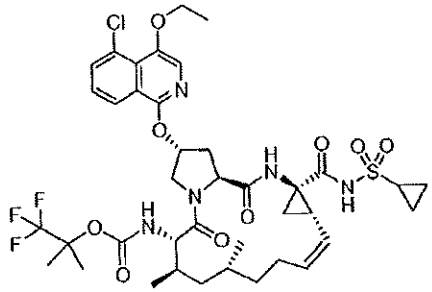


Composto 4024

Il composto 4024 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 2024: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,4aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,12 (s, 1H) 7,96 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,35 (s, 1H) 7,29 (d, J=6,02 Hz, 1H) 6,60 (d, J=8,53 Hz, 1H) 5,92 (s largo, 1H) 5,55-5,61 (m, 1H) 4,68 (s, 2H) 4,02- 4,06 (m, 4H) 3,83 (d, J=10,29 Hz, 1H) 2,69-2,75 (m, 1H) 2,35-2,51 (m, 2H) 2,01 (s, 2H) 1,79-1,89 (m, 2H) 1,73-1,76 (m, 1H) 1,60 (dd, J=9,66, 5,40 Hz, 2H) 1,40-1,52 (m, 3H) 1,23-1,32 (m, 2H) 1,15 (s largo, 1H) 1,08 (s, 9H) 1,00 (dd, J=14,05, 6,78 Hz, 6H) 0,81 (t, J=12,17 Hz, 1H); MS: MS m/z 804,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4025

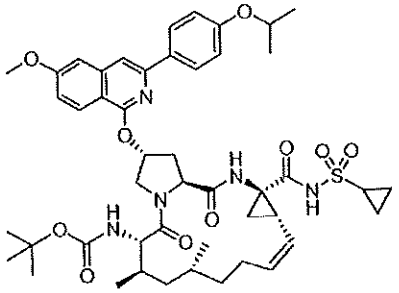


Composto 4025

Il composto 4025 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 2025: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-cloro-4-etossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,18 (dd, J=8,41, 1,13 Hz, 1H) 7,78 (dd, J=7,65, 1,13 Hz, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,47 (t, J=8,03 Hz, 1H) 5,83 (s largo, 1H) 5,59-5,66 (m, 1H) 5,06 (t, J=9,41 Hz, 1H) 4,78 (d, J=11,80 Hz, 1H) 4,65 (dd, J=10,54, 7,03 Hz, 1H) 4,18 (q, J=6,86 Hz, 2H) 3,98 (dd, J=11,42, 3,14 Hz, 1H) 3,72- 3,81 (m, 2H) 3,26 (d, J=7,28 Hz, 1H) 2,91-2,98 (m, 1H) 2,68-2,78 (m, 2H) 2,40-2,47 (m, 2H) 1,91-2,02 (m, 1H) 1,76-1,88 (m, 3H) 1,60 (d, J=4,02 Hz, 1H) 1,51-1,55 (m, 3H) 1,44-1,50 (m, 1H) 1,40 (d, J=5,52 Hz, 3H) 1,35 (s, 2H) 1,24 (d, J=9,03 Hz, 1H) 1,14-1,18 (m, 1H) 0,98-1,04 (m, 6H) 0,94 (s, 3H) 0,83 (t, J=11,92 Hz, 1H); MS: MS m/z 855,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4026



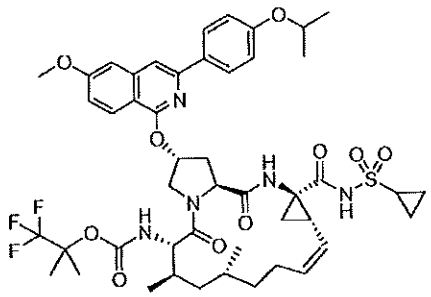
Composto 4026

Il composto 4026 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4026: tert-butil (2R,6S,7R,9R, 3aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,05-8,13 (m, 3H) 7,68 (s, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,02 (d, J=8,78 Hz, 3H) 6,08 (s largo, 1H) 5,59-5,66 (m, 1H) 5,05 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,55-4,74 (m, 3H) 4,15 (d, J=8,53 Hz, 1H) 3,95 (s, 3H) 2,94 (s largo, 1H) 2,72- 2,85 (m, 2H) 2,41-2,54 (m, 2H) 2,00 (s largo, 1H) 1,76-1,92 (m, 4H) 1,60 (d, J=9,54 Hz, 1H) 1,44-1,55 (m, 3H) 1,37 (s, 4H) 1,31 (s largo, 3H) 1,23 (s, 6H) 1,08-1,17 (m, 2H) 1,02 (dd, J=16,19, 6,40 Hz, 9H) 0,83-0,93 (m, 2H); MS: MS m/z 886,9 (M^+-1).

Preparazione del composto 4027

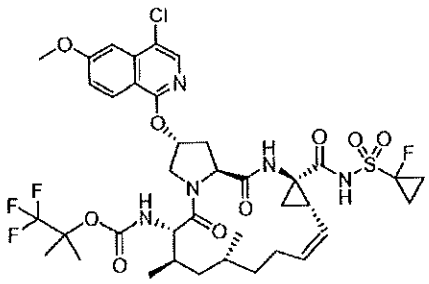


Composto 4027

Il composto 4027 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4027: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,05-8,13 (m, 3H) 7,69 (s, 1H) 7,22-7,32 (m, 1H) 6,99-7,06 (m, 3H) 6,07 (s largo, 1H) 5,64 (td, J=10,04, 5,52 Hz, 1H) 5,03-5,09 (m, 1H) 4,78 (d, J=1,04 Hz, 1H) 4,64-4,74 (m, 2H) 4,12 (dd, J=11,54, 3,51 Hz, 1H) 3,96 (s, 3H) 3,87-3,92 (m, 1H) 2,91-2,98 (m, 1H) 2,70-2,84 (m, 2H) 2,38-2,53 (m, 2H) 1,77-2,03 (m, 4H) 1,58-1,62 (m, 1H) 1,45-1,55 (m, 2H) 1,41-1,43 (m, 3H) 1,37 (s, 4H) 1,30-1,35 (m, 2H) 1,26 (dd, J=8,91,4,64 Hz, 1H) 1,13 (s, 3H) 1,04 (d, J=7,03 Hz, 3H) 1,00 (s, 6H) 0,83-0,89 (m, 2H); MS: MS m/z 940,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4028

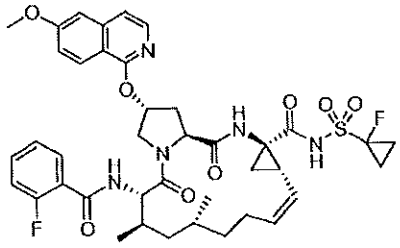


Composto 4028

Il composto 4028 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4028: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-cloro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,12- 8,18 (m, 1H) 8,02- 8,06 (m, 1H) 7,40-7,43 (m, 1H) 7,20-7,24 (m, 1H) 5,83-5,87 (m, 1H) 5,56-5,63 (m, 1H) 4,72- 4,78 (m, 1H) 4,62- 4,67 (m, 1H) 4,00 (s, 4H) 3,78-3,83 (m, 1H) 2,71-2,77 (m, 1H) 2,35-2,49 (m, 2H) 1,94-2,02 (m, 1H) 1,71-1,89 (m, 4H) 1,56-1,67 (m, 3H) 1,40-1,51 (m, 4H) 1,33-1,36 (m, 3H) 1,30-1,32 (m, 1H) 1,20-1,27 (m, 1H) 1,06-1,16 (m, 1H) 0,95-1,03 (m, 6H) 0,89-0,92 (m, 1H) 0,78-0,86 (m, 2H); MS: MS m/z 858,2 (M^+-1).

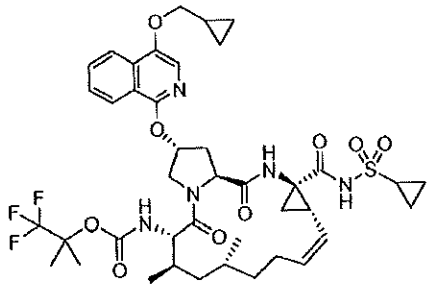
Preparazione del composto 4029



Composto 4029

Ad una soluzione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(1-fluorociclopropilsolfonil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato (30 mg, 0,044 mmol) in DCM (10 ml) è stato aggiunto acido 2-fluorobenzoico (6,2 mg, 0,044 mmol) cui sono seguiti HATU (15 mg, 0,05 mmol) e DIPEA (13 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con DCM e lavata con una soluzione salina satura. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto desiderato (14 mg, 40%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,05 (s, 1H) 8,21-8,28 (m, 1H) 8,09 (d, J=9,04 Hz, 1H) 7,93 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,46-7,54 (m, 1H) 7,11-7,29 (m, 4H) 7,01-7,07 (m, 1H) 5,91-5,97 (m, 1H) 5,63 (d, J=6,02 Hz, 1H) 4,99-5,06 (m, 1H) 4,80 (d, J=12,55 Hz, 1H) 4,64 (dd, J=9,91, 6,90 Hz, 1H) 4,43-4,50 (m, 1H) 4,13 (dd, J=11,42, 3,64 Hz, 1H) 3,94 (s, 3H) 2,71-2,83 (m, 3H) 2,38-2,50 (m, 2H) 1,97-2,12 (m, 2H) 1,83-1,91 (m, 1H) 1,72-1,80 (m, 2H) 1,43-1,70 (m, 5H) 1,22-1,41 (m, 3H) 1,06 (dd, J=10,16, 6,65 Hz, 3H) 0,90-0,96 (m, 1H); MS: MS m/z 794,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4030

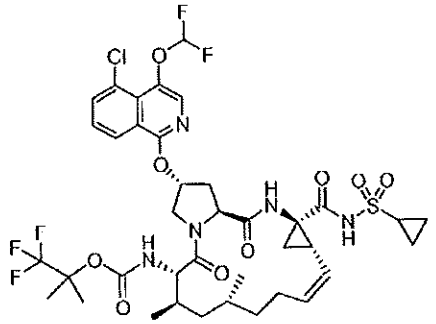


Composto 4030

Il composto 4030 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4030: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(ciclopropilmetossi)isochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17 (dd, J=8,28, 4,52 Hz, 2H) 7,75 (td, J=7,72, 1,13 Hz, 1H) 7,54-7,59 (m, 2H) 5,83 (s largo, 1H) 5,59-5,67 (m, 1H) 5,04 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,76 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,64-4,68 (m, 1H) 3,98-4,05 (m, 3H) 3,80-3,85 (m, 1H) 2,90-2,97 (m, 1H) 2,69-2,77 (m, 2H) 2,43 (ddd, J=13,80, 10,04, 4,02 Hz, 2H) 1,76-2,03 (m, 4H) 1,60 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,44-1,55 (m, 2H) 1,30-1,43 (m, 6H) 1,06-1,26 (m, 3H) 0,95-1,04 (m, 9H) 0,83 (t, J=11,80 Hz, 1H) 0,67-0,72 (m, 2H) 0,43-0,47 (m, 2H); MS: MS m/z 846,7 (M^+-1).

Preparazione del composto 4031



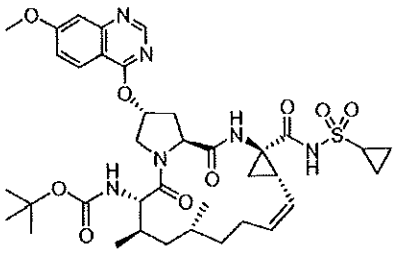
Composto 4031

Il composto 4031 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4031: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-cloro-4-(difluorometossi)isochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,26 (dd, J=8,41, 1,13 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,89 (dd, J=7,53, 1,00 Hz, 1H) 7,56 (t, J=7,91 Hz, 1H) 6,84 (s, 1H) 5,88-5,92 (m, 1H) 5,63 (td, J=10,48, 5,65 Hz, 1H) 5,04 (t, J=9,91 Hz, 1H)

4,67 (dd, J=10,29, 7,03 Hz, 1H) 4,57 (s largo, 1H) 4,01 (dd, J=11,54, 3,26 Hz, 1H) 3,78 (dd, J=10,79, 7,78 Hz, 1H) 2,91-2,97 (m, 1H) 2,68-2,79 (m, 2H) 2,39-2,49 (m, 2H) 1,75-1,90 (m, 3H) 1,60 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,42-1,54 (m, 2H) 1,30-1,36 (m, 6H) 1,06-1,28 (m, 3H) 1,00 (dd, J=15,18, 6,65 Hz, 6H) 0,93 (s, 3H) 0,79-0,86 (m, 1H); MS: MS m/z 876,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4032

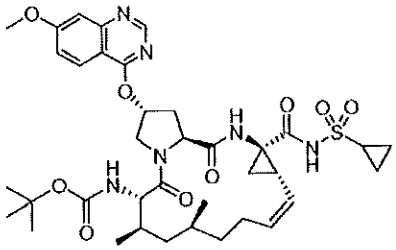


Composto 4032

Il composto 4032 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4032: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinazolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,02 (s, 1H) 8,86 (s, 1H) 8,15 (d, J=10,04 Hz, 1H) 7,24-7,31 (m, 2H) 6,04 (s largo, 1H) 5,64 (td, J=10,16, 5,52 Hz, 1H) 5,05 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,65 (dd, J=10,04, 7,28 Hz, 1H) 4,07 (dd, J=11,80, 3,26 Hz, 1H) 4,01 (s, 3H) 3,79 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,90-3,00 (m, 1H) 2,67-2,83 (m, 2H) 2,39-2,55 (m, 2H) 1,92- 2,02 (m, 1H) 1,76-1,88 (m, 3H) 1,57-1,63 (m, 2H) 1,43-1,54 (m, 2H) 1,28-1,39 (m, 2H) 1,12-1,27 (m, 3H) 1,06-1,10 (m, 9H) 1,01 (dd, J=13,43, 6,65 Hz, 6H) 0,84 (t, J=12,92 Hz, 1H); MS: MS m/z 756,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4033

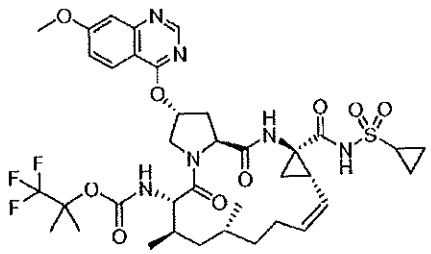


Composto 4033

Il composto 4033 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4033: tert-butil (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinazolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,72 (s, 1H) 8,11 (d, J=9,04 Hz, 1H) 7,18-7,29 (m, 2H) 6,01 (s largo, 1H) 5,73 (d, J=7,78 Hz, 1H) 5,02- 5,16 (m, 1H) 4,60-4,73 (m, 2H) 4,10 (d, J=7,03 Hz, 2H) 3,98 (s, 3H) 2,87-2,97 (m, 1H) 2,75 (dd, J=13,93, 7,40 Hz, 1H) 2,49 (d, J=9,54 Hz, 2H) 1,98 (s largo, 2H) 1,73 (dd, J=8,03, 5,52 Hz, 1H) 1,63 (s largo, 2H) 1,46 (d, J=6,53 Hz, 2H) 1,21-1,35 (m, 4H) 1,18 (s, 9H) 1,07-1,14 (m, 5H) 1,02 (s largo, 1H) 0,94 (d, J=6,78 Hz, 3H); MS: MS m/z 756,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4034

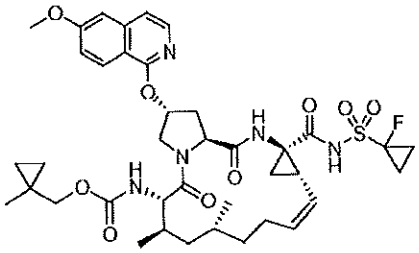


Composto 4034

Il composto 4034 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4034: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinazolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,02 (s, 1H) 8,78 (s, 1H) 8,10 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,14-7,30 (m, 2H) 5,97-6,01 (m, 1H) 5,63 (td, J=10,16, 5,52 Hz, 1H) 5,05 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,67 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 4,02- 4,07 (m, 1H) 4,00 (s, 3H) 3,73-3,80 (m, 1H) 2,89-2,99 (m, 1H) 2,65-2,82 (m, 2H) 2,37-2,53 (m, 2H) 1,73-2,03 (m, 5H) 1,61 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,42-1,54 (m, 2H) 1,28-1,33 (m, 4H) 1,05-1,25 (m, 4H) 0,96-1,03 (m, 9H) 0,79-0,88 (m, 1H); MS: MS m/z 807,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4036



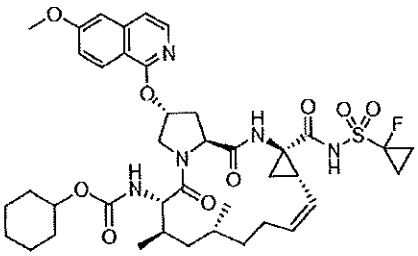
Composto 4036

Il composto 4036 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4036: (1-metilciclopropil)metil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,10 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,92 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,27 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,21 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,11 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 7,03 (d, J=8,28 Hz, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,62 (td, J=10,10,

5,90 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,58-4,73 (m, 2H) 4,04 (dd, J=11,54, 3,51 Hz, 1H) 3,89-3,97 (m, 5H) 3,47 (s, 1H) 2,71-2,80 (m, 2H) 2,33-2,51 (m, 2H) 1,86-2,07 (m, 2H) 1,72-1,83 (m, 3H) 1,58-1,69 (m, 3H) 1,45-1,56 (m, 4H) 1,20-1,33 (m, 2H) 0,96-1,06 (m, 7H) 0,81-0,89 (m, 1H) 0,15-0,35 (m, 4H); MS: MS m/z 784,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4037

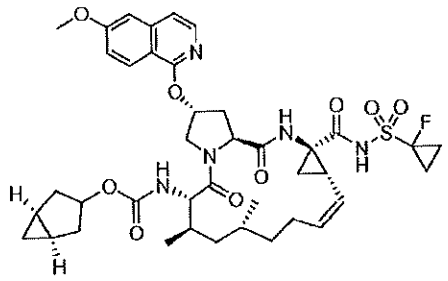


Composto 4037

Il composto 4037 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4037: cicloesil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,03 (s, 1H) 8,10 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,92 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,29 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,23 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,90 (s largo, 1H) 5,61 (td, J=10,04, 5,77 Hz, 1H) 5,00 (t, J=9,79 Hz, 1H) 4,73 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,63 (dd, J=10,04, 7,53 Hz, 1H) 4,04 (dd, J=11,17, 3,39 Hz, 2H) 3,95 (s, 3H) 3,91 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,69-2,79 (m, 2H) 2,33-2,49 (m, 2H) 2,00 (s largo, 1H) 1,89 (d, J=5,52 Hz, 1H) 1,71-1,81 (m, 3H) 1,62-1,69 (m, 3H) 1,54-1,62 (m, 3H) 1,45-1,54 (m, 4H) 1,41 (m, 1H) 1,05-1,31 (m, 6H) 1,00 (dd, J=12,92, 6,65 Hz, 6H) 0,76-0,89 (m, 1H); MS: MS m/z 798,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4038

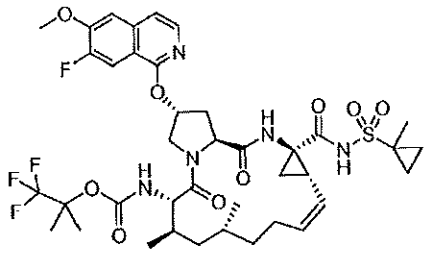


Composto 4038

Il composto 4038 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4038: (1R,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il (2R,6S,7R,9R,13aS,4aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,02 (s, 1H) 8,11 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,92 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,31 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,24 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,16 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,62 (td, J=10,04, 6,02 Hz, 1H) 4,95-5,04 (m, 1H) 4,52- 4,72 (m, 3H) 4,04 (dd, J=11,54, 3,26 Hz, 1H) 3,96 (s, 3H) 3,90 (d, J=11,04 Hz, 1H) 2,69-2,79 (m, 2H) 2,32- 2,49 (m, 2H) 1,94-2,05 (m, 2H) 1,86-1,92 (m, 1H) 1,76 (td, J=8,78, 5,52 Hz, 4H) 1,56-1,71 (m, 3H) 1,45-1,55 (m, 3H) 1,41-1,45 (m, 1H) 1,29-1,39 (m, 2H) 1,19-1,27 (m, 1H) 1,14 (d, J=3,26 Hz, 1H) 0,99 (dd, J=17,32, 6,78 Hz, 6H) 0,77-0,87 (m, 1H) 0,27-0,41 (m, 2H); MS: MS m/z 794,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4039

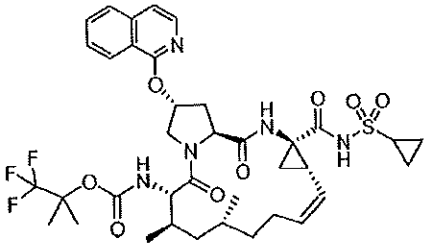


Composto 4039

Il composto 4039 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4039: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,04 (s, 1H) 7,96 (s, 1H) 7,80 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,41 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,31 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,90 (t, J=3,26 Hz, 1H) 5,63 (td, J=10,48, 5,90 Hz, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,64-4,74 (m, 2H) 4,03 (s, 4H) 3,83 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,66-2,79 (m, 2H) 2,39-2,51 (m, 2H) 1,74-2,02 (m, 4H) 1,62-1,70 (m, 1H) 1,58 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,38-1,53 (m, 9H) 1,25-1,30 (m, 1H) 1,13 (s, 3H) 1,01 (t, J=6,27 Hz, 6H) 0,85-0,93 (m, 3H); MS: MS m/z 838,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4040

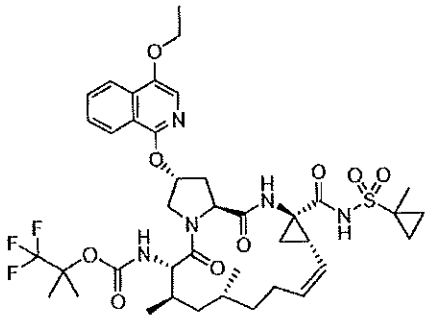


Composto 4040

Il composto 4040 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4040: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 11,18 (s largo, 1H) 9,00 (s largo, 1H) 8,13 (d, J=8,28 Hz, 1H) 8,04 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,91 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,73-7,83 (m, 1H) 7,58 (t, J=7,53 Hz, 1H) 7,41 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,48-5,59 (m, 1H) 5,05 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,49-4,60 (m, 2H) 3,91 (dd, J=11,42, 3,39 Hz, 1H) 3,71 (dd, J=10,79, 8,03 Hz, 1H) 2,88-2,96 (m, 1H) 2,62- 2,73 (m, 2H) 2,27-2,36 (m, 2H) 1,79-1,94 (m, 2H) 1,66-1,73 (m, 1H) 1,53-1,62 (m, 2H) 1,43 (d, J=7,53 Hz, 1H) 1,37 (s largo, 2H) 1,33 (s, 3H) 1,13 (dd, J=11,80, 7,28 Hz, 3H) 1,04 (s, 3H) 0,89-0,99 (m, 6H) 0,71-0,78 (m, 1H); MS: MS m/z 778,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4041



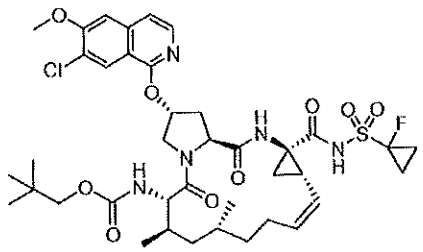
Composto 4041

Il composto 4041 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4041: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm

8,15 (t, J=7,91 Hz, 2H) 7,73 (t, J=7,65 Hz, 1H) 7,52-7,59 (m, 2H) 5,83 (s largo, 1H) 5,58-5,66 (m, 1H) 4,98 (s largo, 1H) 4,76 (d, J=12,55 Hz, 2H) 4,66 (dd, J=10,04, 7,03 Hz, 1H) 4,57 (s, 1H) 4,21-4,26 (m, 2H) 4,02 (dd, J=11,54, 3,26 Hz, 1H) 3,83 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,70-2,78 (m, 2H) 2,43 (ddd, J=13,74, 9,85, 4,27 Hz, 2H) 1,97 (s largo, 3H) 1,73-1,83 (m, 2H) 1,66 (d, J=11,04 Hz, 1H) 1,51-1,59 (m, 7H) 1,37-1,51 (m, 4H) 1,30-1,36 (m, 3H) 1,24 (d, J=12,80 Hz, 1H) 0,93-1,04 (m, 6H) 0,79-0,91 (m, 2H); MS: MS m/z 836,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4042

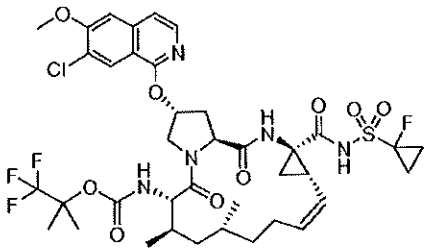


Composto 4042

Il composto 4042 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4042: neopentil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,16 (s, 1H) 7,96 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,36 (s, 1H) 7,31 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,93 (s largo, 1H) 5,61 (s largo, 1H) 4,74 (d, J=11,04 Hz, 2H) 4,57-4,67 (m, 2H) 4,00-4,05 (m, 4H) 3,88 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,39 (s largo, 1H) 3,22 (d, J=10,54 Hz, 1H) 2,70-2,79 (m, 2H) 2,36-2,49 (m, 2H) 2,01 (s largo, 1H) 1,90 (s largo, 1H) 1,71-1,83 (m, 3H) 1,62 (s largo, 2H) 1,49 (d, J=12,80 Hz, 4H) 1,01 (t, J=6,65 Hz, 6H) 0,82- 0,95 (m, 2H) 0,78 (s, 9H); MS: MS m/z 818,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4043

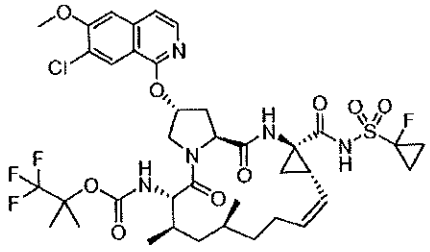


Composto 4043

Il composto 4043 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4043: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,13 (s, 1H) 7,98 (s, 1H) 7,37 (s, 1H) 7,31 (s, 1H) 5,93 (s largo, 1H) 5,61 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,01 (s largo, 1H) 4,68-4,76 (m, 2H) 3,97-4,05 (m, 4H) 3,76-3,81 (m, 1H) 3,28 (s largo, 1H) 2,71-2,78 (m, 2H) 2,35-2,50 (m, 2H) 2,00 (d, J=12,55 Hz, 1H) 1,83-1,92 (m, 1H) 1,72-1,82 (m, 3H) 1,57-1,70 (m, 3H) 1,40-1,56 (m, 4H) 1,28-1,32 (m, 2H) 1,23 (s largo, 1H) 0,97-1,03 (m, 9H) 0,79-0,87 (m, 1H); MS: MS m/z 860,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4044

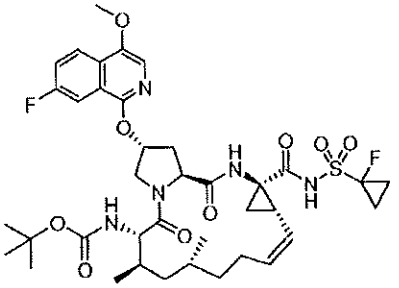


Composto 4044

Il composto 4044 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4044: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13a,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,15 (s, 1H) 7,97 (d, J-5,77 Hz, 1H) 7,36 (s, 1H) 7,31 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,93 (s largo, 1H) 5,70 (s largo, 1H) 5,05 (s largo, 1H) 4,72- 4,79 (m, 1H) 4,55 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,09 (s largo, 1H) 4,04 (s, 3H) 2,72 (s largo, 1H) 2,51 (s largo, 1H) 2,01 (s largo, 2H) 1,59-1,76 (m, 5H) 1,42-1,55 (m, 6H) 1,40 (s, 3H) 1,29-1,34 (m, 2H) 1,24 (s largo, 2H) 1,18 (s, 3H) 1,13-1,16 (m, 1H) 1,10 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,97-1,04 (m, 1H) 0,94 (d, J=6,78 Hz, 3H); MS: MS m/z 858,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4045



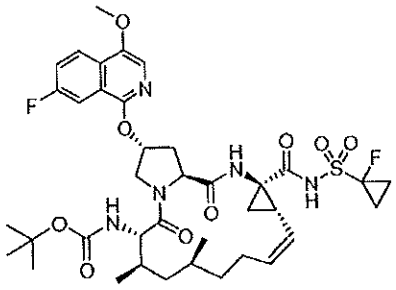
Composto 4045

Il composto 4012 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4045: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17 (dd, J=9,03, 5,27 Hz, 1H) 7,75 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H) 7,50-7,58 (m, 2H) 6,62 (d, J=7,78 Hz, 1H) 5,84 (s largo,

1H) 5,54-5,63 (m, 1H) 5,14 (s largo, 1H) 4,71 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,57-4,65 (m, 1H) 4,01-4,06 (m, 4H) 3,82- 3,89 (m, 1H) 2,74 (dd, J=14,05, 7,03 Hz, 1H) 2,32- 2,49 (m, 2H) 2,01 (s, 1H) 1,78-1,91 (m, 2H) 1,69-1,77 (m, 2H) 1,57-1,68 (m, 2H) 1,39-1,55 (m, 3H) 1,20-1,36 (m, 2H) 1,12 (s, 9H) 1,00 (dd, J=11,67, 6,65 Hz, 6H) 0,82 (t, J=11,54 Hz, 1H); MS: MS m/z 790,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4046

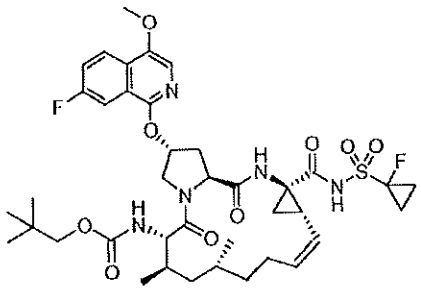


Composto 4046

Il composto 4046 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4046: tert-butil (2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17 (dd, J=9,16, 5,40 Hz, 1H) 7,73-7,78 (m, 1H) 7,50-7,58 (m, 2H) 5,86 (s largo, 1H) 5,72 (d, J=9,54 Hz, 1H) 5,07 (s largo, 1H) 4,65-4,74 (m, 1H) 4,52 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,06-4,17 (m, 2H) 4,03 (s, 3H) 2,72 (dd, J=13,93, 7,15 Hz, 1H) 2,56-2,67 (m, 1H) 2,41-2,55 (m, 2H) 1,91-2,04 (m, 2H) 1,71 (dd, J=8,16, 5,65 Hz, 2H) 1,65 (dd, J=10,79, 5,77 Hz, 3H) 1,39-1,54 (m, 3H) 1,29 (d, J=17,82 Hz, 3H) 1,21 (s, 9H) 1,10 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,93 (d, J=6,78 Hz, 3H); MS: MS m/z 790,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4047

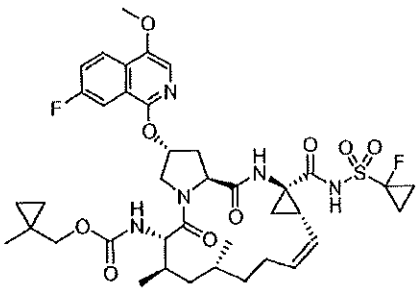


Composto 4047

Il composto 4047 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4047: neopentil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,18 (dd, J=9,16, 5,14 Hz, 1H) 7,82 (dd, J=9,66, 2,38 Hz, 1H) 7,50-7,58 (m, 1H) 7,07 (d, J=7,78 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,61 (d, J=5,27 Hz, 1H) 4,73 (d, J=11,80 Hz, 2H) 4,56-4,63 (m, 1H) 4,04 (s, 3H) 4,01 (s largo, 1H) 3,92 (d, J=10,54 Hz, 1H) 3,44-3,48 (m, 1H) 2,70-2,79 (m, 2H) 2,36-2,48 (m, 2H) 2,01 (s, 1H) 1,85-1,96 (m, 1H) 1,70-1,85 (m, 3H) 1,57-1,69 (m, 2H) 1,49 (d, J=16,81 Hz, 3H) 1,19-1,38 (m, 1H) 0,98-1,06 (m, 6H) 0,84-0,93 (m, 2H) 0,81 (s, 9H) 0,72 (s largo, 1H); MS: MS m/z 804,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4048

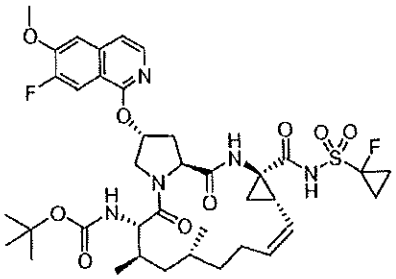


Composto 4048

Il composto 4048 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4048: (1-metilciclopropil)metil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,37 (dd, J=9,04, 5,52 Hz, 1H) 7,00 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H) 6,69-6,77 (m, 2H) 6,25 (d, J=8,53 Hz, 1H) 5,03 (s largo, 1H) 4,76-4,85 (m, 1H) 4,21 (s largo, 1H) 3,91 (d, J=11,04 Hz, 1H) 3,80 (dd, J=9,91, 7,40 Hz, 1H) 3,18-3,24 (m, 4H) 3,11 (dd, J=10,54, 8,53 Hz, 1H) 2,71-2,75 (m, 1H) 2,60-2,64 (m, 1H) 1,87-1,99 (m, 2H) 1,54-1,67 (m, 2H) 1,05-1,24 (m, 2H) 0,90-1,03 (m, 2H) 0,77-0,88 (m, 2H) 0,60-0,75 (m, 3H) 0,42- 0,58 (m, 2H) 0,17-0,24 (m, 9H) 0,00-0,08 (m, 1H), -0,63--0,45 (m, 4H); MS: MS m/z 800,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4049

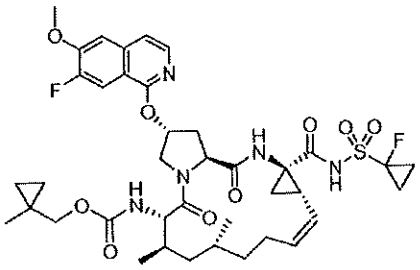


Composto 4049

Il composto 4049 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4049: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,94 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,79 (s, 1H) 7,39 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,30 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,57-5,65 (m, 1H) 5,01 (s largo, 1H) 4,71 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,63 (dd, J=10,04, 7,03 Hz, 1H) 4,00-4,06 (m, 4H) 3,86 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,70-2,80 (m, 2H) 2,36-2,49 (m, 2H) 1,93-2,06 (m, 1H) 1,71-1,91 (m, 3H) 1,58-1,69 (m, 2H) 1,44-1,57 (m, 4H) 1,22-1,34 (m, 2H) 1,16 (s, 9H) 1,01 (dd, J=8,78, 6,78 Hz, 6H) 0,80-0,87 (m, 1H); MS: MS m/z 790,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4050

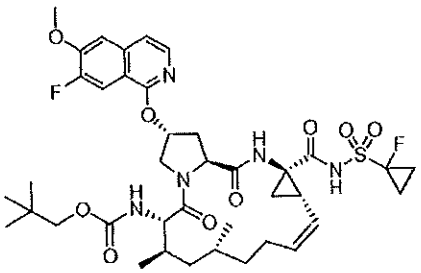


Composto 4050

Il composto 4050 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4050: (1-metilciclopropil)metil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,03 (s, 1H) 7,94 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,86 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,40 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,31 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,56-5,67 (m, 1H) 4,97-5,05 (m, 1H) 4,74 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,57-4,64 (m, 1H) 4,00-4,06 (m, 4H) 3,91 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,56 (s, 1H) 3,45 (d, J=11,04 Hz, 1H) 2,69-2,81 (m, 2H) 2,33-2,48 (m, 2H) 1,86-2,04 (m, 2H) 1,71-1,85 (m, 3H) 1,56-1,70 (m, 2H) 1,40-1,55 (m, 3H) 1,18-1,40 (m, 2H) 0,97-1,05 (m, 9H) 0,86 (t, J=11,92 Hz, 1H) 0,18-0,37 (m, 4H); MS: MS m/z 802,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4051



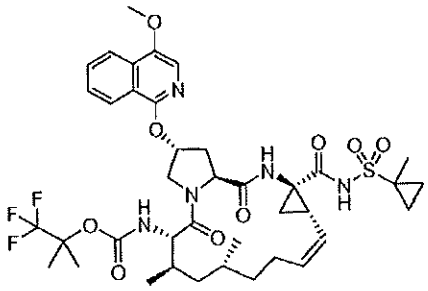
Composto 4051

Il composto 4051 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4051: neopentil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,94 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,87 (s, 1H) 7,39 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,30 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,88 (s largo, 1H) 5,58 (d, J=6,02

Hz, 1H) 4,73 (d, J=12,05 Hz, 1H) 4,54-4,64 (m, 1H) 4,00-4,05 (m, 4H) 3,89-3,96 (m, 1H) 3,45-3,49 (m, 1H) 3,37 (s, 1H) 2,76 (dd, J=13,55, 6,78 Hz, 1H) 2,64 (s largo, 1H) 2,34-2,52 (m, 2H) 1,86-2,04 (m, 2H) 1,77-1,85 (m, 1H) 1,73 (dd, J=7,78, 5,52 Hz, 2H) 1,55-1,67 (m, 2H) 1,44 (d, J=14,31 Hz, 3H) 1,22-1,36 (m, 2H) 0,98-1,05 (m, 6H) 0,87 (s largo, 1H) 0,83 (s, 9H) 0,73 (s largo, 1H); MS: MS m/z 802,2 (M+-1).

Preparazione del composto 4052

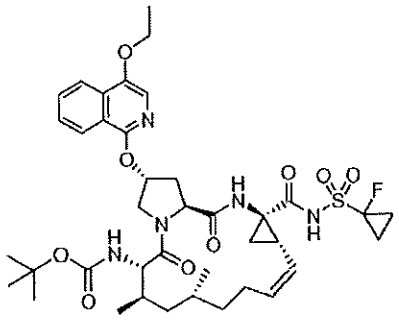


Composto 4052

Il composto 4052 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4052: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,14 (dd, J=17,07, 8,28 Hz, 2H) 7,74 (t, J=7,28 Hz, 1H) 7,52-7,60 (m, 2H) 5,84 (s largo, 1H) 5,57-5,67 (m, 1H) 5,01 (t, J=9,66 Hz, 1H) 4,76 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,66 (dd, J=10,29, 7,03 Hz, 1H) 3,99-4,05 (m, 4H) 3,82 (s, 1H) 2,69-2,79 (m, 2H) 2,39-2,49 (m, 2H) 1,98 (s largo, 1H) 1,88 (d, J=5,77 Hz, 1H) 1,72-1,82 (m, 2H) 1,62-1,69 (m, 1H) 1,57 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,53 (s, 3H) 1,39-1,51 (m, 3H) 1,35 (s, 3H) 1,21-1,31 (m, 1H) 0,94-1,04 (m, 9H) 0,79-0,93 (m, 3H); MS: MS m/z 820,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4053

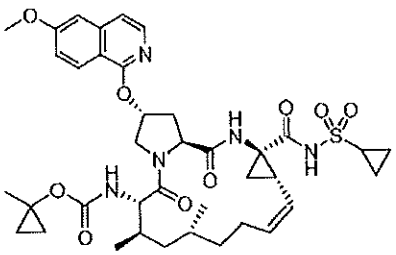


Composto 4053

Il composto 4053 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4053: tert-butil (2R,6S,7R,9R,3aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,03 (s, 1H) 8,15 (dd, J=15,69, 8,41 Hz, 2H) 7,72 (t, J=7,28 Hz, 1H) 7,50-7,58 (m, 2H) 5,84 (s largo, 1H) 5,61 (td, J=10,16, 6,02 Hz, 1H) 4,99 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,73 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,62 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 4,23 (q, J=6,86 Hz, 2H) 4,04 (dd, J=11,42, 3,39 Hz, 1H) 3,88 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,71-2,79 (m, 2H) 2,34-2,48 (m, 2H) 1,93-2,03 (m, 1H) 1,72-1,91 (m, 4H) 1,57-1,70 (m, 2H) 1,51-1,56 (m, 4H) 1,39-1,50 (m, 3H) 1,22-1,32 (m, 1H) 1,13 (s, 9H) 1,00 (dd, J=11,92, 6,65 Hz, 6H) 0,78-0,86 (m, 1H); MS: MS m/z 784,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4054

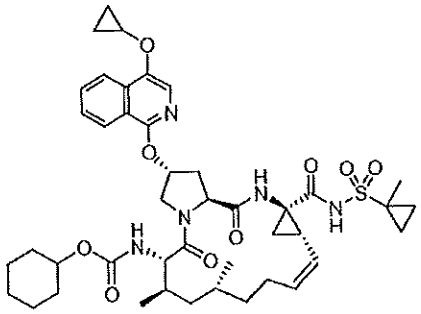


Composto 4054

Il composto 4054 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4054: 1-metilciclopropil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,95-9,00 (m, 1H) 8,09-8,18 (m, 1H) 7,93-8,01 (m, 1H) 7,34-7,39 (m, 1H) 7,27-7,33 (m, 1H) 5,93-6,01 (m, 1H) 5,59-5,75 (m, 1H) 5,06-5,13 (m, 1H) 4,57-4,71 (m, 2H) 4,00-4,10 (m, 4H) 3,90-3,96 (m, 1H) 2,87-2,98 (m, 1H) 2,68-2,76 (m, 1H) 2,56-2,66 (m, 2H) 2,45-2,54 (m, 1H) 1,92- 2,03 (m, 1H) 1,79-1,90 (m, 1H) 1,72-1,78 (m, 1H) 1,53-1,70 (m, 3H) 1,27-1,47 (m, 5H) 1,00-1,18 (m, 8H) 0,89-0,98 (m, 3H) 0,58-0,66 (m, 1H) 0,44-0,51 (m, 1H) 0,36-0,42 (m, 1H) 0,27-0,32 (m, 1H); MS: MS m/z 753,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4055

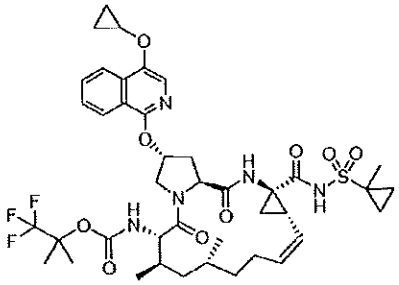


Composto 4055

Il composto 4055 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4055: cicloesil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-ciclopropossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,15 (d, J=8,03 Hz, 1H) 8,04 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,89 (s, 1H) 7,72 (t, J=7,78 Hz, 1H) 7,53-7,58 (m, 1H) 6,89 (d, J=8,28 Hz, 1H) 5,87 (s largo, 1H) 5,59-5,67 (m, 1H) 5,02 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,73 (d, J=12,05 Hz, 1H) 4,65 (dd, J=9,91, 7,40 Hz, 1H) 4,01 (d, J=3,26 Hz, 3H) 3,91 (s largo, 1H) 3,07 (q, J=7,78 Hz, 1H) 2,71-2,79 (m, 2H) 2,40-2,48 (m, 1H) 2,00 (s largo, 1H) 1,89 (s largo, 1H) 1,77 (dd, J=8,28, 5,77 Hz, 2H) 1,63-1,71 (m, 3H) 1,56-1,60 (m, 1H) 1,53 (s, 3H) 1,49 (d, J=4,02 Hz, 1H) 1,43-1,46 (m, 1H) 1,38-1,43 (m, 2H) 1,30-1,34 (m, 4H) 1,23 (d, J=8,53 Hz, 2H) 1,13 (s largo, 2H) 1,00 (dd, J=14,93, 6,65 Hz, 6H) 0,89-0,94 (m, 4H) 0,86 (d, J=2,76 Hz, 3H); MS: MS m/z 821,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4056

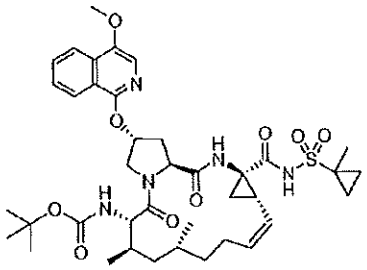


Composto 4056

Il composto 4056 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4056: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-ciclopropossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,16 (d, J=8,28 Hz, 1H) 8,03 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,89 (s, 1H) 7,72 (td, J=7,65, 1,25 Hz, 1H) 7,53-7,58 (m, 1H) 7,28 (d, J=8,03 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,59-5,66 (m, 1H) 5,01 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,78 (d, J=12,05 Hz, 1H) 4,67 (dd, J=10,29, 7,03 Hz, 1H) 3,97-4,05 (m, 2H) 3,80-3,86 (m, 1H) 2,70-2,78 (m, 2H) 2,40-2,48 (m, 2H) 1,98 (s largo, 1H) 1,83-1,92 (m, 1H) 1,77 (dd, J=8,28, 5,52 Hz, 2H) 1,66 (dd, J=9,66, 4,64 Hz, 1H) 1,54-1,59 (m, 1H) 1,53 (s, 3H) 1,41-1,49 (m, 2H) 1,34 (s, 3H) 1,31 (s largo, 1H) 1,21-1,29 (m, 1H) 1,00 (dd, J=12,05, 6,78 Hz, 6H) 0,88-0,93 (m, 7H) 0,79-0,88 (m, 3H); MS: MS m/z 847,2 (M+-1).

Preparazione del composto 4057

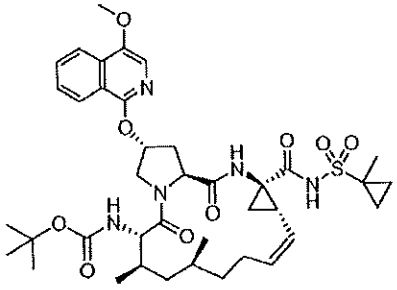


Composto 4057

Il composto 4057 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4057: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,04 (s, 1H) 8,08-8,20 (m, 2H) 7,73 (t, J=8,03 Hz, 1H) 7,52-7,60 (m, 2H) 5,85 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,16, 6,02 Hz, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,73 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,63 (dd, J=9,91, 6,90 Hz, 1H) 4,00-4,09 (m, 4H) 3,89 (d, J=11,04 Hz, 1H) 2,70-2,80 (m, 2H) 2,38-2,49 (m, 2H) 1,92- 2,03 (m, 1H) 1,74-1,91 (m, 3H) 1,61-1,70 (m, 1H) 1,40-1,59 (m, 6H) 1,20-1,38 (m, 2H) 1,14 (s, 9H) 1,01 (dd, J=10,67, 6,65 Hz, 6H) 0,79-0,94 (m, 3H); MS: MS m/z 768,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4058

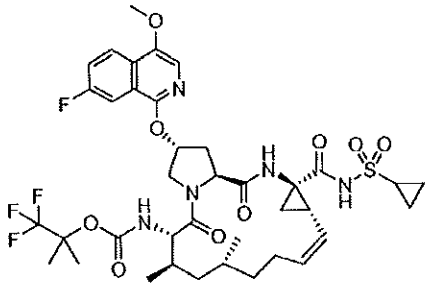


Composto 4058

Il composto 4058 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4058: tert-butil (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,09 (s, 1H) 8,19 (d, J=8,53 Hz, 1H) 8,12 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,74 (t, J=7,53 Hz, 1H) 7,53-7,62 (m, 2H) 5,87 (s largo, 1H) 5,75 (q, J=8,53 Hz, 1H) 5,01-5,08 (m, 1H) 4,70 (t, J=8,53 Hz, 1H) 4,51 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,18 (d, J=6,78 Hz, 1H) 4,10 (d, J=8,28 Hz, 1H) 4,03 (s, 3H) 2,62- 2,78 (m, 2H) 2,49 (dq, J=17,38, 8,93 Hz, 2H) 1,89-2,06 (m, 2H) 1,72 (dd, J=8,03, 5,52 Hz, 1H) 1,54-1,67 (m, 3H) 1,52 (s, 3H) 1,37-1,49 (m, 3H) 1,16-1,34 (m, 10H) 1,11 (d, J=6,53 Hz, 4H) 0,86-0,96 (m, 5H); MS: MS m/z 766,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4059



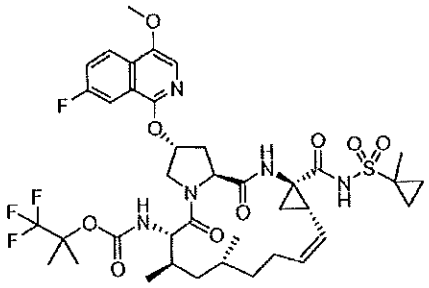
Composto 4059

Il composto 4059 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4059: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,19 (dd, J=9,03, 5,52 Hz, 1H) 7,74-7,79 (m, 1H) 7,58 (s, 1H) 7,51-

7,56 (m, 1H) 7,30 (d, J=7,78 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,10, 5,90 Hz, 1H) 5,02- 5,09 (m, 1H) 4,74 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,65 (dd, J=10,16, 6,90 Hz, 1H) 3,97-4,05 (m, 4H) 3,77-3,85 (m, 1H) 2,89-2,98 (m, 1H) 2,67-2,78 (m, 2H) 2,43 (ddd, J=13,87, 10,10, 4,14 Hz, 2H) 1,97 (t, J=12,67 Hz, 1H) 1,81-1,92 (m, 2H) 1,79 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H) 1,60 (dd, J=9,41, 5,65 Hz, 1H) 1,42-1,55 (m, 2H) 1,36 (s, 2H) 1,28-1,34 (m, 2H) 1,24 (d, J=13,30 Hz, 1H) 1,07-1,20 (m, 2H) 0,98-1,07 (m, 9H) 0,84 (t, J=12,05 Hz, 1H); MS: MS m/z 824,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4060

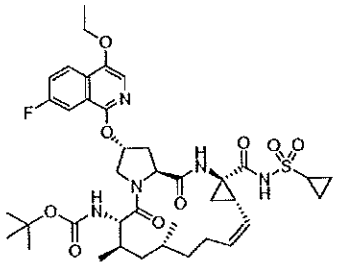


Composto 4060

Il composto 4060 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4060: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,19 (dd, J=9,29, 5,27 Hz, 1H) 7,77 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H) 7,58 (s, 1H) 7,52-7,56 (m, 1H) 5,85 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=5,02 Hz, 1H) 5,04 (s largo, 1H) 4,74 (d, J=12,55 Hz, 1H) 4,66 (dd, J=10,04, 6,78 Hz, 1H) 3,98-4,05 (m, 4H) 3,82 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,70-2,79 (m, 2H) 2,39-2,48 (m, 2H) 1,97 (d, J=4,52 Hz, 1H) 1,88 (d, J=6,27 Hz, 1H) 1,73-1,86 (m, 2H) 1,65 (s largo, 1H) 1,58 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,53 (s, 3H) 1,39-1,51 (m, 2H) 1,37 (s, 3H) 1,18-1,32 (m, 2H) 1,06 (s, 3H) 0,98-1,04 (m, 6H) 0,77-0,95 (m, 3H); MS: MS m/z 838,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4061

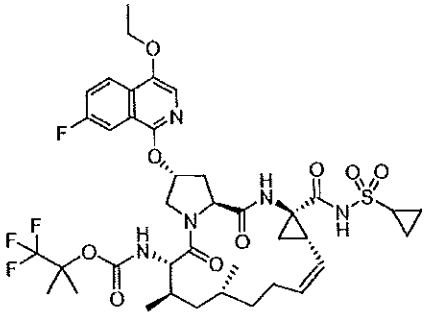


Composto 4061

Il composto 4061 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4061: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossi-7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,20 (dd, J=9,16, 5,40 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,74 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H) 7,48-7,59 (m, 2H) 5,84 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=4,77 Hz, 1H) 4,99-5,12 (m, 1H) 4,73 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,59-4,66 (m, 1H) 4,24 (q, J=6,94 Hz, 2H) 3,96-4,06 (m, 1H) 3,85 (d, J=10,29 Hz, 1H) 2,94 (s largo, 1H) 2,72 (d, J=7,78 Hz, 2H) 2,44 (d, J=9,54 Hz, 2H) 1,98 (s largo, 1H) 1,74-1,89 (m, 2H) 1,60 (dd, J=9,29, 5,02 Hz, 1H) 1,41-1,56 (m, 5H) 1,29-1,38 (m, 1H) 1,26 (s largo, 1H) 1,05-1,16 (m, 12 H) 0,97-1,04 (m, 6H) 0,77-0,88 (m, 1H); MS: MS m/z 786,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4062

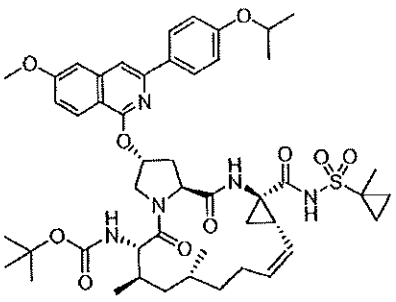


Composto 4062

Il composto 4062 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4062: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossi-7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,21 (dd, J=9,29, 5,27 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,76 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H) 7,52-7,59 (m, 2H) 5,81-5,86 (m, 1H) 5,63 (td, J=10,10, 5,65 Hz, 1H) 5,00-5,10 (m, 1H) 4,74 (d, J=11,80 Hz, 1H) 4,61-4,67 (m, 1H) 4,21-4,28 (m, 2H) 3,99 (dd, J=11,42, 3,39 Hz, 1H) 3,81 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,91-2,98 (m, 1H) 2,69-2,79 (m, 2H) 2,43 (ddd, J=13,87, 10,10, 4,14 Hz, 2H) 1,97 (d, J=4,27 Hz, 1H) 1,83-1,92 (m, 2H) 1,76-1,82 (m, 2H) 1,60 (dd, J=9,41, 5,40 Hz, 1H) 1,54 (t, J=6,90 Hz, 3H) 1,44-1,51 (m, 2H) 1,36 (s, 3H) 1,17-1,33 (m, 2H) 1,07-1,17 (m, 2H) 0,98-1,06 (m, 9H) 0,84 (t, J=11,80 Hz, 1H); MS: MS m/z 840,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4063

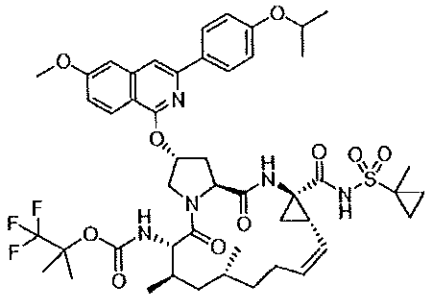


Composto 4063

Il composto 4063 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4063: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,02-8,14 (m, 3H) 7,62-7,72 (m, 1H) 7,23 (s largo, 1H) 6,99-7,08 (m, 3H) 6,09 (s largo, 1H) 5,45-5,81 (m, 1H) 4,96-5,08 (m, 1H) 4,59-4,78 (m, 3H) 4,08-4,23 (m, 1H) 3,90-3,99 (m, 4H) 2,66-2,86 (m, 2H) 2,39-2,59 (m, 2H) 1,93-2,05 (m, 1H) 1,55-1,90 (m, 5H) 1,52 (d, J=5,77 Hz, 4H) 1,40-1,48 (m, 2H) 1,34-1,39 (m, 7H) 1,26-1,32 (m, 4H) 1,18-1,24 (m, 5H) 1,12 (d, J=6,02 Hz, 2H) 0,97-1,06 (m, 4H) 0,81-0,96 (m, 3H); MS: MS m/z 902,8 (M^++1).

Preparazione del composto 4064

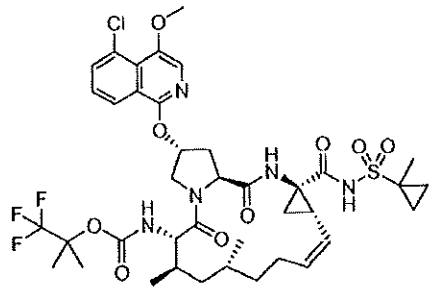


Composto 4064

Il composto 4064 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4064: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,05-8,16 (m, 3H) 7,70 (s, 1H) 7,25 (d, J=2,51 Hz, 1H) 6,99-7,10 (m, 3H) 6,08 (s largo, 1H) 5,64 (td, J=10,35, 5,40 Hz, 1H) 5,02 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,80 (d, J=12,05 Hz, 1H) 4,60-4,75 (m, 2H) 4,14 (dd, J=11,42, 3,64 Hz, 1H) 3,96 (s, 3H) 3,84-3,92 (m, 1H) 2,71-2,86 (m, 2H) 2,39-2,59 (m, 2H) 1,78 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 3H) 1,67 (d, J=11,04 Hz, 1H) 1,57-1,61 (m, 1H) 1,53 (s, 3H) 1,43-1,50 (m, 2H) 1,34-1,41 (m, 10H) 1,31 (s, 2H) 1,11 (s, 3H) 1,01 (dd, J=14,56, 6,78 Hz, 6H) 0,80-0,94 (m, 3H); MS: MS m/z 956,9 (M^++1).

Preparazione del composto 4065



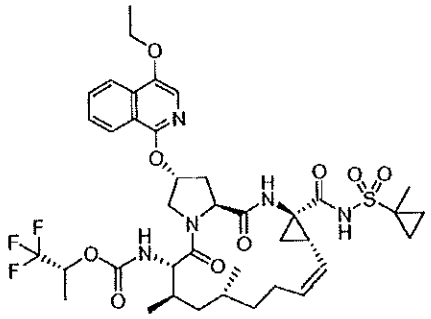
Composto 4065

Il composto 4065 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4065: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-cloro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,18 (dd, J=8,41, 1,13 Hz, 1H) 7,78 (dd, J=7,65, 1,13 Hz, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,48 (t, J=7,91 Hz, 1H) 5,83-5,86 (m, 1H) 5,57-5,68 (m, 1H) 5,01 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,78 (d, J=12,05 Hz, 1H) 4,67 (dd, J=10,29, 7,03 Hz, 1H) 4,01 (dd, J=11,67, 3,39 Hz, 1H) 3,98 (s, 3H) 3,74-3,84 (m, 1H) 3,38 (dt, J=3,26, 1,63 Hz, 1H) 3,28 (dt, J=3,33, 1,73 Hz, 1H) 2,68-2,80 (m, 2H) 2,45 (ddd, J=13,68, 10,16, 4,02 Hz, 2H) 1,81-2,03 (m, 3H) 1,78 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H) 1,64-1,71 (m, 1H) 1,58 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,53 (s, 2H) 1,41-1,51 (m, 2H) 1,36 (s, 3H) 1,21-1,32 (m, 1H) 1,00 (dd, J=12,30, 6,78 Hz, 6H) 0,96 (s, 3H) 0,79-0,93 (m, 3H); MS: MS m/z 857,1 (M^++1).

Preparazione del composto 4066

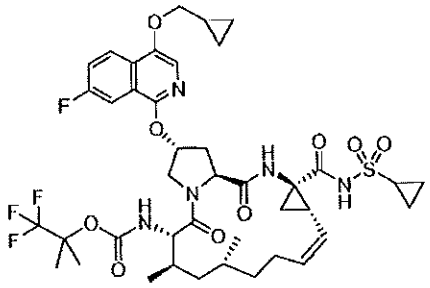


Composto 4066

Il composto 4066 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4066: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,14 (d, J=9,04 Hz, 2H) 7,70-7,76 (m, 1H) 7,55 (s, 1H) 7,50-7,54 (m, 1H) 5,86 (s largo, 1H) 5,58-5,67 (m, 1H) 5,02 (t, J=9,79 Hz, 1H) 4,74 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,64 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 4,50 (quin, J=6,78 Hz, 1H) 4,25 (q, J=7,03 Hz, 2H) 4,03 (dd, J=11,29, 3,26 Hz, 1H) 3,89 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,69-2,79 (m, 2H) 2,43 (ddd, J=13,68, 9,91,4,02 Hz, 2H) 1,92 (d, J=7,53 Hz, 2H) 1,72-1,85 (m, 2H) 1,66 (d, J=11,04 Hz, 1H) 1,49-1,60 (m, 9H) 1,40-1,49 (m, 1H) 1,22-1,32 (m, 1H) 1,20 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,97-1,05 (m, 6H) 0,82- 0,95 (m, 3H); MS: MS m/z 820,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4067

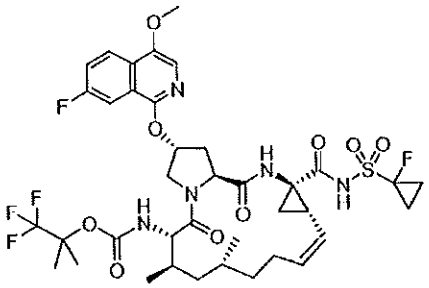


Composto 4067

Il composto 4067 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4067: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(ciclopropilmetossi)-7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,24 (dd, J=9,16, 5,40 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=9,41, 2,38 Hz, 1H) 7,48-7,61 (m, 2H) 5,82 (s largo, 1H) 5,61 (s largo, 1H) 4,73 (d, J=12,30 Hz, 1H) 4,61-4,67 (m, 1H) 3,94-4,06 (m, 3H) 3,81 (d, J=11,04 Hz, 1H) 2,90 (s largo, 1H) 2,65-2,80 (m, 2H) 2,44 (s largo, 2H) 1,70-2,03 (m, 4H) 1,45-1,66 (m, 3H) 1,21-1,44 (m, 9H) 0,97-1,11 (m, 9H) 0,78-0,94 (m, 2H) 0,64-0,74 (m, 2H) 0,39-0,49 (m, 2H); MS: MS m/z 866,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4068

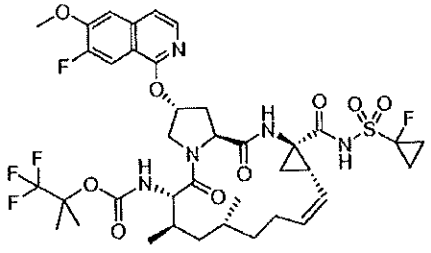


Composto 4068

Il composto 4068 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4068: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17 (dd, J=9,13, 5,38 Hz, 1H) 7,90 (s, 1H) 7,74 (dd, J=9,51, 2,50 Hz, 1H) 7,50-7,57 (m, 2H) 5,83 (s, 1H) 5,53-5,64 (m, 1H) 4,98 (t, J=10,01 Hz, 1H) 4,73 (s, 1H) 4,64 (dd, J=10,38, 6,88 Hz, 1H) 3,97-4,02 (m, 4H) 3,79 (d, J=10,76 Hz, 1H) 2,68-2,77 (m, 2H) 2,34-2,46 (m, 2H) 1,80-2,00 (m, 2H) 1,70-1,79 (m, 2H) 1,56-1,68 (m, 3H) 1,41-1,53 (m, 3H) 1,34 (s, 2H) 1,29 (s, 2H) 1,18-1,25 (m, 1H) 0,95-1,05 (m, 6H) 0,77-0,92 (m, 3H); MS: MS m/z 844,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4069

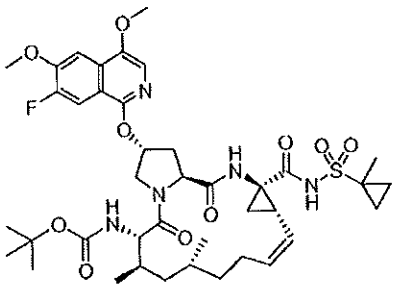


Composto 4069

Il composto 4069 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4069: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,04 (s, 1H) 7,95 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,79 (d, J=11,80 Hz, 1H) 7,41 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,31 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,90 (s, 1H) 5,62 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,79 Hz, 1H) 4,73 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,66 (dd, J=10,16, 6,90 Hz, 1H) 3,99-4,06 (m, 4H) 3,83 (dd, J=10,92, 8,16 Hz, 1H) 2,71-2,79 (m, 2H) 2,37-2,50 (m, 2H) 1,72-1,83 (m, 2H) 1,56-1,70 (m, 3H) 1,44-1,55 (m, 3H) 1,39 (s, 2H) 1,30-1,35 (m, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,01 (t, J=7,15 Hz, 6H) 0,82- 0,93 (m, 2H); MS: MS m/z 844,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4070



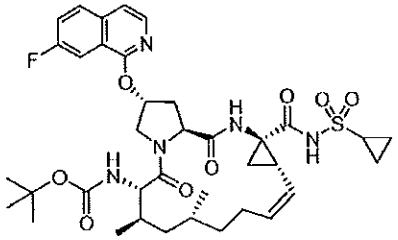
Composto 4070

Il composto 4070 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4070: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm

8,22 (s, 1H) 6,92 (d, J=11,54 Hz, 1H) 6,70-6,79 (m, 2H) 5,02 (s largo, 1H) 4,82 (d, J=5,52 Hz, 1H) 4,20 (t, J=10,04 Hz, 1H) 3,75-3,91 (m, 2H) 3,22 (d, J=1,51 Hz, 7 H) 3,02- 3,07 (m, 1H) 1,89-1,97 (m, 2H) 1,56-1,68 (m, 2H) 1,17 (s largo, 1H) 0,89-1,09 (m, 3H) 0,74-0,87 (m, 2H) 0,72 (s, 3H) 0,58-0,67 (m, 2H) 0,35 (s, 9H) 0,20 (dd, J=9,03, 6,78 Hz, 6H), -0,01-0,13 (m, 4H); MS: MS m/z 816,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4071

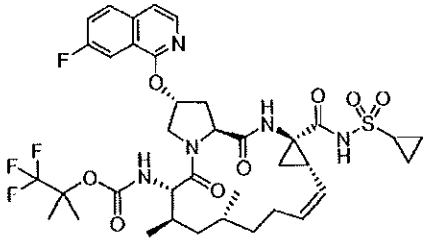


Composto 4071

Il composto 4071 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4071: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,00 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,88-7,93 (m, 1H) 7,81 (dd, J=9,54, 2,76 Hz, 1H) 7,56 (d, J=2,76 Hz, 1H) 7,36-7,39 (m, 1H) 5,94 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=5,77 Hz, 1H) 4,76 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,61-4,67 (m, 1H) 4,04 (dd, J=11,67, 3,39 Hz, 1H) 3,85 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,94 (s largo, 1H) 2,72- 2,79 (m, 2H) 2,40-2,50 (m, 2H) 1,97-2,03 (m, 1H) 1,76-1,89 (m, 3H) 1,60 (dd, J=9,41, 5,40 Hz, 1H) 1,43-1,54 (m, 3H) 1,20-1,38 (m, 4H) 1,08-1,13 (m, 9H) 1,01 (dd, J=13,30, 6,78 Hz, 6H) 0,89-0,96 (m, 1H) 0,81 (s, 1H); MS: MS m/z 742,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4072

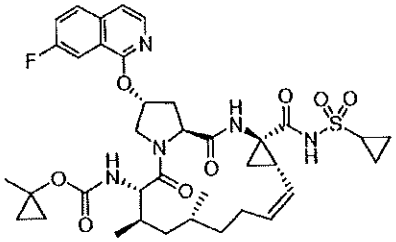


Composto 4072

Il composto 4072 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4072: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,4aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,01 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,92 (dd, J=9,03, 5,27 Hz, 1H) 7,83 (dd, J=9,29, 2,76 Hz, 1H) 7,56 (td, J=8,85, 2,64 Hz, 1H) 7,39 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,92 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,09 (s largo, 1H) 4,77 (d, J=10,29 Hz, 1H) 4,61-4,70 (m, 1H) 4,02 (dd, J=11,67, 3,39 Hz, 1H) 3,81 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,94 (s largo, 1H) 2,68-2,81 (m, 2H) 2,37-2,50 (m, 2H) 1,74-2,00 (m, 4H) 1,60 (dd, J=9,54, 5,27 Hz, 1H) 1,44-1,53 (m, 2H) 1,30-1,36 (m, 5H) 1,10 (dt, J=9,72,4,80 Hz, 2H) 0,99-1,06 (m, 10H) 0,80-0,89 (m, 1H); MS: MS m/z 796,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4073

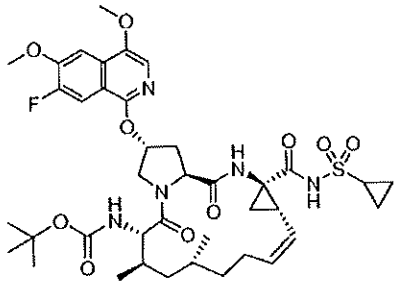


Composto 4073

Il composto 4073 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4073: 1-metilciclopropil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,01 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,92 (dd, J=9,03, 5,27 Hz, 1H) 7,84 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H) 7,55 (td, J=8,85, 2,64 Hz, 1H) 7,39 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,97 (s largo, 1H) 5,61 (s largo, 1H) 5,07 (s largo, 1H) 4,69 (d, J=12,30 Hz, 1H) 4,57-4,64 (m, 1H) 4,09 (dd, J=11,42, 3,64 Hz, 1H) 3,92 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,94 (s largo, 1H) 2,76 (dd, J=14,18, 7,40 Hz, 2H) 2,40-2,51 (m, 2H) 1,74-2,03 (m, 5H) 1,59 (dd, J=9,41, 5,14 Hz, 1H) 1,49 (s largo, 2H) 1,31 (s largo, 2H) 1,20 (s, 3H) 1,09 (dd, J=9,91,4,89 Hz, 2H) 1,02 (dd, J=14,93, 6,65 Hz, 7 H) 0,86 (t, J=11,92 Hz, 1H) 0,63-0,70 (m, 1H) 0,54 (dt, J=11,23, 5,55 Hz, 1H) 0,40-0,47 (m, 1H) 0,31-0,39 (m, 1H); MS: MS m/z 738,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4074



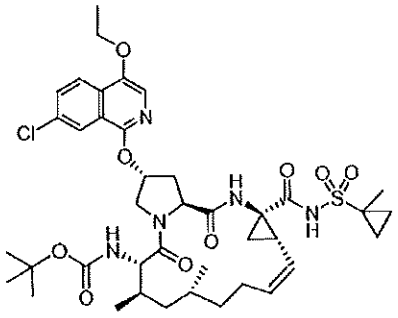
Composto 4074

Il composto 4074 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4074: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm

7,73 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,49-7,58 (m, 2H) 6,63 (d, J=7,53 Hz, 1H) 5,81 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=4,77 Hz, 1H) 5,06 (s largo, 1H) 4,56-4,70 (m, 2H) 3,98-4,05 (m, 7H) 3,81-3,90 (m, 1H) 3,07 (q, J=7,28 Hz, 1H) 2,92 (s largo, 1H) 2,65-2,78 (m, 2H) 2,42 (s largo, 2H) 1,98 (s largo, 1H) 1,73-1,88 (m, 2H) 1,59 (dd, J=9,29, 5,27 Hz, 1H) 1,49 (s largo, 1H) 1,28-1,36 (m, 3H) 1,20-1,27 (m, 1H) 1,16 (s, 9H) 1,11 (s largo, 1H) 1,01 (dd, J=13,05, 6,78 Hz, 6H) 0,73-0,89 (m, 1H); MS: MS m/z 802,8 (M^++1).

Preparazione del composto 4075

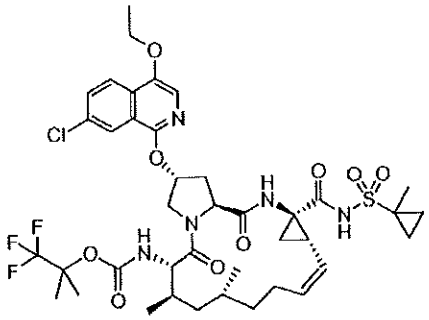


Composto 4075

Il composto 4075 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4075: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,13 (d, J=9,03 Hz, 1H) 8,07 (d, J=2,01 Hz, 1H) 7,70 (dd, J=8,91, 2,13 Hz, 1H) 7,60 (s, 1H) 6,66 (d, J=8,53 Hz, 1H) 5,87 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,23, 5,65 Hz, 1H) 5,02 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,60-4,76 (m, 2H) 4,24 (q, J=6,86 Hz, 2H) 4,03 (dd, J=11,54, 3,26 Hz, 1H) 3,79-3,86 (m, 1H) 2,69-2,80 (m, 2H) 2,44 (ddd, J=13,74, 9,98, 4,39 Hz, 2H) 1,98 (s largo, 1H) 1,75-1,89 (m, 3H) 1,64-1,71 (m, 1H) 1,55-1,62 (m, 2H) 1,51-1,54 (m, 6H) 1,40-1,49 (m, 3H) 1,13-1,33 (m, 3H) 1,05 (s, 9H) 0,96-1,02 (m, 6H) 0,80-0,91 (m, 2H); MS: MS m/z 816,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4076

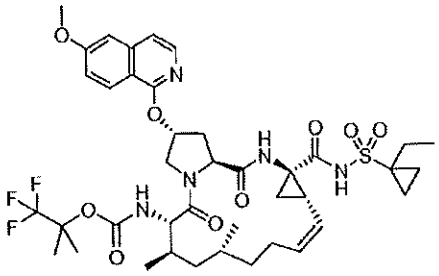


Composto 4076

Il composto 4076 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4076: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,15 (d, J=9,03 Hz, 1H) 8,08 (d, J=2,01 Hz, 1H) 7,72 (dd, J=8,91, 2,13 Hz, 1H) 7,61 (s, 1H) 5,86 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,01 (d, J=12,05 Hz, 1H) 4,66-4,78 (m, 2H) 4,25 (q, J=7,03 Hz, 2H) 4,00 (dd, J=11,54, 3,26 Hz, 1H) 3,77 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,74 (dd, J=13,05, 6,78 Hz, 2H) 2,38-2,51 (m, 2H) 1,91-2,02 (m, 1H) 1,75-1,90 (m, 3H) 1,57-1,72 (m, 2H) 1,51-1,57 (m, 7H) 1,39-1,49 (m, 3H) 1,31 (s, 1H) 1,21-1,28 (m, 3H) 1,00 (dd, J=12,92, 6,65 Hz, 6H) 0,94 (s, 3H) 0,78-0,90 (m, 2H); MS: MS m/z 870,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4077

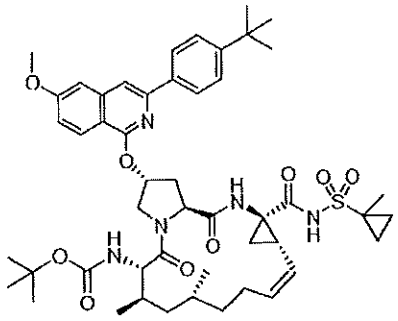


Composto 4077

Il composto 4077 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4077: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-etilciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,06 (s, 1H) 8,12 (d, J=9,04 Hz, 1H) 7,82- 8,00 (m, 1H) 7,30 (d, J=6,27 Hz, 1H) 7,23 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,13 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,50-5,71 (m, 1H) 4,99 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,76 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4 4,05 (dd, J=11,54, 3,51 Hz, 1H) 3,95 (s, 3H) 3,84 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,66-2,80 (m, 2H) 2,34-2,52 (m, 2H) 2,01-2,12 (m, 1H) 1,86-2,00 (m, 2H) 1,73-1,85 (m, 3H) 1,60-1,71 (m, 1H) 1,56 (dd, J=9,41, 5,65 Hz, 1H) 1,43-1,52 (m, 2H) 1,35-1,43 (m, 4H) 1,19-1,34 (m, 2H) 0,96-1,06 (m, 12 H) 0,76-0,95 (m, 3H); MS: MS m/z 836,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4078

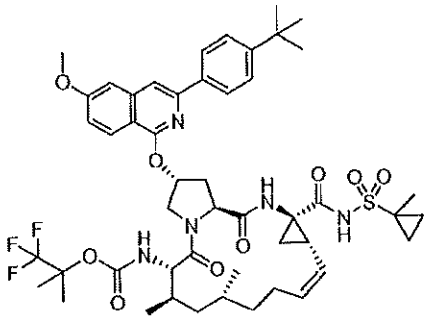


Composto 4078

Il composto 4078 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4078: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-tert-butilfenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,06-8,13 (m, 3H) 7,76 (s, 1H) 7,55 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,27 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,06 (d, J=9,29 Hz, 1H) 6,11 (s largo, 1H) 5,58-5,67 (m, 1H) 5,04 (s largo, 1H) 4,59-4,74 (m, 2H) 4,19 (d, J=8,28 Hz, 1H) 3,90-3,99 (m, 4H) 2,71-2,87 (m, 3H) 2,42- 2,57 (m, 2H) 1,97 (s, 1H) 1,74-1,92 (m, 3H) 1,66 (d, J=8,78 Hz, 1H) 1,44-1,60 (m, 6H) 1,41 (s, 9H) 1,27-1,37 (m, 2H) 1,22 (s, 9H) 1,02 (dd, J=13,43, 6,65 Hz, 6H) 0,84-0,94 (m, 2H);MS: MS m/z 900,9 (M^++1).

Preparazione del composto 4079

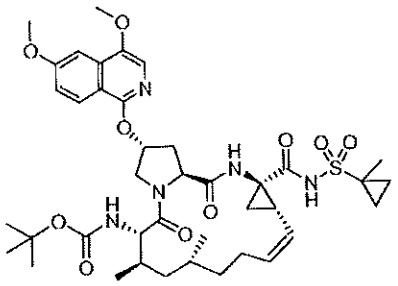


Composto 4079

Il composto 4079 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4079: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-tert-butilfenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,07-8,13 (m, 3H) 7,77 (s, 1H) 7,55 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,25-7,31 (m, 1H) 7,07 (dd, J=9,03, 2,26 Hz, 1H) 6,09 (s largo, 1H) 5,64 (td, J=10,10, 5,90 Hz, 1H) 5,02 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,78 (s, 1H) 4,69 (dd, J=9,91, 7,15 Hz, 1H) 4,16 (dd, J=11,29, 3,51 Hz, 1H) 3,97 (s, 3H) 3,90 (dd, J=10,67, 8,41 Hz, 1H) 2,71-2,86 (m, 2H) 2,41-2,56 (m, 2H) 1,95-2,06 (m, 1H) 1,74-1,93 (m, 3H) 1,64-1,70 (m, 1H) 1,58 (dd, J=9,66, 5,65 Hz, 1H) 1,54 (s, 3H) 1,43-1,51 (m, 3H) 1,41 (s, 11H) 1,21-1,36 (m, 2H) 1,11 (s, 3H) 1,01 (dd, J=15,69, 6,65 Hz, 6H) 0,85-0,92 (m, 3H);MS: MS m/z 952,9 (M^+-1).

Preparazione del composto 4080

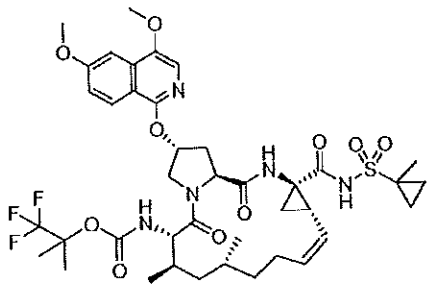


Composto 4080

Il composto 4080 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4080: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,04 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,39 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,09 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,79 (s largo, 1H) 5,60 (td, J=10,10, 5,90 Hz, 1H) 4,98 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,52- 4,68 (m, 2H) 3,96-4,03 (m, 4H) 3,92 (s, 3H) 3,85 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,66-2,76 (m, 2H) 2,32- 2,46 (m, 2H) 1,95 (t, J=13,30 Hz, 1H) 1,73 (dd, J=8,28, 5,77 Hz, 3H) 1,63 (d, J=10,54 Hz, 1H) 1,38-1,56 (m, 6H) 1,28 (s, 2H) 1,14 (s, 9H) 0,98 (dd, J=9,91, 6,65 Hz, 6H) 0,81-0,88 (m, 3H); MS: MS m/z 798,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4081

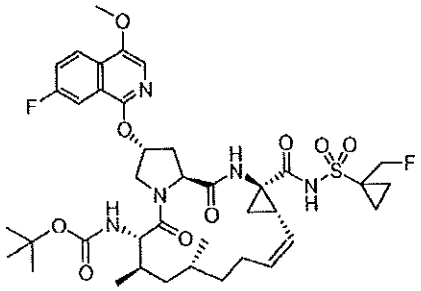


Composto 4081

Il composto 4081 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4081: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,04 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,39 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,09 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,79 (s largo, 1H) 5,60 (td, J=10,10, 5,90 Hz, 1H) 4,98 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,52- 4,69 (m, 2H) 3,97-4,03 (m, 4H) 3,82- 3,93 (m, 4H) 2,64-2,76 (m, 2H) 2,33-2,46 (m, 2H) 1,95 (t, J=13,30 Hz, 1H) 1,70-1,88 (m, 3H) 1,60-1,68 (m, 1H) 1,52-1,56 (m, 1H) 1,49 (s, 3H) 1,36-1,45 (m, 2H) 1,20-1,31 (m, 2H) 1,08-1,16 (m, 10H) 0,98 (dd, J=9,91, 6,65 Hz, 6H) 0,79-0,89 (m, 3H); MS: MS m/z 852,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4082



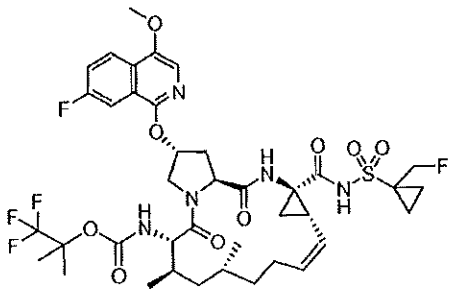
Composto 4082

Il composto 4082 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4082: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm

8,17 (dd, J=79,16, 5,40 Hz, 1H) 7,74 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H) 7,55-7,57 (m, 1H) 7,49-7,54 (m, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,62 (td, J=10,23, 5,65 Hz, 1H) 5,00 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,71 (d, J=11,80 Hz, 1H) 4,59-4,66 (m, 2H) 4,50 (s, 1H) 3,99-4,06 (m, 4H) 3,85 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,68-2,76 (m, 2H) 2,40-2,49 (m, 2H) 1,91-2,02 (m, 1H) 1,77-1,89 (m, 2H) 1,62-1,74 (m, 3H) 1,57 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,43-1,53 (m, 2H) 1,17-1,35 (m, 3H) 1,12 (s, 9H) 1,01 (dd, J=14,05, 6,78 Hz, 6H) 0,80-0,92 (m, 1H); MS: MS m/z 804,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4083

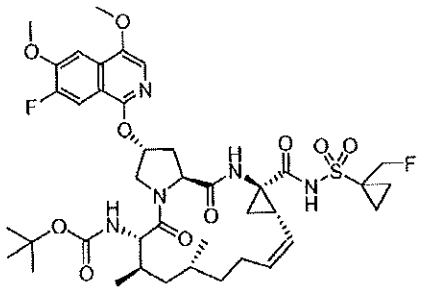


Composto 4083

Il composto 4083 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4083: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,19 (dd, J=9,03, 5,27 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H) 7,47-7,59 (m, 2H) 5,83 (s largo, 1H) 5,59 (s largo, 1H) 4,68-4,76 (m, 1H) 4,55-4,66 (m, 2H) 3,98-4,05 (m, 4H) 3,82 (d, J=11,04 Hz, 1H) 2,73 (dd, J=14,05, 6,78 Hz, 1H) 2,34-2,50 (m, 2H) 2,06 (s, 2H) 1,97 (t, J=14,05 Hz, 1H) 1,78-1,90 (m, 2H) 1,61-1,75 (m, 2H) 1,57 (dd, J=9,41, 5,40 Hz, 1H) 1,48 (s largo, 3H) 1,37 (s, 3H) 1,31 (s, 2H) 1,12-1,28 (m, 3H) 0,97-1,07 (m, 9H) 0,79-0,95 (m, 1H); MS: MS m/z 859,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4084

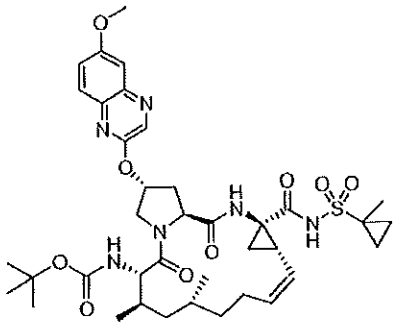


Composto 4084

Il composto 4084 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4084: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,73 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,51-7,58 (m, 2H) 5,82 (s largo, 1H) 5,62 (td, J=10,23, 5,90 Hz, 1H) 4,96-5,05 (m, 1H) 4,79 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,48-4,70 (m, 3H) 3,97-4,06 (m, 7H) 3,81-3,90 (m, 1H) 2,64-2,76 (m, 2H) 2,42 (ddd, J=13,99, 10,10, 4,52 Hz, 2H) 1,97 (t, J=12,80 Hz, 1H) 1,76-1,90 (m, 2H) 1,62-1,75 (m, 2H) 1,55-1,61 (m, 1H) 1,45-1,53 (m, 1H) 1,39 (dt, J=6,96, 3,67 Hz, 1H) 1,30-1,35 (m, 1H) 1,20-1,29 (m, 3H) 1,16 (s, 9H) 1,01 (dd, J=13,05, 6,53 Hz, 6H) 0,84 (t, J=12,30 Hz, 1H); MS: MS m/z 834,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4085

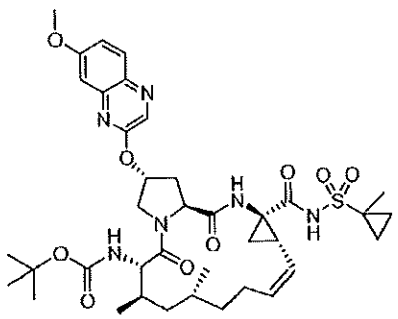


Composto 4085

Il composto 4085 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto I.

Composto 4085: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,39 (s, 1H) 7,83 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,39 (d, J=2,51 Hz, 2H) 6,65 (d, J=8,78 Hz, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,23, 5,65 Hz, 1H) 5,02 (t, J=9,66 Hz, 1H) 4,69 (d, J=11,80 Hz, 1H) 4,61 (dd, J=10,04, 7,28 Hz, 1H) 4,08 (dd, J=11,92, 3,39 Hz, 1H) 3,96 (s, 3H) 3,80-3,87 (m, 1H) 2,66-2,76 (m, 2H) 2,39-2,52 (m, 2H) 1,99 (s largo, 1H) 1,86 (d, J=6,53 Hz, 1H) 1,78 (dd, J=8,28, 5,52 Hz, 2H) 1,63-1,70 (m, 1H) 1,59 (dd, J=9,41, 5,65 Hz, 1H) 1,53 (s, 3H) 1,40-1,50 (m, 3H) 1,31 (s, 2H) 1,21-1,28 (m, 1H) 1,16 (s, 9H) 0,95-1,04 (m, 6H) 0,77-0,91 (m, 1H); MS: MS m/z 768,1 (M^+-1).

Preparazione del composto 4086

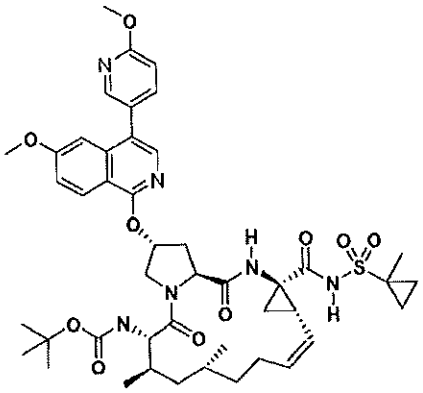


Composto 4086

Il composto 4086 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4086: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,26 (s, 1H) 7,86 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,33 (d, J=2,76 Hz, 1H) 7,27 (dd, J=9,03, 2,76 Hz, 1H) 6,70 (d, J=8,78 Hz, 1H) 5,92 (s largo, 1H) 5,64 (s, 1H) 4,97-5,06 (m, 1H) 4,72 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,59-4,65 (m, 1H) 4,10 (d, J=11,54 Hz, 1H) 3,99 (s, 3H) 3,81-3,87 (m, 1H) 2,70 (d, J=7,03 Hz, 2H) 2,49 (s, 2H) 1,99 (s largo, 1H) 1,87 (s largo, 1H) 1,74-1,82 (m, 2H) 1,67 (d, J=12,05 Hz, 1H) 1,59 (dd, J=9,66, 5,65 Hz, 1H) 1,53 (s, 3H) 1,48 (s largo, 1H) 1,38-1,46 (m, 2H) 1,31 (s, 2H) 1,22 (s largo, 1H) 1,15 (s, 9H) 0,99 (dd, J=19,83, 6,53 Hz, 6H) 0,90 (s largo, 1H); MS: MS m/z 769,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4087

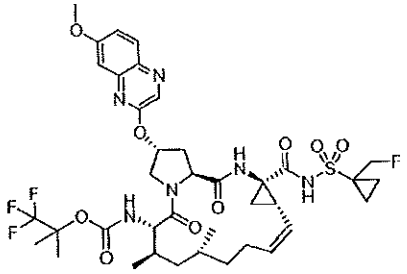


Composto 4087

Il composto 4087 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4087: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-(6-metossipiridin-3-il)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,07 (s, 1H) 8,22- 8,26 (m, 2H) 7,84-7,90 (m, 2H) 7,18 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 7,01-7,06 (m, 2H) 5,94 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=5,27 Hz, 1H) 5,02 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,78-4,84 (m, 1H) 4,67 (dd, J=10,04, 7,03 Hz, 1H) 4,03 (s, 4H) 3,81-3,90 (m, 4H) 2,71-2,83 (m, 2H) 2,47 (ddd, J=13,80, 10,04 Hz, 2H) 1,93-2,06 (m, 1H) 1,75-1,92 (m, 3H) 1,63-1,72 (m, 1H) 1,52-1,61 (m, 5H) 1,38-1,50 (m, 3H) 1,31 (s, 2H) 1,13 (s, 9H) 1,01 (dd, J=8,66, 6,90 Hz, 5 H) 0,79-0,94 (m, 2H); MS: MS m/z 875,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4088

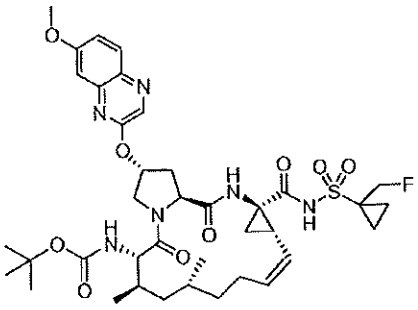


Composto 4088

Il composto 4088 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4088: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,08 (s, 1H) 8,27 (s, 1H) 7,85-7,93 (m, 1H) 7,25-7,35 (m, 2H) 5,90 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=5,77 Hz, 1H) 4,72- 4,81 (m, 2H) 4,59-4,66 (m, 2H) 4,09 (d, J=3,51 Hz, 1H) 3,99 (s, 3H) 3,81 (d, J=11,04 Hz, 1H) 2,64-2,74 (m, 2H) 2,34-2,53 (m, 2H) 1,93-2,04 (m, 1H) 1,82-1,92 (m, 1H) 1,64-1,82 (m, 4H) 1,59 (dd, J=9,54, 5,77 Hz, 1H) 1,41-1,54 (m, 2H) 1,16-1,33 (m, 11H) 0,95-1,07 (m, 4H) 0,77-0,93 (m, 2H); MS: MS m/z 841,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4089

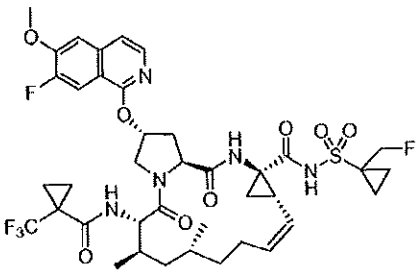


Composto 4089

Il composto 4089 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4089: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,07 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 7,83-7,93 (m, 1H) 7,24-7,34 (m, 2H) 5,92 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,42,5,77 Hz, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,65-4,74 (m, 1H) 4,55-4,64 (m, 1H) 4,10 (dd, J=11,80, 3,76 Hz, 1H) 3,99 (s, 3H) 3,84 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,64-2,74 (m, 2H) 2,34-2,54 (m, 2H) 1,93-2,04 (m, 1H) 1,78-1,91 (m, 2H) 1,63-1,78 (m, 4H) 1,59 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,42-1,55 (m, 2H) 1,19-1,39 (m, 5H) 1,15 (s, 10 H) 0,94-1,07 (m, 3H) 0,78-0,93 (m, 2H); MS: MS m/z 787,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4090

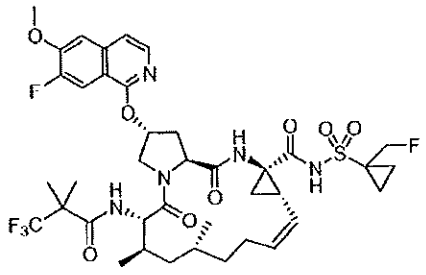


Composto 4090

Il composto 4090 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4029.

Composto 4090: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-l-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarbossammido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,99 (s, 1H) 7,94 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,77 (d, J=11,80 Hz, 1H) 7,58 (d, J=7,78 Hz, 1H) 7,41 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,31 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,90 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,02 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,77-4,82 (m, 2H) 4,48-4,66 (m, 3H) 4,25 (dd, J=10,92, 8,41 Hz, 1H) 4,02- 4,09 (m, 4H) 2,71 (d, J=9,03 Hz, 2H) 2,39-2,49 (m, 2H) 2,01 (d, J=4,77 Hz, 2H) 1,81-1,89 (m, 1H) 1,64-1,75 (m, 3H) 1,46-1,61 (m, 3H) 1,17-1,35 (m, 4H) 1,08-1,16 (m, 3H) 1,02 (dd, J=16,06, 6,78 Hz, 4H) 0,83-0,98 (m, 1H); MS: MS m/z 840,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4091

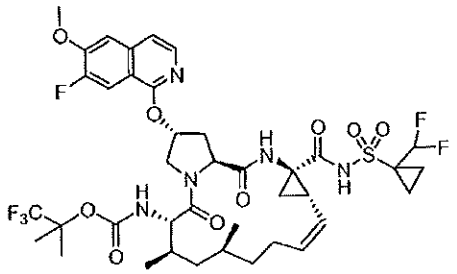


Composto 4091

Il composto 4091 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4029.

Composto 4091: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanammido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,98 (s, 1H) 7,94 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,78 (d, J=11,80 Hz, 1H) 7,60 (s, 1H) 7,40 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,31 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,91 (s, 1H) 5,64 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,02 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,77-4,82 (m, 2H) 4,49-4,70 (m, 4H) 4,27 (dd, J=10,79, 8,28 Hz, 1H) 4,00-4,10 (m, 5H) 3,43 (s, 1H) 3,28 (dt, J=3,26, 1,63 Hz, 1H) 2,73 (d, J=9,54 Hz, 3H) 2,38-2,50 (m, 3H) 1,94-2,14 (m, 2H) 1,81-1,90 (m, 1H) 1,64-1,76 (m, 4H) 1,49-1,60 (m, 2H) 1,17-1,34 (m, 5H) 0,96-1,08 (m, 2H) 0,88 (d, J=11,04 Hz, 1H); MS: MS m/z 842,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4092



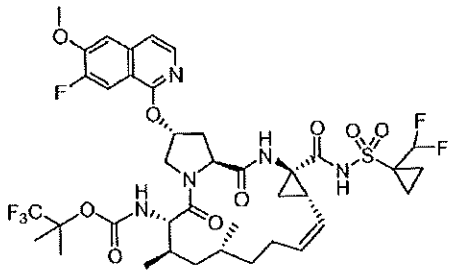
Composto 4092

Il composto 4092 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4092: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(difluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,94 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,83 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,39 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,30 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,25 (d, J=7,28 Hz, 1H) 6,53 (s, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,70 (s largo, 1H) 5,03-5,20 (m, 1H) 4,81 (s, 1H) 4,66-4,73 (m, 1H) 4,52 (d, J=11,80 Hz, 1H) 4,06-4,22 (m, 2H) 4,00-4,05 (m, 3H) 3,66 (s largo, 1H) 3,28 (s largo, 1H) 2,63-2,78 (m, 1H) 2,48 (s largo, 1H) 2,01 (s, 2H) 1,54-1,76 (m, 5H) 1,43-1,53 (m, 5H) 1,21-1,42 (m, 9H) 1,12 (d, J=6,78 Hz, 1H) 1,03 (d, J=7,28 Hz, 1H) 0,93 (d, J=7,03 Hz, 3H); MS: MS m/z 875,0 (M^+-1).

Preparazione del composto 4093

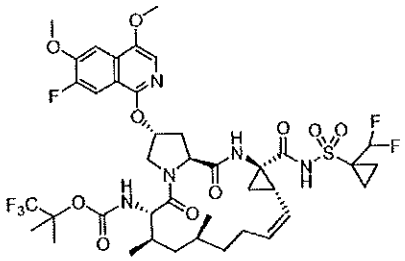


Composto 4093

Il composto 4093 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4093: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(difluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,95 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,79 (d, J=11,80 Hz, 1H) 7,40 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,30 (d, J=6,02 Hz, 2H) 6,55 (s, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,61 (d, J=6,27 Hz, 1H) 5,07 (s largo, 1H) 4,58-4,74 (m, 2H) 3,97-4,07 (m, 4H) 3,79-3,87 (m, 1H) 3,29 (d, J=1,51 Hz, 1H) 2,63-2,79 (m, 2H) 2,34-2,52 (m, 2H) 1,91-2,04 (m, 1H) 1,78-1,90 (m, 2H) 1,74 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 2H) 1,60 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 2H) 1,49 (d, J=13,30 Hz, 2H) 1,22-1,42 (m, 6H) 1,13 (s, 3H) 1,01 (dd, J=9,29, 6,78 Hz, 5 H) 0,77-0,95 (m, 3H); MS: MS m/z 874,9 (M^+-1).

Preparazione del composto 4094

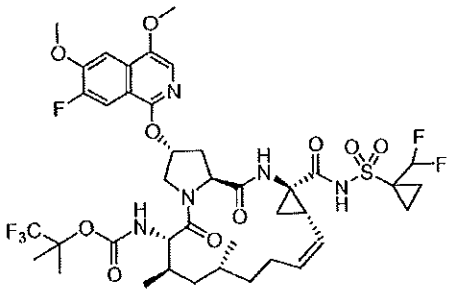


Composto 4094

Il composto 4094 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4094: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(difluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,78 (d, J=11,80 Hz, 1H) 7,51-7,60 (m, 2H) 5,81 (s largo, 1H) 5,69 (s largo, 1H) 5,04-5,21 (m, 1H) 4,65-4,71 (m, 1H) 4,48 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,14 (d, J=6,53 Hz, 1H) 4,00-4,10 (m, 8H) 2,63-2,73 (m, 2H) 2,45 (s largo, 2H) 2,01 (s, 2H) 1,70 (d, J=7,28 Hz, 2H) 1,49 (s, 2H) 1,29-1,40 (m, 10H) 1,18-1,28 (m, 4H) 1,12 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,93 (d, J=6,78 Hz, 3H); MS: MS m/z 905,0 (M^+-1).

Preparazione del composto 4095

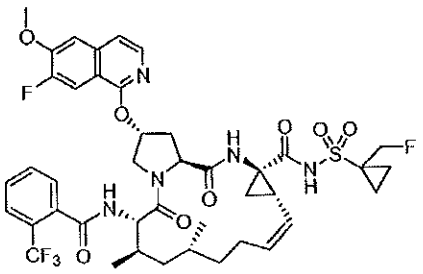


Composto 4095

Il composto 4095 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4095: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(difluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,75 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,53-7,60 (m, 2H) 5,81 (s largo, 1H) 5,56-5,66 (m, 1H) 5,00-5,19 (m, 1H) 4,57-4,71 (m, 2H) 3,96-4,07 (m, 7H) 3,82 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,28 (s largo, 1H) 2,72 (dd, J=12,92, 7,40 Hz, 2H) 2,35-2,48 (m, 2H) 2,01 (s, 1H) 1,77-1,91 (m, 2H) 1,73 (dd, J=8,28, 5,52 Hz, 2H) 1,60 (d, J=9,29 Hz, 2H) 1,49 (d, J=11,54 Hz, 2H) 1,30-1,44 (m, 7H) 1,26 (d, J=9,54 Hz, 2H) 1,14 (s, 3H) 1,01 (dd, J=10,67, 6,65 Hz, 4H) 0,77-0,95 (m, 1H); MS: MS m/z 906,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4086



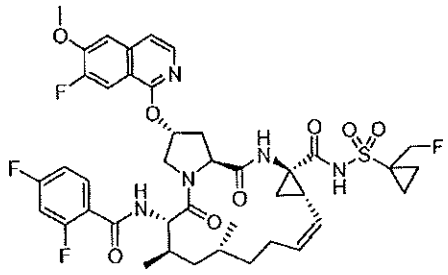
Composto 4096

Il composto 4096 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4029.

Composto 4096: (2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-(2-(trifluorometil)benzammido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,02 (s, 1H) 8,78 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,92 (d, J=5,77 Hz, 2H) 7,82

(d, J=11,54 Hz, 1H) 7,68 (dd, J=5,52, 3,76 Hz, 1H) 7,55-7,62 (m, 2H) 7,25-7,36 (m, 3H) 5,99 (s largo, 1H) 5,59-5,67 (m, 1H) 5,00 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,61-4,73 (m, 3H) 4,44-4,55 (m, 2H) 4,19 (dd, J=11,42, 3,64 Hz, 1H) 4,01 (s, 3H) 3,29 (dd, J=3,26, 1,51 Hz, 1H) 2,68-2,80 (m, 3H) 2,47 (ddd, J=14,05, 10,04, 4,27 Hz, 2H) 1,95-2,15 (m, 2H) 1,90 (dd, J=13,93, 5,65 Hz, 1H) 1,63-1,77 (m, 3H) 1,47-1,62 (m, 2H) 1,16-1,36 (m, 3H) 1,07 (dd, J=9,54, 6,53 Hz, 4H) 0,94 (t, J=12,30 Hz, 1H); MS: MS m/z 876,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4097

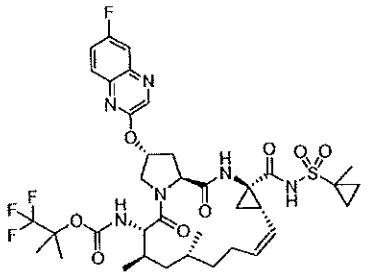


Composto 4097

Il composto 4097 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4029.

Composto 4097: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2,4-difluorobenzammido)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,13-8,19 (m, 1H) 7,94 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,81 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,41 (q, J=8,03 Hz, 1H) 5,94 (s largo, 1H) 5,62 (td, J=9,98, 6,15 Hz, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,79 (dd, J=11,42, 6,90 Hz, 2H) 4,59-4,66 (m, 2H) 4,38-4,44 (m, 1H) 4,10 (dd, J=11,54, 3,26 Hz, 1H) 4,03 (s, 4H) 3,28 (dt, J=3,26, 1,63 Hz, 1H) 2,65-2,80 (m, 3H) 2,46 (ddd, J=13,80, 10,04, 4,02 Hz, 3H) 1,96-2,13 (m, 2H) 1,82-1,90 (m, 1H) 1,64-1,75 (m, 3H) 1,46-1,60 (m, 3H) 1,17-1,34 (m, 3H) 1,06 (dd, J=6,40, 5,40 Hz, 6H) 0,93 (s, 1H); MS: MS m/z 842,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4099

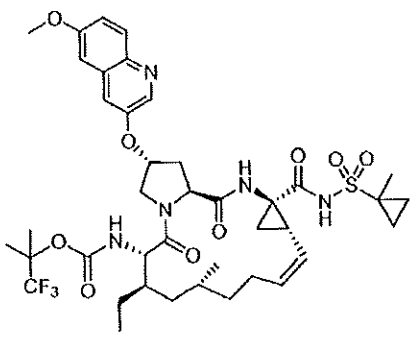


Composto 4099

Il composto 4099 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4099: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,4aR,16aS,Z)-2-(6-fluorochinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,97 (dd, J=9,03, 5,52 Hz, 1H) 7,92 (s, 1H) 7,57-7,72 (m, 1H) 7,34 (d, J=8,28 Hz, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,02 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,73-4,81 (m, 2H) 4,63 (dd, J=9,79, 7,28 Hz, 1H) 4,07 (dd, J=11,92, 3,39 Hz, 1H) 3,79 (dd, J=10,67, 8,16 Hz, 1H) 3,25-3,29 (m, 2H) 2,66-2,77 (m, 2H) 2,35-2,53 (m, 2H) 1,98 (s largo, 1H) 1,88 (d, J=5,77 Hz, 1H) 1,78 (dd, J=8,28, 5,77 Hz, 2H) 1,63-1,72 (m, 1H) 1,59 (dd, J=8,78, 6,53 Hz, 1H) 1,39-1,55 (m, 7H) 1,17-1,36 (m, 8H) 0,94-1,05 (m, 3H) 0,79-0,93 (m, 1H); MS: MS m/z 811,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4100



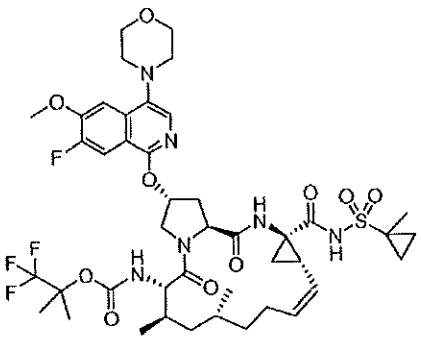
Composto 4100

Il composto 4100 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4100: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossichinolin-3-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,37 (d, J=2,76 Hz, 1H) 7,84 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,75 (d, J=2,76 Hz, 1H) 7,23-7,31 (m, 2H) 5,62 (s largo, 1H) 5,39 (s largo, 1H) 5,02 (s largo, 1H) 4,71 (d, J=12,30 Hz, 1H) 4,57-4,63 (m, 1H) 4,02- 4,12 (m, 2H) 3,97 (s, 3H) 2,70 (d, J=6,27 Hz, 2H) 2,44 (d, J=10,29 Hz, 2H) 1,95-2,07 (m, 2H) 1,76 (d, J=7,53 Hz, 1H) 1,50-1,62 (m, 8H) 1,43 (d, J=10,79 Hz, 2H) 1,30-1,38 (m, 5H) 1,13 (s, 3H) 1,01 (d, J=6,53 Hz, 3H) 0,88-0,95 (m, 3H) 0,82 (t, J=7,53 Hz, 3H)

MS: MS m/z 836,93 (M^++1).

Preparazione del composto 4101

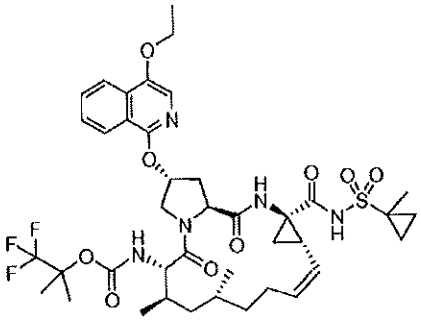


Composto 4101

Il composto 4101 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4101: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,4aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,04 (s, 1H) 7,71-7,82 (m, 2H) 7,60 (d, J=8,53 Hz, 1H) 5,83-5,88 (m, 1H) 5,63 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,61-4,73 (m, 2H) 4,01-4,09 (m, 4H) 3,91-4,01 (m, 4H) 3,82 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,03-3,13 (m, 4H) 2,67-2,79 (m, 2H) 2,36-2,49 (m, 2H) 1,87-2,02 (m, 2H) 1,71-1,86 (m, 2H) 1,61-1,70 (m, 1H) 1,48-1,61 (m, 5H) 1,35-1,47 (m, 5H) 1,19-1,34 (m, 2H) 1,13 (s, 3H) 1,01 (t, J=6,40 Hz, 6H) 0,79-0,95 (m, 3H); MS: MS m/z 926,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4102

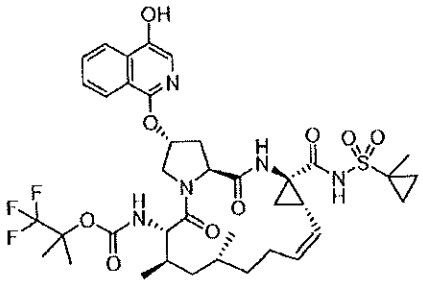


Composto 4102

Il composto 4102 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4102: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,09 (dd, J=17,19, 8,16 Hz, 2H) 7,75-7,83 (m, 2H) 7,59-7,66 (m, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,72 (s largo, 1H) 5,00 (s largo, 1H) 4,38 (t, J=8,53 Hz, 1H) 4,21 (d, J=7,28 Hz, 2H) 4,13 (s largo, 1H) 3,90-3,98 (m, 1H) 2,43-2,48 (m, 1H) 1,92 (s largo, 1H) 1,57 (s largo, 2H) 1,39-1,54 (m, 10H) 1,34 (s largo, 5 H) 1,25 (s largo, 4H) 1,02-1,11 (m, 4H) 0,82- 0,96 (m, 10H) 0,76 (d, J=9,29 Hz, 1H); MS: MS m/z 838,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4103

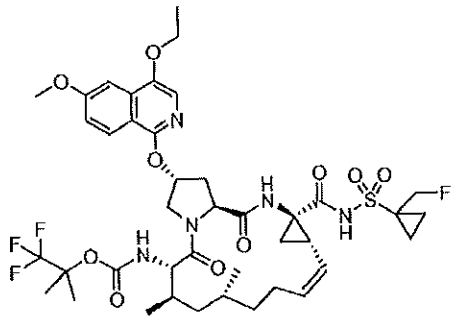


Composto 4103

Il composto 4103 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4103: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-idrossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 11,04 (s, 1H) 9,76 (s, 1H) 9,13 (s, 1H) 8,06 (d, J=9,29 Hz, 2H) 7,71-7,85 (m, 2H) 7,58 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,55 (s, 1H) 5,71-5,78 (m, 1H) 5,74 (s largo, 1H) 5,49-5,58 (m, 1H) 5,48-5,58 (m, 1H) 4,96 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,47-4,56 (m, 2H) 3,86-3,93 (m, 1H) 3,71 (dd, J=10,54, 8,28 Hz, 1H) 2,56-2,75 (m, 2H) 2,23-2,40 (m, 2H) 1,76-1,95 (m, 2H) 1,60-1,75 (m, 2H) 1,39-1,58 (m, 6H) 1,22-1,38 (m, 5H) 1,04-1,21 (m, 4H) 0,91 (dd, J=17,44, 6,90 Hz, 6H) 0,75 (t, J=12,17 Hz, 1H); MS: MS m/z 808,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4104



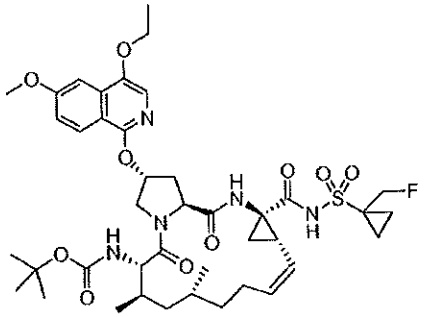
Composto 4104

Il composto 4104 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4104: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,03 (s, 1H) 8,07 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,45 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,14 (dd, J=9,29, 2,51 Hz, 1H) 5,80 (s largo, 1H) 5,62 (td, J=10,35, 5,90 Hz, 1H) 4,95-5,04 (m, 1H) 4,76-4,82 (m, 1H) 4,71 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,59-4,67 (m, 2H) 4,24 (q, J=6,86 Hz, 2H) 4,01 (dd, J=11,54, 3,51 Hz, 1H) 3,96 (s, 3H) 3,81-3,88 (m, 1H) 3,28 (dt, J=3,39, 1,57 Hz, 1H) 2,67-2,75 (m, 2H) 2,37-2,48 (m, 2H) 1,86-2,03 (m, 2H) 1,77-1,85 (m, 1H) 1,64-1,76 (m, 3H) 1,44-1,63 (m, 5H) 1,35-1,43 (m, 3H) 1,17-1,34 (m, 3H) 0,96-1,07 (m, 9H) 0,83 (t, J=11,67 Hz, 1H); MS: MS m/z 884,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4105



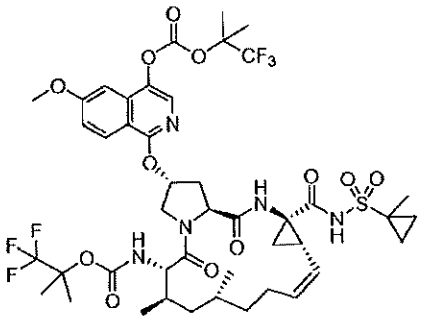
Composto 4105

Il composto 4105 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4105: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,07 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,43 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,13 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,81 (s largo, 1H) 5,58-5,66 (m, 1H) 5,00 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,79 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,64-4,71 (m, 1H) 4,56-4,63 (m, 1H) 4,52 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,23 (q, J=7,03 Hz, 2H) 4,03 (dd, J=11,54, 3,51 Hz, 1H) 3,96 (s, 3H) 3,85-3,92 (m, 1H) 3,29 (d, J=1,76 Hz, 1H) 2,67-

2,76 (m, 2H) 2,37-2,48 (m, 2H) 1,97 (s largo, 1H) 1,77-1,92 (m, 2H) 1,62-1,76 (m, 3H) 1,47-1,60 (m, 6H) 1,30-1,46 (m, 1H) 1,11-1,29 (m, 9H) 1,01 (dd, J=13,93, 6,65 Hz, 6H) 0,84 (t, J=11,54 Hz, 3H); MS: MS m/z 830,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4106

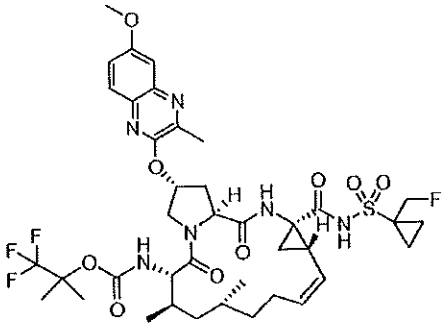


Composto 4106

Il composto 4106 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4106:1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilossi)carbonilossi)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,16 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,30 (d, J=7,78 Hz, 1H) 7,21 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 7,05 (d, J=2,51 Hz, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,02 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,76-4,82 (m, 3H) 4,64-4,70 (m, 1H) 4,03 (d, J=7,78 Hz, 1H) 3,96 (s, 4H) 3,80-3,87 (m, 1H) 3,28 (s largo, 2H) 2,69-2,81 (m, 3H) 2,40-2,50 (m, 2H) 1,98 (s largo, 1H) 1,86-1,93 (m, 1H) 1,76-1,86 (m, 5H) 1,67 (d, J=9,29 Hz, 1H) 1,50-1,61 (m, 4H) 1,40-1,49 (m, 3H) 1,29-1,40 (m, 3H) 1,26 (s largo, 1H) 0,96-1,06 (m, 6H) 0,86-0,95 (m, 2H) 0,79-0,86 (m, 1H); MS: MS m/z 992,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4107

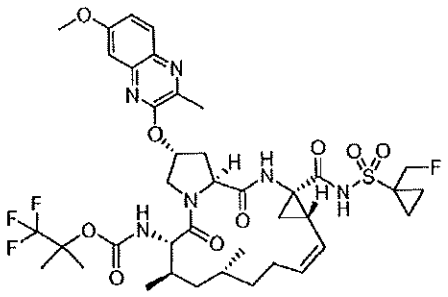


Composto 4107

Il composto 4107 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4107: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossi-3-metilchinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,78 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,31-7,37 (m, 2H) 5,88 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,10, 5,90 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,79 Hz, 1H) 4,89-4,94 (m, 2H) 4,77-4,82 (m, 1H) 4,71 (s, 1H) 4,60-4,68 (m, 1H) 4,04 (dd, J=11,67, 3,39 Hz, 1H) 3,95 (s, 3H) 3,74-3,80 (m, 1H) 3,37-3,44 (m, 2H) 3,28 (dt, J=3,26, 1,63 Hz, 1H) 2,70 (q, J=9,20 Hz, 2H) 2,57 (s, 3H) 2,39-2,52 (m, 2H) 1,96 (s largo, 1H) 1,81 (dd, J=13,30, 5,52 Hz, 1H) 1,64-1,76 (m, 3H) 1,59 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,48 (s largo, 2H) 1,16-1,34 (m, 9H) 1,00 (dd, J=19,32, 6,78 Hz, 5 H) 0,79-0,88 (m, 1H); MS: MS m/z 855,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4108

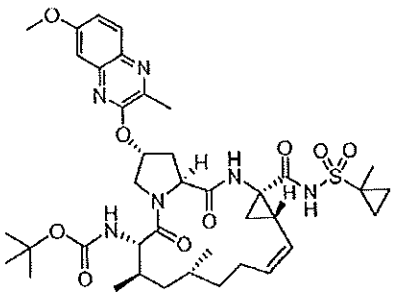


Composto 4108

Il composto 4108 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4108: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossi-3-metilchinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,08 (s, 1H) 7,79 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,21-7,33 (m, 2H) 5,91 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=5,02 Hz, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,92 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,77 (dd, J=18,57, 11,29 Hz, 2H) 4,64 (d, J=10,29 Hz, 2H) 4,52 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,06 (d, J=12,05 Hz, 1H) 3,97 (s, 4H) 3,77 (d, J=10,54 Hz, 1H) 2,64-2,77 (m, 2H) 2,35-2,58 (m, 7H) 1,96 (s largo, 1H) 1,77-1,90 (m, 1H) 1,63-1,76 (m, 2H) 1,59 (d, J=8,03 Hz, 2H) 1,49 (s largo, 2H) 1,16-1,42 (m, 9H) 1,01 (dd, J=18,70, 6,15 Hz, 3H) 0,84 (t, J=12,80 Hz, 1H); MS: MS m/z 855,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4109

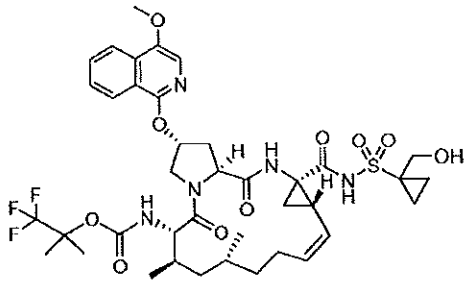


Composto 4109

Il composto 4109 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4109: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossi-3-metilchinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,78 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,30 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,23 (dd, J=9,29, 2,76 Hz, 1H) 6,66 (d, J=7,28 Hz, 1H) 5,94 (s largo, 1H) 5,59-5,67 (m, 1H) 5,02 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,90-4,97 (m, 2H) 4,70-4,81 (m, 2H) 4,60-4,67 (m, 1H) 4,08 (d, J=8,28 Hz, 1H) 3,97 (s, 4H) 3,77-3,85 (m, 1H) 3,29 (dd, J=3,26, 1,51 Hz, 2H) 2,67-2,78 (m, 2H) 2,41-2,58 (m, 5H) 1,98 (s largo, 1H) 1,75-1,90 (m, 3H) 1,64-1,74 (m, 1H) 1,58 (dd, J=9,54, 5,77 Hz, 1H) 1,41-1,56 (m, 4H) 1,21-1,38 (m, 3H) 1,08-1,21 (m, 7H) 1,00 (dd, J=14,43, 6,65 Hz, 2H) 0,80-0,92 (m, 1H); MS: MS m/z 783,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4110

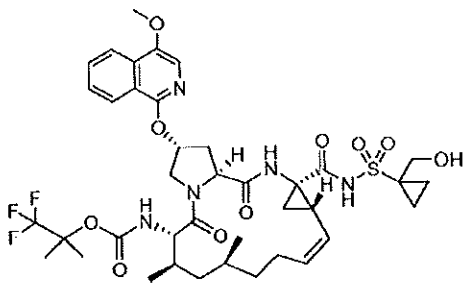


Composto 4110

Il composto 4110 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4110: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,11-8,20 (m, 2H) 7,72-7,77 (m, 1H) 7,55-7,60 (m, 2H) 5,83 (s largo, 1H) 5,58 (td, J=10,35, 5,14 Hz, 1H) 5,36-5,43 (m, 1H) 4,71 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,52- 4,63 (m, 2H) 4,39 (d, J=12,30 Hz, 1H) 3,98-4,05 (m, 2H) 3,84 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,28 (s largo, 1H) 2,70 (dd, J=13,80, 7,28 Hz, 1H) 2,60 (q, J=9,37 Hz, 1H) 2,35-2,53 (m, 2H) 1,82-1,97 (m, 3H) 1,66-1,74 (m, 2H) 1,35-1,46 (m, 9H) 1,15-1,34 (m, 4H) 1,05-1,14 (m, 1H) 0,94-1,05 (m, 7H) 0,73-0,83 (m, 3H); MS: MS m/z 838,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4111

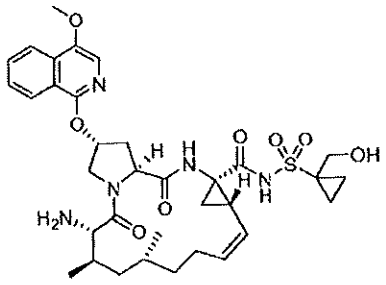


Composto 4111

Il composto 4111 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4111: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,10-8,22 (m, 2H) 7,75 (t, J=7,65 Hz, 1H) 7,55-7,62 (m, 2H) 5,83 (s largo, 1H) 5,65-5,74 (m, 1H) 5,36 (t, J=9,54 Hz, 1H) 4,73 (t, J=8,16 Hz, 1H) 4,48-4,56 (m, 2H) 4,36-4,43 (m, 1H) 4,07-4,18 (m, 2H) 4,03 (s, 3H) 2,63-2,72 (m, 1H) 2,49-2,58 (m, 2H) 2,39 (q, J=9,03 Hz, 1H) 1,89-2,09 (m, 3H) 1,55-1,73 (m, 3H) 1,36-1,49 (m, 7H) 1,15-1,33 (m, 7H) 0,97-1,14 (m, 5H) 0,90 (d, J=6,78 Hz, 3H); MS: MS m/z 838,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4112

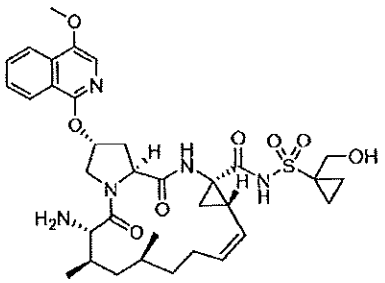


Composto 4112

Il composto 4112 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4112: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,10-8,26 (m, 2H) 7,77 (ddd, J=8,28, 7,03, 1,25 Hz, 1H) 7,57-7,67 (m, 2H) 5,88 (d, J=2,26 Hz, 1H) 5,58 (td, J=10,60, 4,89 Hz, 1H) 5,38 (t, J=10,29 Hz, 1H) 4,52- 4,64 (m, 2H) 4,35 (d, J=12,30 Hz, 1H) 4,10-4,21 (m, 2H) 4,03 (s, 3H) 3,36-3,43 (m, 1H) 2,41-2,71 (m, 4H) 1,77-2,03 (m, 5H) 1,71 (ddd, J=17,00, 9,22,5,14 Hz, 3H) 1,36-1,51 (m, 3H) 1,14-1,34 (m, 3H) 0,98-1,12 (m, 7H) 0,79-0,91 (m, 1H); MS: MS m/z 684,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4113



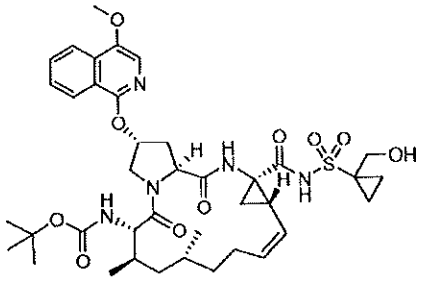
Composto 4113

Il composto 4113 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4113: (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,15 (t, J=7,78 Hz, 2H) 7,92 (s, 1H) 7,74-7,79 (m, 1H) 7,59-7,65 (m, 2H) 5,88 (s largo, 1H) 5,75-5,83 (m, 1H) 5,32

(t, J=9,66 Hz, 1H) 4,74-4,81 (m, 1H) 4,49-4,55 (m, 1H) 4,37-4,43 (m, 1H) 4,11-4,23 (m, 2H) 3,97-4,05 (m, 4H) 3,29 (d, J=1,51 Hz, 1H) 2,65-2,79 (m, 2H) 2,49-2,58 (m, 1H) 2,28 (q, J=8,45 Hz, 1H) 1,87-1,99 (m, 4H) 1,59-1,73 (m, 3H) 1,34-1,46 (m, 4H) 1,25-1,33 (m, 4H) 1,14-1,24 (m, 2H) 1,01-1,13 (m, 2H) 0,87-1,00 (m, 3H); MS: MS m/z 684,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4114

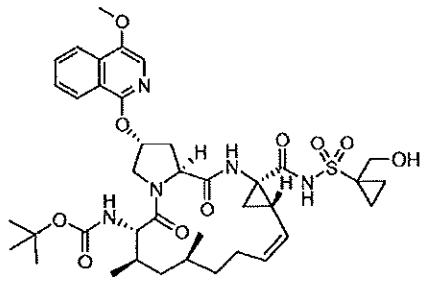


Composto 4114

Il composto 4114 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4114: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,09-8,21 (m, 2H) 7,73 (t, J=7,65 Hz, 1H) 7,53-7,60 (m, 2H) 5,84 (s largo, 1H) 5,58 (td, J=10,29, 5,02 Hz, 1H) 5,39 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,67 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,50-4,61 (m, 2H) 4,38 (d, J=12,55 Hz, 1H) 4,00-4,08 (m, 5H) 3,90 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,79-3,93 (m, 2H) 3,06 (q, J=7,28 Hz, 1H) 2,57-2,74 (m, 2H) 2,35-2,53 (m, 2H) 1,78-2,00 (m, 3H) 1,69 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 2H) 1,37-1,51 (m, 4H) 1,22-1,36 (m, 3H) 1,06-1,21 (m, 9H) 0,94-1,05 (m, 5H) 0,74-0,84 (m, 1H); MS: MS m/z 784,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4115

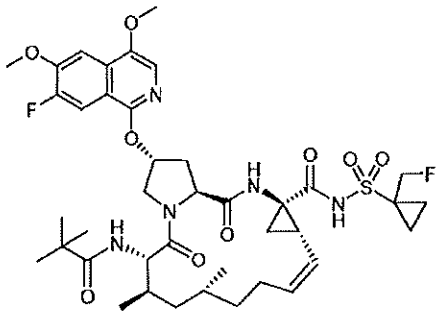


Composto 4115

Il composto 4115 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4115: tert-butil (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,09-8,19 (m, 2H) 7,73 (t, J=7,53 Hz, 1H) 7,51-7,59 (m, 2H) 5,83 (s largo, 1H) 5,59 (s, 1H) 4,89-4,98 (m, 2H) 4,56-4,73 (m, 2H) 3,99-4,07 (m, 4H) 3,81-3,93 (m, 2H) 3,29 (d, J=1,76 Hz, 2H) 2,72 (s, 1H) 2,36-2,54 (m, 2H) 1,97 (s largo, 1H) 1,85 (s largo, 2H) 1,71 (s largo, 1H) 1,47 (s largo, 5 H) 1,20-1,36 (m, 3H) 1,08-1,18 (m, 9H) 1,01 (dd, J=13,93, 6,65 Hz, 7 H) 0,93 (s, 1H) 0,76-0,86 (m, 1H); MS: MS m/z 784,5 (M^+-1).

Preparazione del composto 4116

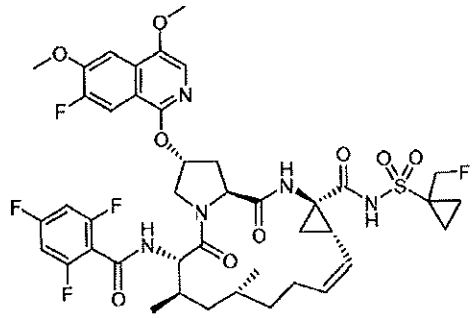


Composto 4116

Il composto 4116 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4015.

Composto 4116: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-pivalammido-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,98 (s, 1H) 7,72 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,52-7,59 (m, 2H) 7,22 (d, J=9,54 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,60-5,68 (m, 1H) 5,01 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,89-4,95 (m, 2H) 4,76-4,82 (m, 2H) 4,49-4,67 (m, 3H) 4,27 (dd, J=11,04, 8,78 Hz, 1H) 4,01-4,08 (m, 7H) 3,25-3,30 (m, 2H) 2,67-2,78 (m, 2H) 2,37-2,47 (m, 2H) 2,02 (s largo, 2H) 1,79-1,88 (m, 1H) 1,65-1,76 (m, 3H) 1,45-1,62 (m, 3H) 1,16-1,34 (m, 4H) 0,94-1,07 (m, 9H) 0,83-0,91 (m, 2H); MS: MS m/z 818,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4117



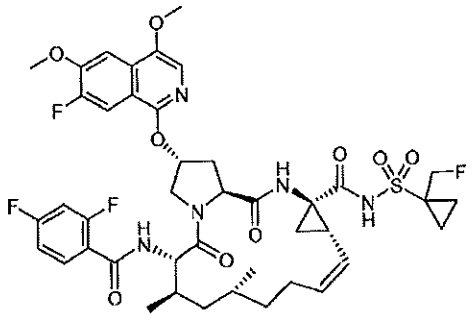
Composto 4117

Il composto 4117 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4029.

Composto 4117: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-(2,4,6-trifluorobenzammido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-

carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,97-9,04 (m, 2H) 7,75 (d, J=11,80 Hz, 1H) 7,50-7,55 (m, 2H) 6,87 (dd, J=9,03, 7,53 Hz, 2H) 5,87 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,16, 6,02 Hz, 1H) 4,95-5,04 (m, 2H) 4,64-4,73 (m, 2H) 4,42- 4,63 (m, 4H) 4,13 (dd, J=11,54, 3,76 Hz, 1H) 4,01 (s, 6H) 2,69-2,79 (m, 2H) 2,37-2,47 (m, 2H) 1,97-2,12 (m, 2H) 1,82-1,90 (m, 1H) 1,64-1,74 (m, 3H) 1,45-1,60 (m, 4H) 1,18-1,33 (m, 4H) 1,07 (t, J=6,53 Hz, 6H) 0,87-0,96 (m, 1H); MS: MS m/z 893,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4118

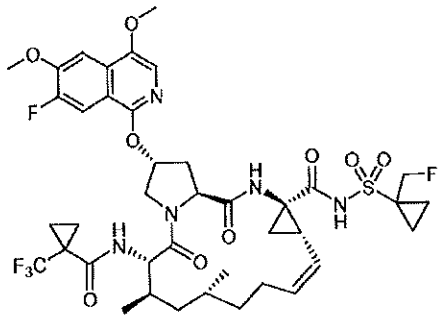


Composto 4118

Il composto 4118 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4029.

Composto 4118: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2,4-difluorobenzammido)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,02 (s, 1H) 8,13 (s largo, 1H) 7,92 (s, 1H) 7,74 (d, J=11,80 Hz, 1H) 7,49-7,55 (m, 1H) 7,33-7,41 (m, 1H) 6,90-7,02 (m, 2H) 5,85 (s, 1H) 5,63 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,02 (t, J=10,29 Hz, 1H) 4,72 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,59-4,68 (m, 2H) 4,38-4,45 (m, 1H) 4,00-4,10 (m, 8H) 3,25-3,30 (m, 1H) 2,67-2,78 (m, 3H) 2,39-2,48 (m, 2H) 2,05 (d, J=13,30 Hz, 2H) 1,86 (s, 1H) 1,67-1,75 (m, 3H) 1,48-1,61 (m, 3H) 1,15-1,34 (m, 4H) 1,05 (d, J=6,53 Hz, 3H) 0,92 (t, J=11,04 Hz, 1H); MS: MS m/z 872,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4119



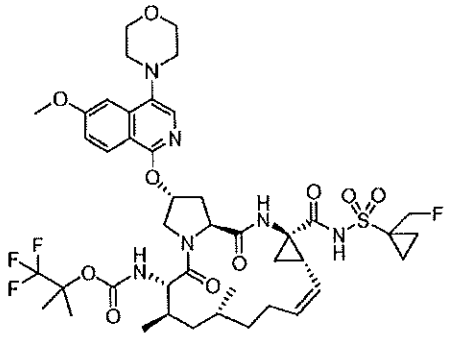
Composto 4119

Il composto 4119 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4029.

Composto 4119: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarbossammido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,99 (s, 1H) 7,92 (s, 1H) 7,72 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,55-7,61 (m, 2H) 7,53 (s, 1H) 5,83 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=5,27 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,79 Hz, 1H) 4,77-4,82 (m, 1H) 4,48-4,65 (m, 3H) 4,24 (dd, J=11,04, 8,28 Hz, 1H) 4,00-4,07 (m, 7H) 3,28 (dt, J=3,26, 1,63 Hz, 2H) 2,66-2,75 (m, 2H) 2,37-2,47 (m, 2H) 2,03 (d, J=9,29 Hz, 2H) 1,82 (s, 1H) 1,65-1,76 (m, 3H) 1,49-1,60 (m, 3H) 1,19-1,36 (m, 4H) 1,09-1,16 (m, 3H) 1,02 (dd, J=18,57, 6,78 Hz, 3H) 0,86-0,95 (m, 2H); MS: MS m/z 870,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4120

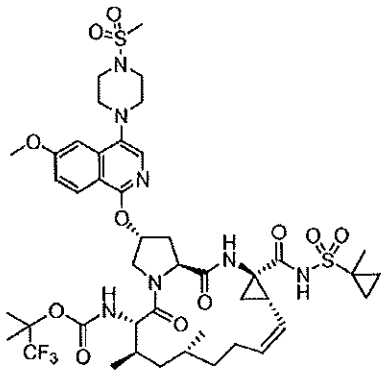


Composto 4120

Il composto 4120 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4120: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,12 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,46 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,14 (dd, J=9,29, 2,51 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,57-5,66 (m, 1H) 5,02 (s largo, 1H) 4,50-4,75 (m, 6H) 3,94-4,05 (m, 8H) 3,83 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,28 (s largo, 1H) 3,06-3,17 (m, 4H) 2,66-2,77 (m, 2H) 2,44 (ddd, J=13,80, 9,79, 4,27 Hz, 3H) 1,78-2,03 (m, 3H) 1,63-1,76 (m, 2H) 1,57 (dd, J=9,41, 5,40 Hz, 1H) 1,49 (d, J=7,03 Hz, 2H) 1,14-1,41 (m, 6H) 0,96-1,07 (m, 7H) 0,84 (t, J=12,42 Hz, 1H); MS: MS m/z 923,5 (M^+-1).

Preparazione del composto 4121

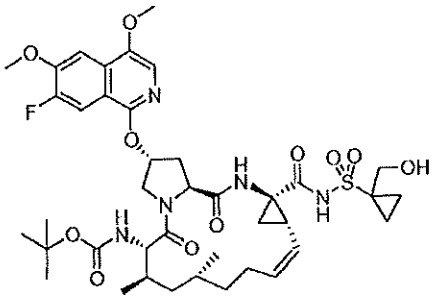


Composto 4121

Il composto 4121 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4121: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-(4-(metilsolfonil)piperazin-1-il)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,13 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,92 (s, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,43 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,13 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,82- 5,88 (m, 1H) 5,58-5,67 (m, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 2H) 4,72 (d, J=11,80 Hz, 1H) 4,62 (d, J=3,01 Hz, 1H) 4,04 (d, J=7,53 Hz, 1H) 3,98 (s, 3H) 3,87 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,98 (s, 3H) 2,75 (d, J=8,78 Hz, 3H) 2,39-2,47 (m, 2H) 1,95-2,05 (m, 1H) 1,74-1,89 (m, 3H) 1,63-1,70 (m, 1H) 1,55-1,59 (m, 1H) 1,53 (s, 3H) 1,40-1,49 (m, 3H) 1,25-1,32 (m, 2H) 1,15 (s, 10 H) 0,99-1,04 (m, 8H) 0,83-0,92 (m, 5H). MS: MS m/z 931,14 (M^++1).

Preparazione del composto 4122

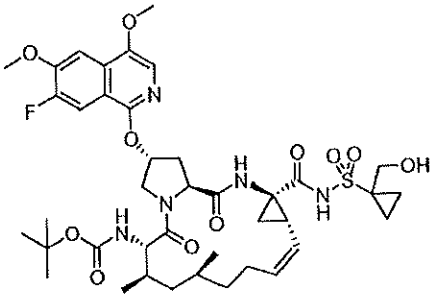


Composto 4122

Il composto 4122 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4122: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,72 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,51-7,58 (m, 2H) 6,66 (d, J=8,28 Hz, 1H) 5,81 (s largo, 1H) 5,61 (s largo, 1H) 5,08 (s largo, 1H) 4,55-4,71 (m, 2H) 3,93-4,06 (m, 8H) 3,78-3,89 (m, 2H) 2,63-2,76 (m, 2H) 2,34-2,49 (m, 2H) 1,97 (s largo, 1H) 1,76-1,90 (m, 2H) 1,72 (dd, J=8,03, 5,52 Hz, 1H) 1,54-1,63 (m, 2H) 1,49 (d, J=12,30 Hz, 3H) 1,39 (s, 1H) 1,23-1,36 (m, 3H) 1,07-1,21 (m, 9H) 1,01 (dd, J=13,43, 6,65 Hz, 7 H) 0,82 (t, J=12,67 Hz, 1H); MS: MS m/z 833,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4123

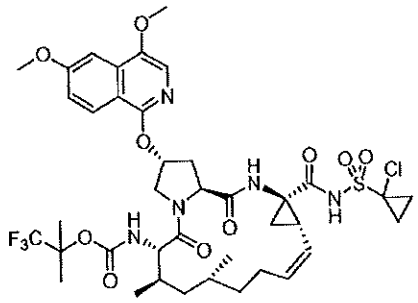


Composto 4123

Il composto 4123 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4123: tert-butil (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,72 (d, J=11,80 Hz, 1H) 7,47-7,56 (m, 2H) 5,79 (s largo, 1H) 5,70 (d, J=7,28 Hz, 1H) 5,07 (s largo, 1H) 4,65 (d, J=7,28 Hz, 1H) 4,43 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,12 (d, J=6,27 Hz, 1H) 3,95-4,03 (m, 7H) 3,77 (d, J=12,55 Hz, 1H) 2,64 (d, J=5,02 Hz, 2H) 2,44 (s largo, 1H) 1,92- 2,04 (m, 2H) 1,55-1,68 (m, 4H) 1,43 (s largo, 3H) 1,26-1,35 (m, 6H) 1,22 (s largo, 9 H) 1,08 (d, J=6,02 Hz, 5 H) 0,90 (d, J=6,53 Hz, 3H); MS: MS m/z 833,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4124



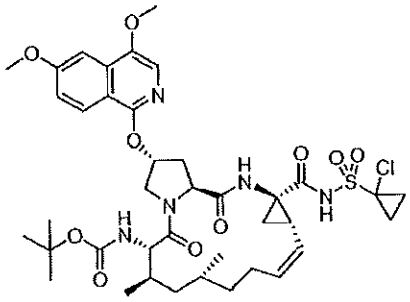
Composto 4124

Il composto 4124 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4124: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-clorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,07 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,43 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,14

(dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,80 (s largo, 1H) 5,60 (s largo, 1H) 4,54-4,74 (m, 3H) 3,99-4,07 (m, 4H) 3,95 (s, 3H) 3,81-3,88 (m, 1H) 3,28 (s largo, 1H) 2,66-2,78 (m, 2H) 2,44 (d, J=9,03 Hz, 2H) 1,88-2,04 (m, 3H) 1,70-1,87 (m, 3H) 1,59 (d, J=10,29 Hz, 2H) 1,45 (s largo, 5 H) 1,39 (s, 3H) 1,31 (s, 1H) 0,96-1,06 (m, 7H) 0,78-0,87 (m, 1H); MS: MS m/z 872,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4125

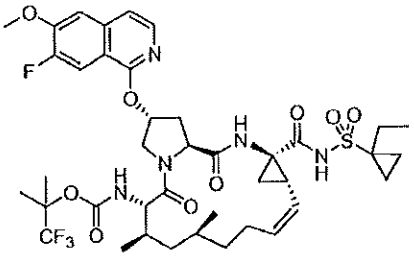


Composto 4125

Il composto 4125 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4125: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-clorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,07 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,42 (s, 1H) 7,12 (d, J=11,29 Hz, 1H) 6,66 (d, J=9,03 Hz, 1H) 5,81 (s largo, 1H) 5,61 (s, 1H) 5,00 (s largo, 1H) 4,57-4,73 (m, 2H) 3,99-4,07 (m, 4H) 3,85-3,98 (m, 4H) 3,24-3,29 (m, 1H) 2,75 (d, J=7,28 Hz, 2H) 2,43 (d, J=9,29 Hz, 2H) 1,89-2,08 (m, 3H) 1,71-1,88 (m, 3H) 1,43-1,62 (m, 5H) 1,23-1,35 (m, 3H) 1,09-1,21 (m, 7H) 1,00 (dd, J=10,29, 6,53 Hz, 6H) 0,85 (d, J=13,30 Hz, 1H); MS: MS m/z 818,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4126

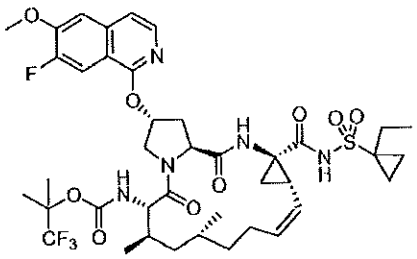


Composto 4126

Il composto 4126 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4126: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-etilciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,95 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,79 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,27-7,43 (m, 2H) 5,90 (s largo, 1H) 5,61 (td, J=10,16, 5,52 Hz, 1H) 4,98 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,60-4,75 (m, 2H) 3,98-4,06 (m, 4H) 3,82 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,69-2,79 (m, 2H) 2,44 (ddd, J=13,93, 10,04, 4,14 Hz, 2H) 2,06 (dd, J=14,81, 7,53 Hz, 1H) 1,87-2,00 (m, 2H) 1,71-1,86 (m, 3H) 1,43-1,67 (m, 5H) 1,33-1,42 (m, 4H) 1,18-1,33 (m, 2H) 1,13 (s, 3H) 0,88-1,07 (m, 9H) 0,80-0,87 (m, 1H); MS: MS m/z 855,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4127

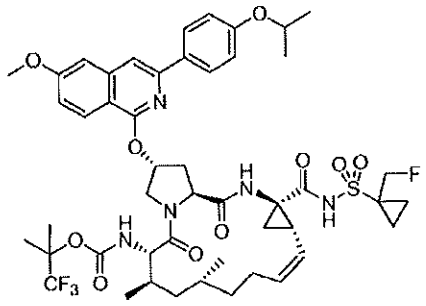


Composto 4127

Il composto 4127 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4127: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-etilciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,10 (s, 1H) 7,94 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,83 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,39 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,30 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,90 (s largo, 1H) 5,68-5,77 (m, 1H) 5,02 (t, J=9,54 Hz, 1H) 4,71 (dd, J=10,04, 7,03 Hz, 1H) 4,52 (d, J=11,80 Hz, 1H) 4,13 (d, J=6,27 Hz, 1H) 4,00-4,09 (m, 4H) 2,58-2,77 (m, 2H) 2,40-2,52 (m, 2H) 1,91-2,07 (m, 3H) 1,76-1,89 (m, 1H) 1,70 (dd, J=8,03, 5,52 Hz, 1H) 1,54-1,64 (m, 3H) 1,36-1,51 (m, 6H) 1,18-1,33 (m, 6H) 1,12 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,88-1,05 (m, 7H); MS: MS m/z 855,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4128



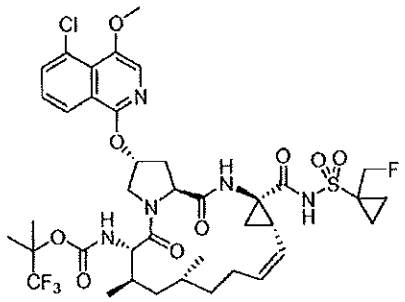
Composto 4128

Il composto 4128 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4128: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,03 (s, 1H) 8,03-8,14 (m, 3H) 7,69 (s, 1H) 7,24 (d, J=2,51 Hz, 1H)

7,00-7,06 (m, 3H) 6,07 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,29, 5,77 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,60-4,81 (m, 4H) 4,13 (dd, J=11,42, 3,64 Hz, 1H) 3,95 (s, 3H) 3,89 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,67-2,84 (m, 2H) 2,36-2,56 (m, 2H) 1,77-2,05 (m, 3H) 1,62-1,76 (m, 3H) 1,44-1,61 (m, 4H) 1,33-1,43 (m, 8H) 1,16-1,31 (m, 4H) 1,11 (s, 3H) 1,01 (dd, J=18,95, 6,65 Hz, 6H) 0,86 (t, J=11,80 Hz, 1H); MS: MS m/z 975,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4129

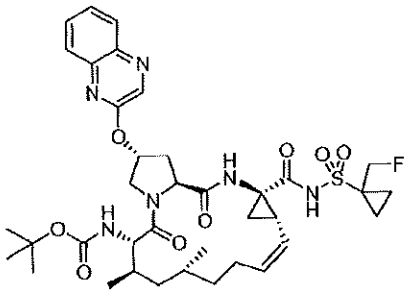


Composto 4129

Il composto 4129 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4129: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-cloro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,16-8,20 (m, 1H) 7,76-7,81 (m, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,48 (t, J=7,91 Hz, 1H) 7,28 (d, J=8,03 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,00 (t, J=9,41 Hz, 1H) 4,60-4,69 (m, 2H) 3,95-4,04 (m, 4H) 3,80 (dd, J=10,79, 7,78 Hz, 1H) 2,61-2,78 (m, 3H) 2,36-2,50 (m, 2H) 2,13-2,22 (m, 1H) 1,91-2,02 (m, 1H) 1,76-1,90 (m, 2H) 1,62-1,76 (m, 3H) 1,58 (dd, J=9,41, 5,40 Hz, 1H) 1,48 (s largo, 2H) 1,30-1,40 (m, 3H) 1,15-1,29 (m, 5H) 0,93-1,05 (m, 7H) 0,79-0,87 (m, 1H); MS: MS m/z 872,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4130

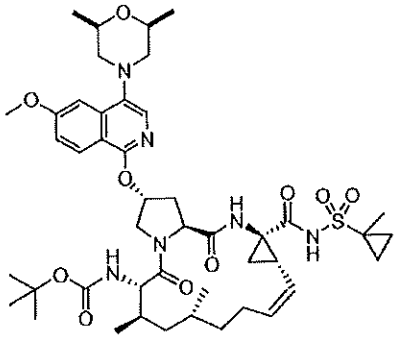


Composto 4130

Il composto 4130 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4130: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-(chinossalin-2-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,44 (s, 1H) 8,00 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,90-7,95 (m, 1H) 7,77 (t, J=7,03 Hz, 1H) 7,62-7,68 (m, 1H) 5,92 (s largo, 1H) 5,59 (s largo, 1H) 4,93-5,04 (m, 2H) 4,55-4,64 (m, 2H) 4,05-4,13 (m, 1H) 3,82 (d, J=10,54 Hz, 1H) 2,66-2,73 (m, 2H) 2,50 (s largo, 1H) 2,37 (s largo, 1H) 1,98 (s largo, 1H) 1,82 (s largo, 2H) 1,72 (dd, J=8,41, 5,40 Hz, 2H) 1,58 (s largo, 2H) 1,47 (s largo, 3H) 1,25-1,34 (m, 5H) 1,13 (s, 9H) 0,93-1,05 (m, 7H) 0,77-0,86 (m, 1H); MS: MS m/z 757,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4131

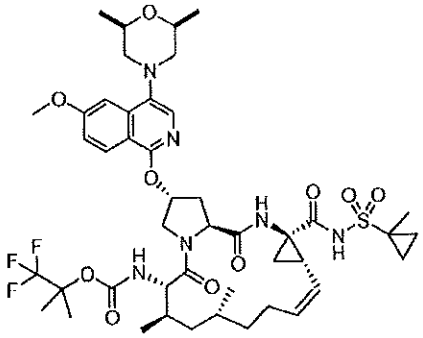


Composto 4131

Il composto 4131 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4131: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,12 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,42 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=9,03, 2,26 Hz, 1H) 6,63 (d, J=8,78 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,58-5,66 (m, 1H) 5,00 (t, J=9,79 Hz, 1H) 4,68-4,75 (m, 1H) 4,60 (dd, J=16,31, 9,03 Hz, 1H) 3,98-4,06 (m, 3H) 3,82- 3,97 (m, 4H) 3,16 (d, J=11,29 Hz, 3H) 2,68-2,78 (m, 2H) 2,50-2,65 (m, 2H) 2,37-2,48 (m, 2H) 1,92- 2,03 (m, 1H) 1,73-1,90 (m, 3H) 1,66 (d, J=10,04 Hz, 1H) 1,49-1,59 (m, 5H) 1,38-1,48 (m, 3H) 1,28-1,37 (m, 3H) 1,19-1,28 (m, 5H) 1,14 (s, 7H) 1,00 (dd, J=9,79, 6,78 Hz, 5 H) 0,79-0,93 (m, 2H); MS: MS m/z 882,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4132

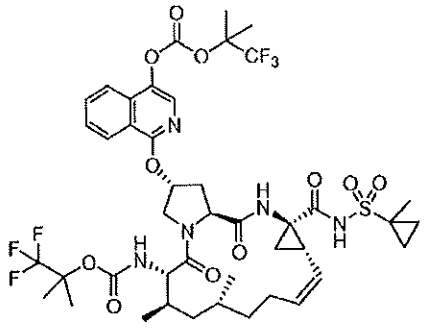


Composto 4132

Il composto 4132 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4132: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,08 (s, 1H) 8,13 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,65-7,70 (m, 1H) 7,44 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,15 (dd, J=9,29, 2,51 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,62 (dt, J=10,29, 5,14 Hz, 1H) 4,97-5,06 (m, 2H) 4,61-4,77 (m, 2H) 3,99-4,07 (m, 3H) 3,93-3,99 (m, 3H) 3,82 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,12- 3,22 (m, 2H) 2,70-2,79 (m, 2H) 2,53-2,66 (m, 2H) 2,44 (ddd, J=13,68, 9,91,4,27 Hz, 2H) 1,86-2,03 (m, 2H) 1,73-1,84 (m, 2H) 1,63-1,73 (m, 1H) 1,57 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,41-1,54 (m, 5H) 1,30-1,39 (m, 4H) 1,17-1,29 (m, 7H) 0,96-1,09 (m, 9H) 0,79-0,94 (m, 2H); MS: MS m/z 935,8 (M^++1).

Preparazione del composto 4133

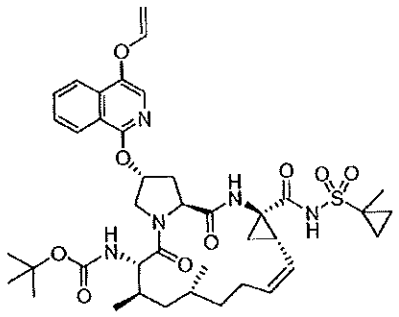


Composto 4133

Il composto 4133 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4133: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-2-(4-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilossi)carbonilossi)isochinolin-1-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,27 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,79-7,87 (m, 2H) 7,64 (t, J=7,53 Hz, 1H) 5,93 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=4,52 Hz, 1H) 5,05 (s largo, 1H) 4,68 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 4,04 (dd, J=11,54, 3,01 Hz, 1H) 3,82 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,79 (dd, J=13,30, 7,28 Hz, 1H) 2,40-2,52 (m, 2H) 1,94-2,03 (m, 2H) 1,79-1,85 (m, 7H) 1,74-1,78 (m, 1H) 1,57 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,52 (s, 3H) 1,39-1,46 (m, 2H) 1,29-1,35 (m, 5H) 1,22-1,28 (m, 2H) 1,00 (dd, J=10,16, 6,65 Hz, 6H) 0,91 (s, 5 H) 0,80-0,89 (m, 3H); MS: MS m/z 962,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4134

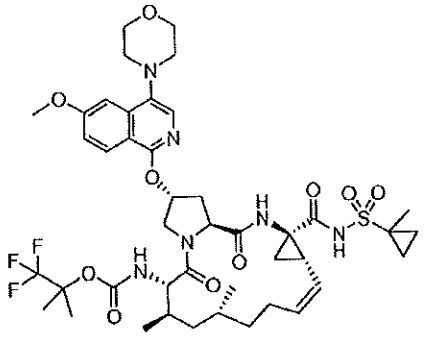


Composto 4134

Il composto 4134 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4134: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-2-(4-(vinilossi)isochinolin-1-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,22 (d, J=8,28 Hz, 1H) 8,03 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,77 (t, J=7,53 Hz, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,56-7,62 (m, 1H) 6,86 (dd, J=13,68, 6,15 Hz, 1H) 6,63 (d, J=8,53 Hz, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,29, 5,52 Hz, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,71-4,80 (m, 2H) 4,64 (dd, J=10,04, 7,03 Hz, 1H) 4,48 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 4,05 (dd, J=11,42, 3,39 Hz, 1H) 3,84-3,91 (m, 1H) 2,70-2,81 (m, 2H) 2,38-2,50 (m, 2H) 1,98 (t, J=12,92 Hz, 1H) 1,73-1,91 (m, 3H) 1,62-1,70 (m, 1H) 1,57 (dd, J=9,41, 5,65 Hz, 1H) 1,39-1,54 (m, 6H) 1,18-1,36 (m, 3H) 1,11 (s, 9H) 1,00 (dd, J=10,67, 6,65 Hz, 4H) 0,79-0,94 (m, 3H); MS: MS m/z 780,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4135

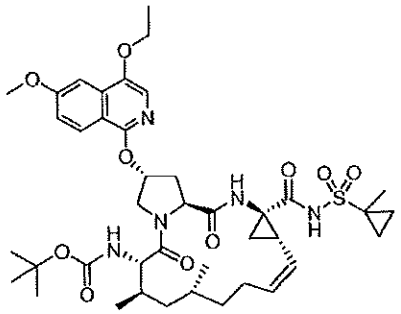


Composto 4135

Il composto 4135 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4135: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,06 (s, 1H) 8,13 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,47 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,15 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,85 (s largo, 1H) 5,60-5,68 (m, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,74 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,65 (dd, J=10,29, 7,03 Hz, 1H) 4,03 (dd, J=11,42, 3,39 Hz, 1H) 3,93-3,99 (m, 7H) 3,83 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,29 (dd, J=3,26, 1,51 Hz, 1H) 3,06-3,13 (m, 4H) 2,69-2,79 (m, 2H) 2,44 (ddd, J=13,87, 9,98, 4,27 Hz, 2H) 1,86-2,04 (m, 2H) 1,75-1,85 (m, 2H) 1,63-1,70 (m, 1H) 1,55-1,61 (m, 1H) 1,40-1,55 (m, 6H) 1,30-1,37 (m, 4H) 1,24 (d, J=13,55 Hz, 1H) 0,96-1,05 (m, 7H) 0,80-0,92 (m, 3H); MS: MS m/z 905,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4136

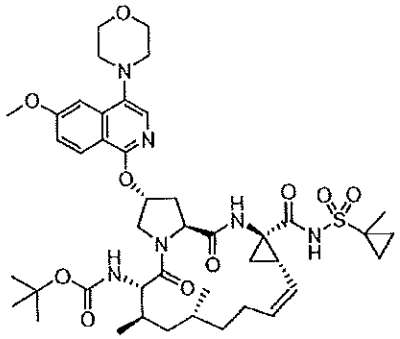


Composto 4136

Il composto 4136 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4136: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,07 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,43 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 6,62 (d, J=8,53 Hz, 1H) 5,81 (s largo, 1H) 5,62 (dt, J=10,04, 5,02 Hz, 1H) 5,00 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,68 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,60 (dd, J=9,79, 7,53 Hz, 1H) 4,23 (q, J=7,03 Hz, 2H) 4,03 (dd, J=11,42, 3,39 Hz, 1H) 3,95 (s, 3H) 3,85-3,92 (m, 1H) 2,68-2,80 (m, 2H) 2,36-2,49 (m, 2H) 1,98 (s largo, 1H) 1,84 (dd, J=14,93, 5,65 Hz, 2H) 1,73-1,80 (m, 2H) 1,62-1,69 (m, 1H) 1,50-1,59 (m, 7H) 1,40-1,48 (m, 2H) 1,23-1,33 (m, 3H) 1,17 (s, 7H) 0,97-1,04 (m, 5H) 0,86-0,93 (m, 3H) 0,79-0,85 (m, 1H); MS: MS m/z 812,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4137

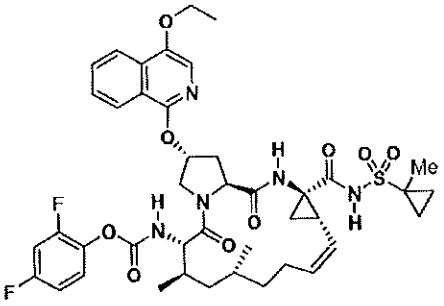


Composto 4137

Il composto 4137 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4137: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,12 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,70 (s, 1H) 7,45 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=9,03, 2,26 Hz, 1H) 6,63 (d, J=8,28 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,62 (td, J=10,16, 5,77 Hz, 1H) 5,00 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,69-4,76 (m, 1H) 4,61 (dd, J=9,79, 7,28 Hz, 1H) 4,04 (dd, J=11,42, 3,14 Hz, 1H) 3,93-3,99 (m, 7H) 3,84-3,91 (m, 1H) 3,35 (s largo, 2H) 3,06-3,12 (m, 4H) 2,68-2,79 (m, 2H) 2,38-2,51 (m, 2H) 1,93-2,07 (m, 1H) 1,74-1,91 (m, 3H) 1,62-1,72 (m, 1H) 1,56 (dd, J=9,41, 5,65 Hz, 1H) 1,46-1,53 (m, 2H) 1,39-1,45 (m, 2H) 1,21-1,38 (m, 2H) 1,14 (s, 9H) 1,00 (dd, J=9,91, 6,65 Hz, 4H) 0,86-0,95 (m, 3H) 0,80-0,86 (m, 1H); MS: MS m/z 853,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4138

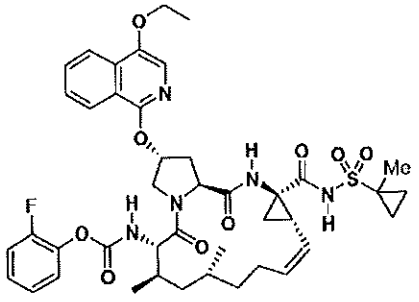


Composto 4138

Il composto 4138 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4138: 2,4-difluorofenil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,12 (t, J=9,29 Hz, 2H) 7,74 (t, J=7,65 Hz, 2H) 7,46-7,54 (m, 2H) 6,76-6,95 (m, 2H) 5,81 (s largo, 1H) 5,59-5,72 (m, 1H) 5,04 (s largo, 1H) 4,50-4,70 (m, 2H) 3,96-4,24 (m, 4H) 3,25-3,31 (m, 2H) 2,67-2,82 (m, 2H) 2,36-2,57 (m, 2H) 1,91-2,12 (m, 2H) 1,73-1,88 (m, 2H) 1,62-1,73 (m, 1H) 1,53 (s, 8H) 1,20-1,37 (m, 1H) 1,01-1,17 (m, 6H) 0,82- 0,96 (m, 3H); MS: MS m/z 838,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4139

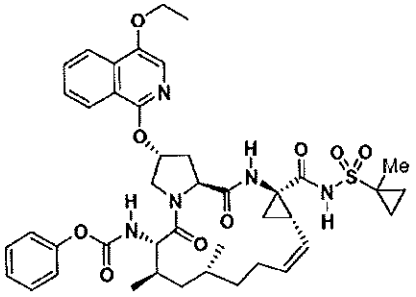


Composto 4139

Il composto 4139 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4139: 2-fluorofenil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,09-8,15 (m, 2H) 7,42-7,51 (m, 2H) 7,17-7,27 (m, 2H) 7,03-7,11 (m, 2H) 6,86 (td, J=8,03, 1,51 Hz, 1H) 5,83 (s largo, 1H) 5,59-5,70 (m, 1H) 4,98-5,08 (m, 1H) 4,85 (s, 1H) 4,60-4,66 (m, 2H) 4,01-4,23 (m, 5H) 3,28 (s largo, 1H) 2,72- 2,84 (m, 2H) 2,39-2,55 (m, 2H) 2,03 (dd, J=11,80, 5,77 Hz, 2H) 1,82-1,91 (m, 1H) 1,77 (dd, J=8,28, 5,77 Hz, 1H) 1,64-1,70 (m, 1H) 1,50-1,61 (m, 9H) 1,41-1,46 (m, 1H) 1,25-1,32 (m, 2H) 1,10 (d, J=6,53 Hz, 2H) 1,05 (d, J=6,78 Hz, 2H) 0,87-0,95 (m, 2H); MS: MS m/z 820,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4140



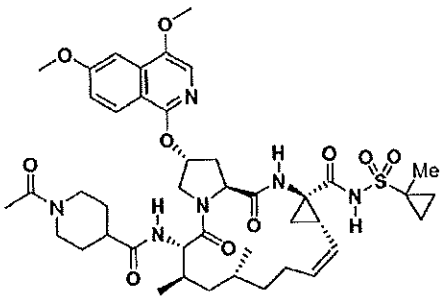
Composto 4140

Il composto 4140 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4140: fenil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm

8,10-8,16 (m, 2H) 7,68-7,79 (m, 2H) 7,50 (s, 1H) 7,39-7,46 (m, 1H) 7,12-7,27 (m, 3H) 6,73-6,79 (m, 2H) 5,84 (s largo, 1H) 5,64 (td, J=10,04, 5,77 Hz, 1H) 5,02 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,60-4,68 (m, 2H) 4,14-4,24 (m, 2H) 4,00-4,11 (m, 2H) 2,72- 2,82 (m, 2H) 2,39-2,53 (m, 2H) 1,96-2,08 (m, 2H) 1,75-1,90 (m, 2H) 1,63-1,71 (m, 1H) 1,48-1,60 (m, 9H) 1,40-1,47 (m, 1H) 1,22-1,35 (m, 2H) 1,06 (dd, J=19,32, 6,78 Hz, 5 H) 0,84-0,94 (m, 3H); MS: MS m/z 802,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4141

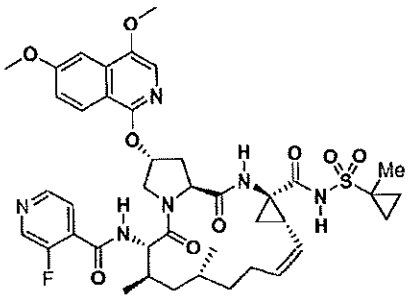


Composto 4141

Il composto 4141 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4029.

Composto 4141: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(1-acetilpiperidin-4-carbossammido)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-N-(1-metilciclopropilsolfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,04 (s, 1H) 7,96-8,07 (m, 2H) 7,52 (d, J=7,78 Hz, 1H) 7,45 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,17 (ddd, J=11,73, 9,10, 2,51 Hz, 1H) 5,83 (d, J=2,76 Hz, 1H) 5,64 (td, J=10,04, 5,77 Hz, 1H) 5,02 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,55-4,66 (m, 2H) 4,18-4,32 (m, 2H) 3,94-4,08 (m, 7H) 3,75 (d, J=13,55 Hz, 1H) 3,02 (t, J=11,17 Hz, 1H) 2,86-2,95 (m, 1H) 2,68-2,82 (m, 2H) 2,49-2,66 (m, 1H) 2,36-2,47 (m, 2H) 2,28 (s largo, 1H) 1,94-2,10 (m, 5H) 1,75-1,84 (m, 2H) 1,63-1,71 (m, 1H) 1,46-1,62 (m, 7H) 1,31-1,45 (m, 2H) 1,11-1,29 (m, 2H) 0,92-1,07 (m, 7H) 0,79-0,91 (m, 2H); MS: MS m/z 849,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4142

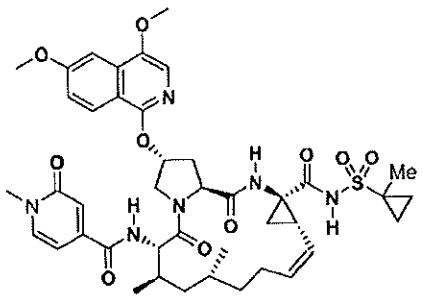


Composto 4142

Il composto 4142 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4029.

Composto 4142: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-6-(3-fluoroisonicotinammido)-7,9-dimetil-N-(1-metilciclopropilsolfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,07 (s, 1H) 8,50 (d, J=1,76 Hz, 1H) 8,34 (d, J=4,52 Hz, 1H) 8,08 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,39 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,16 (dd, J=9,29, 2,01 Hz, 1H) 7,05 (t, J=5,52 Hz, 1H) 5,87 (s largo, 1H) 5,64 (td, J=10,16, 6,27 Hz, 1H) 5,03 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,73-4,82 (m, 2H) 4,68 (dd, J=10,04, 7,03 Hz, 1H) 4,35-4,42 (m, 1H) 4,11 (dd, J=11,67, 3,39 Hz, 1H) 4,04 (s, 4H) 3,95 (s, 4H) 3,29 (dd, J=3,26, 1,51 Hz, 1H) 2,72- 2,85 (m, 3H) 2,48 (ddd, J=13,93, 10,04, 3,89 Hz, 3H) 1,97-2,16 (m, 2H) 1,86 (dd, J=13,18, 5,90 Hz, 1H) 1,78 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H) 1,63-1,72 (m, 1H) 1,50-1,62 (m, 3H) 1,23-1,49 (m, 3H) 1,00-1,08 (m, 3H) 0,86-0,96 (m, 2H); MS: MS m/z 821,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4143

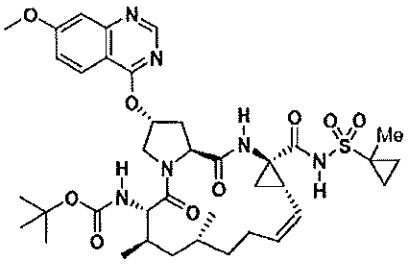


Composto 4143

Il composto 4143 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4029.

Composto 4143: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-6-(1-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-4-carbossammido)-N-(1-metilciclopropilsolfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,06 (s, 1H) 8,65 (d, J=8,28 Hz, 1H) 8,02 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,59 (d, J=6,78 Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,42 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 6,61 (d, J=1,51 Hz, 1H) 6,25 (dd, J=6,90, 1,88 Hz, 1H) 5,85 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=9,91, 6,27 Hz, 1H) 5,02 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,76 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,64 (dd, J=9,79, 7,28 Hz, 1H) 4,29-4,36 (m, 1H) 4,02- 4,09 (m, 4H) 3,96 (s, 3H) 3,57 (s, 3H) 2,71-2,81 (m, 2H) 2,46 (ddd, J=13,87, 9,98, 4,02 Hz, 2H) 1,97-2,18 (m, 2H) 1,75-1,88 (m, 2H) 1,63-1,72 (m, 1H) 1,49-1,60 (m, 6H) 1,21-1,47 (m, 3H) 1,01 (dd, J=14,43, 6,65 Hz, 4H) 0,84-0,94 (m, 3H); MS: MS m/z 833,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4144

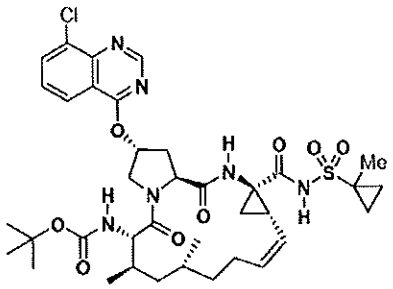


Composto 4144

Il composto 4144 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4144: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossichinazolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,73 (s, 1H) 8,09 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,17-7,28 (m, 2H) 6,00 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,23, 5,90 Hz, 1H) 5,01 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,65 (dd, J=9,91, 7,15 Hz, 1H) 4,06 (dd, J=11,92, 3,39 Hz, 1H) 3,98 (s, 3H) 3,81 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,70-2,86 (m, 3H) 2,38-2,53 (m, 2H) 1,98 (s largo, 1H) 1,75-1,87 (m, 3H) 1,55-1,70 (m, 2H) 1,40-1,54 (m, 6H) 1,19-1,35 (m, 3H) 1,08 (s, 7H) 1,00 (dd, J=9,41, 6,65 Hz, 6H) 0,80-0,95 (m, 3H); MS: MS m/z 769,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4145

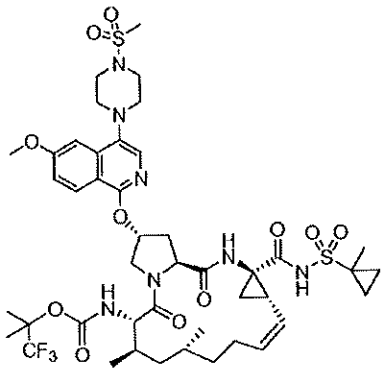


Composto 4145

Il composto 4145 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4145: tert-butil (2R,6S,7R,9R, 3aS,14aR,16aS,Z)-2-(8-clorochinazolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,89 (s, 1H) 8,17 (dd, J=8,28, 1,25 Hz, 1H) 8,05 (dd, J=7,65, 1,13 Hz, 1H) 7,58 (t, J=7,91 Hz, 1H) 6,64 (d, J=7,78 Hz, 1H) 6,01 (s largo, 1H) 5,59-5,67 (m, 1H) 5,02 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,93 (d, J=10,54 Hz, 1H) 4,67 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 4,06 (dd, J=12,05, 3,01 Hz, 1H) 3,77 (dd, J=10,42, 8,16 Hz, 1H) 3,27 (dt, J=3,33, 1,73 Hz, 1H) 2,82 (dd, J=14,56, 6,78 Hz, 1H) 2,68-2,77 (m, 1H) 2,36-2,57 (m, 2H) 1,91-2,03 (m, 1H) 1,74-1,85 (m, 3H) 1,67 (d, J=11,04 Hz, 1H) 1,58 (dd, J=9,29, 5,52 Hz, 1H) 1,40-1,54 (m, 6H) 1,31 (s, 3H) 1,09-1,27 (m, 2H) 0,96-1,05 (m, 10H) 0,89 (t, J=9,54 Hz, 3H) 0,79-0,85 (m, 1H); MS: MS m/z 773,3 (M^++1).

Preparazione del composto 4146



Composto 4146

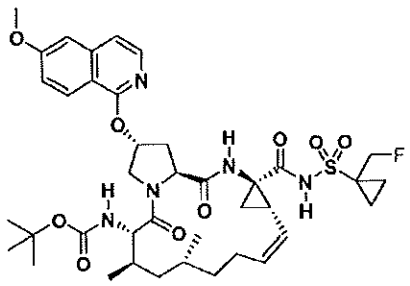
Il composto 4146 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4146: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-(4-(metilsolfonil)piperazin-1-il)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm

9,05 (s, 1H) 8,13 (d, J=9,04 Hz, 1H) 7,75 (s, 1H) 7,44 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,15 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,85 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=9,91, 5,77 Hz, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 2H) 4,73 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,65 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 3,96-4,05 (m, 6H) 3,83 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,98 (s, 3H) 2,67-2,78 (m, 2H) 2,38-2,52 (m, 2H) 1,75-2,04 (m, 4H) 1,64-1,71 (m, 1H) 1,41-1,60 (m, 8H) 1,37 (s, 5 H) 1,20-1,31 (m, 3H) 0,98-1,04 (m, 8H) 0,82- 0,94 (m, 5H). MS: MS m/z 985,11 (M^++1).

Preparazione del composto 4147



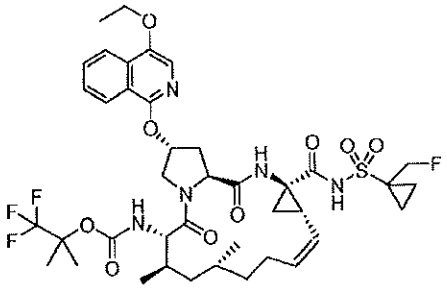
Composto 4147

Il composto 4147 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4147: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,12 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,90-7,94 (m, 1H) 7,26 (d, J=5,77 Hz, 1H)

7,20 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,10 (dd, J=9,29, 2,51 Hz, 1H) 6,64 (d, J=8,28 Hz, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=5,77 Hz, 1H) 4,96-5,05 (m, 1H) 4,79 (d, J=12,80 Hz, 1H) 4,71 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,48-4,67 (m, 2H) 4,06 (dd, J=11,67, 3,39 Hz, 1H) 3,86-3,98 (m, 5H) 3,29 (d, J=1,76 Hz, 1H) 2,68-2,77 (m, 2H) 2,39-2,50 (m, 2H) 1,97 (s largo, 1H) 1,78-1,91 (m, 2H) 1,72 (dd, J=8,53, 5,52 Hz, 3H) 1,57 (dd, J=9,41, 5,65 Hz, 1H) 1,43-1,53 (m, 2H) 1,23-1,33 (m, 3H) 1,18 (s, 5 H) 1,13 (s largo, 1H) 1,02 (dd, J=12,05, 6,78 Hz, 7 H) 0,85 (t, J=11,80 Hz, 1H); MS: MS m/z 786,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4149

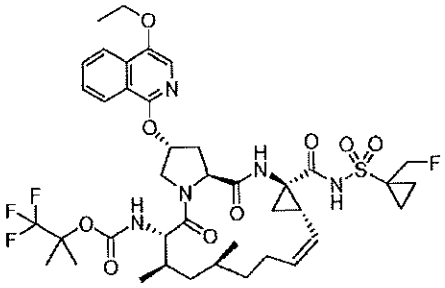


Composto 4149

Il composto 4149 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4149: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17 (dd, J=16,56, 8,28 Hz, 2H) 7,75 (td, J=7,65, 1,25 Hz, 1H) 7,55-7,61 (m, 2H) 5,84 (s largo, 1H) 5,71 (d, J=10,04 Hz, 1H) 5,07 (s largo, 1H) 4,60-4,83 (m, 2H) 4,49-4,59 (m, 1H) 4,24 (q, J=6,94 Hz, 2H) 4,01-4,15 (m, 2H) 2,67-2,78 (m, 1H) 2,61 (s largo, 1H) 2,47 (ddd, J=13,80, 9,66, 4,14 Hz, 2H) 1,92- 2,07 (m, 2H) 1,59-1,74 (m, 5H) 1,55 (t, J=7,03 Hz, 4H) 1,35-1,50 (m, 5H) 1,21-1,33 (m, 3H) 1,13-1,20 (m, 4H) 1,10 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,97-1,05 (m, 1H) 0,94 (d, J=7,03 Hz, 3H); MS: MS m/z 854,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4150

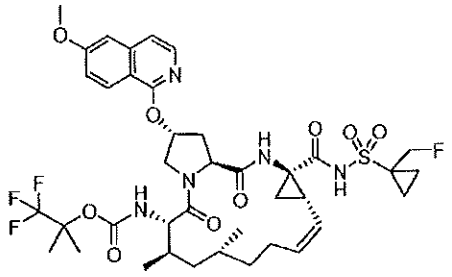


Composto 4150

Il composto 4150 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4150: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,15 (t, J=7,28 Hz, 2H) 7,74 (ddd, J=8,28, 7,15, 0,88 Hz, 1H) 7,52-7,60 (m, 2H) 5,80-5,85 (m, 1H) 5,61 (td, J=10,23, 5,90 Hz, 1H) 5,03 (s largo, 1H) 4,78 (t, J=12,17 Hz, 2H) 4,60-4,69 (m, 2H) 4,52 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,24 (q, J=6,86 Hz, 2H) 4,02 (dd, J=11,54, 3,26 Hz, 1H) 3,83 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,65-2,79 (m, 2H) 2,37-2,50 (m, 2H) 1,77-2,03 (m, 3H) 1,62-1,75 (m, 3H) 1,41-1,61 (m, 7H) 1,14-1,40 (m, 7H) 0,94-1,07 (m, 7H) 0,83 (t, J=11,80 Hz, 1H); MS: MS m/z 854,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4151

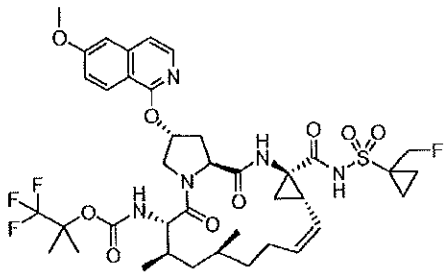


Composto 4151

Il composto 4151 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4151: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,10 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,93 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,26-7,35 (m, 2H) 7,22 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,11 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,88 (t, J=3,26 Hz, 1H) 5,62 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,00 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,72- 4,83 (m, 2H) 4,61-4,68 (m, 2H) 4,51 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,03 (dd, J=11,54, 3,51 Hz, 1H) 3,95 (s, 3H) 3,84 (dd, J=10,67, 8,16 Hz, 1H) 2,66-2,78 (m, 2H) 2,35-2,51 (m, 2H) 1,76-2,02 (m, 3H) 1,63-1,75 (m, 3H) 1,58 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,43-1,53 (m, 2H) 1,38 (s, 3H) 1,15-1,34 (m, 4H) 0,95-1,08 (m, 9H) 0,81-0,88 (m, 1H); MS: MS m/z 839,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4152

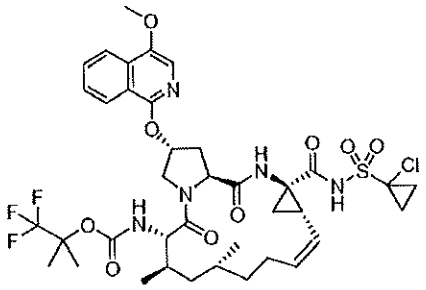


Composto 4152

Il composto 4152 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4152: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,13 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,93 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,20-7,30 (m, 3H) 7,12 (dd, J=9,29, 2,51 Hz, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,69-5,77 (m, 1H) 5,04 (t, J=9,54 Hz, 1H) 4,92- 4,98 (m, 1H) 4,76-4,85 (m, 1H) 4,60-4,75 (m, 2H) 4,47-4,59 (m, 2H) 4,03-4,17 (m, 2H) 3,95 (s, 3H) 2,57-2,76 (m, 2H) 2,42- 2,52 (m, 2H) 1,90-2,07 (m, 2H) 1,54-1,74 (m, 4H) 1,38-1,51 (m, 5H) 1,15-1,37 (m, 7H) 1,11 (d, J=6,78 Hz, 4H) 0,88-0,97 (m, 1H); MS: MS m/z 839,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4153

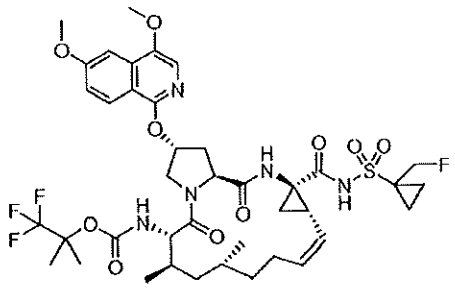


Composto 4153

Il composto 4153 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4153: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-clorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,15 (dd, J=17,57, 8,28 Hz, 2H) 7,74 (td, J=7,65, 1,25 Hz, 1H) 7,55-7,60 (m, 2H) 5,84 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=5,77 Hz, 1H) 4,94-5,08 (m, 1H) 4,73-4,81 (m, 1H) 4,67 (dd, J=10,29, 7,03 Hz, 1H) 3,99-4,07 (m, 4H) 3,80-3,88 (m, 1H) 3,29 (d, J=1,76 Hz, 1H) 2,75 (dd, J=13,93, 6,90 Hz, 2H) 2,45 (ddd, J=13,87, 9,98, 4,27 Hz, 2H) 1,85-2,08 (m, 4H) 1,72-1,85 (m, 3H) 1,60 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,41-1,54 (m, 3H) 1,22-1,40 (m, 5H) 1,06-1,20 (m, 1H) 0,94-1,04 (m, 7H) 0,79-0,93 (m, 1H); MS: MS m/z 842,7 (M^++1).

Preparazione del composto 4154

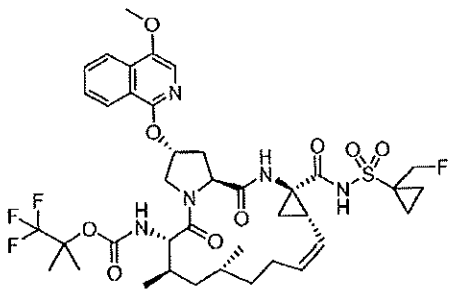


Composto 4154

Il composto 4154 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4154: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,07 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,44 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,14 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,81 (s largo, 1H) 5,57-5,68 (m, 1H) 4,95-5,05 (m, 2H) 4,77-4,84 (m, 2H) 4,71 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,59-4,66 (m, 2H) 3,98-4,08 (m, 4H) 3,95 (s, 3H) 3,84 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,28 (dt, J=3,33, 1,73 Hz, 1H) 2,64-2,77 (m, 2H) 2,43 (ddd, J=13,87, 10,23, 4,27 Hz, 2H) 1,76-2,03 (m, 2H) 1,62-1,76 (m, 2H) 1,58 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,50 (d, J=8,78 Hz, 1H) 1,36-1,43 (m, 3H) 1,09-1,35 (m, 5H) 0,94-1,06 (m, 7H) 0,84 (t, J=11,54 Hz, 1H); MS: MS m/z 868,7 (M^+-1).

Preparazione del composto 4155

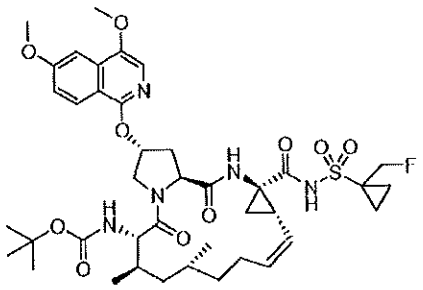


Composto 4155

Il composto 4155 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4155: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,74 (t, J=7,65 Hz, 1H) 7,54-7,60 (m, 2H) 7,28 (d, J=8,03 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,00 (t, J=10,04 Hz, 2H) 4,73-4,82 (m, 2H) 4,62- 4,68 (m, 2H) 4,01-4,06 (m, 4H) 3,81-3,87 (m, 1H) 3,27-3,30 (m, 1H) 2,68-2,78 (m, 3H) 2,37-2,49 (m, 2H) 1,97 (s largo, 1H) 1,78-1,84 (m, 1H) 1,69-1,75 (m, 2H) 1,58 (dd, J=9,66, 5,65 Hz, 2H) 1,43-1,54 (m, 2H) 1,36 (s, 4H) 1,16-1,33 (m, 3H) 1,03 (d, J=7,03 Hz, 1H) 0,95-1,01 (m, 7H) 0,80-0,88 (m, 1H); MS: MS m/z 838,6 (M^+-1).

Preparazione del composto 4156

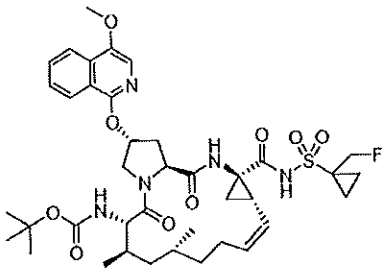


Composto 4156

Il composto 4156 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4156: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,07 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,42 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=9,29, 2,51 Hz, 1H) 5,81 (s largo, 1H) 5,61 (dt, J=10,35, 5,24 Hz, 1H) 4,96-5,05 (m, 1H) 4,76-4,84 (m, 1H) 4,63-4,72 (m, 1H) 4,55-4,63 (m, 1H) 4,51 (d, J=11,29 Hz, 1H) 3,99-4,06 (m, 4H) 3,85-3,96 (m, 4H) 3,36-3,40 (m, 1H) 3,28 (d, J=1,51 Hz, 1H) 2,67-2,76 (m, 2H) 2,36-2,48 (m, 2H) 1,97 (s largo, 1H) 1,76-1,90 (m, 2H) 1,62-1,75 (m, 3H) 1,56 (dd, J=9,41, 5,65 Hz, 1H) 1,42-1,53 (m, 2H) 1,20-1,35 (m, 4H) 1,07-1,19 (m, 9H) 1,01 (dd, J=14,18, 6,65 Hz, 3H) 0,84 (t, J=11,54 Hz, 1H); MS: MS m/z 816,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4157

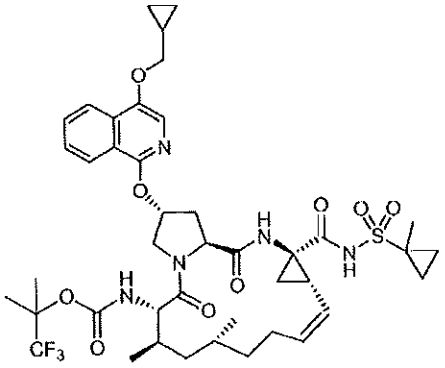


Composto 4157

Il composto 4157 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4157: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,05-8,17 (m, 2H) 7,70 (t, J=7,53 Hz, 1H) 7,50-7,56 (m, 2H) 6,59 (d, J=8,28 Hz, 1H) 5,82 (s largo, 1H) 5,59 (td, J=10,10, 5,65 Hz, 1H) 4,91-5,01 (m, 1H) 4,86-4,91 (m, 1H) 4,73-4,79 (m, 1H) 4,69 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,54-4,63 (m, 2H) 4,49 (d, J=11,29 Hz, 1H) 3,97-4,05 (m, 4H) 3,83-3,90 (m, 1H) 3,25 (s largo, 1H) 2,64-2,74 (m, 2H) 2,35-2,45 (m, 2H) 1,89-2,01 (m, 1H) 1,74-1,87 (m, 2H) 1,60-1,72 (m, 2H) 1,40-1,57 (m, 3H) 1,15-1,30 (m, 2H) 1,11 (s, 9H) 0,98 (dd, J=14,93, 6,65 Hz, 4H) 0,77-0,85 (m, 1H); MS: MS m/z 786,7 (M^++1).

Preparazione del composto 4158

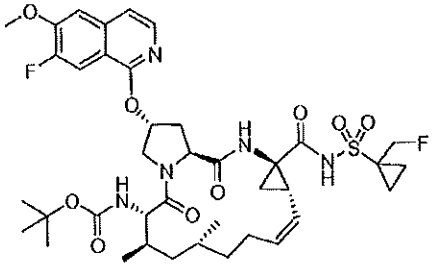


Composto 4158

Il composto 4158 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4158: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(ciclopropilmetossi)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17 (dd, J=8,41,4,39 Hz, 2H) 7,72-7,79 (m, 1H) 7,54-7,60 (m, 2H) 7,29 (d, J=8,28 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,62 (dt, J=10,42,5,08 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,79 Hz, 1H) 4,74-4,82 (m, 2H) 4,67 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 3,99-4,06 (m, 3H) 3,80-3,87 (m, 1H) 3,29 (d, J=1,76 Hz, 2H) 2,70-2,79 (m, 2H) 2,44 (ddd, J=13,80, 10,04, 4,27 Hz, 2H) 1,96 (d, J=13,55 Hz, 1H) 1,81-1,91 (m, 1H) 1,77 (dd, J=8,16, 5,65 Hz, 2H) 1,66 (dd, J=9,54, 4,52 Hz, 1H) 1,57 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,38-1,54 (m, 3H) 1,17-1,38 (m, 5H) 0,94-1,05 (m, 9H) 0,86-0,93 (m, 2H) 0,79-0,85 (m, 1H) 0,67-0,73 (m, 2H) 0,43-0,49 (m, 2H); MS: MS m/z 861,0 (M^+-1).

Preparazione del composto 4159



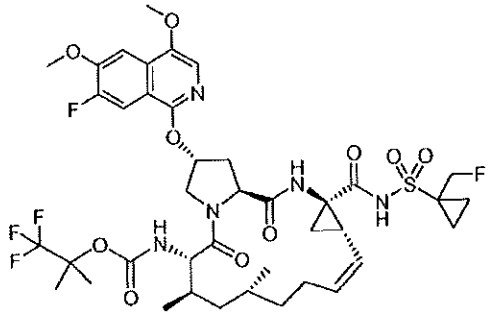
Composto 4159

Il composto 4159 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4159: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,91-7,98 (m, 1H) 7,78 (d, J=11,29 Hz, 1H) 7,28-7,42 (m, 2H) 6,67 (d, J=8,78 Hz, 1H) 5,90 (s largo, 1H) 5,63 (s largo, 1H) 4,68-4,83 (m, 2H) 4,48-4,66 (m, 2H) 3,98-4,10 (m, 4H) 3,81-3,97 (m, 1H) 2,72 (d, J=7,53 Hz, 2H) 2,38-2,50 (m, 2H)

1,99 (d, J=16,31 Hz, 1H) 1,85 (s largo, 2H) 1,65-1,76 (m, 3H) 1,58 (dd, J=9,66, 5,65 Hz, 1H) 1,50 (d, J=7,03 Hz, 2H) 1,31 (s, 3H) 1,17 (s, 9H) 1,02 (dd, J=11,54, 6,53 Hz, 7 H) 0,79-0,89 (m, 1H); MS: MS m/z 802,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4160

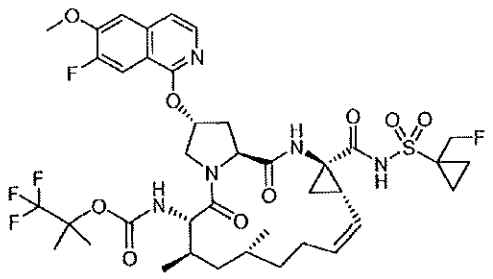


Composto 4160

Il composto 4160 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4160: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,75 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,53-7,60 (m, 2H) 7,30 (d, J=7,78 Hz, 1H) 5,82 (s largo, 1H) 5,62 (dt, J=10,16, 4,96 Hz, 1H) 5,00 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,89-4,94 (m, 2H) 4,76-4,82 (m, 2H) 4,60-4,71 (m, 3H) 3,97-4,05 (m, 7H) 3,83 (dd, J=10,79, 8,03 Hz, 1H) 3,28 (dt, J=3,26, 1,63 Hz, 2H) 2,67-2,75 (m, 2H) 2,36-2,48 (m, 2H) 1,79-2,02 (m, 2H) 1,64-1,75 (m, 2H) 1,58 (dd, J=9,29, 5,52 Hz, 1H) 1,50 (d, J=6,27 Hz, 2H) 1,41 (s, 2H) 1,18-1,33 (m, 3H) 1,14 (s, 2H) 1,02 (dd, J=11,29, 6,78 Hz, 5 H) 0,84 (t, J=12,30 Hz, 1H); MS: MS m/z 888,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4161

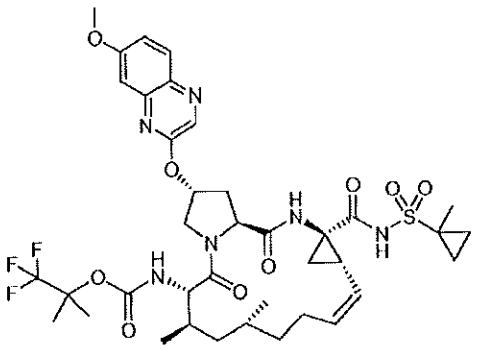


Composto 4161

Il composto 4161 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4161: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,95 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,79 (d, J=11,29 Hz, 1H) 7,40 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,31 (d, J=6,02 Hz, 2H) 5,89 (s, 1H) 5,63 (d, J=5,27 Hz, 1H) 4,96-5,06 (m, 1H) 4,61-4,76 (m, 3H) 4,51 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,00-4,07 (m, 4H) 3,78-3,87 (m, 1H) 3,25-3,30 (m, 2H) 2,64-2,78 (m, 3H) 2,46 (d, J=10,54 Hz, 2H) 1,65-1,77 (m, 3H) 1,58 (dd, J=10,04, 5,52 Hz, 1H) 1,49 (s, 2H) 1,40 (s, 3H) 1,17-1,35 (m, 4H) 1,14 (s, 3H) 1,02 (dd, J=10,04, 6,78 Hz, 5 H) 0,82- 0,92 (m, 1H); MS: MS m/z 858,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4162

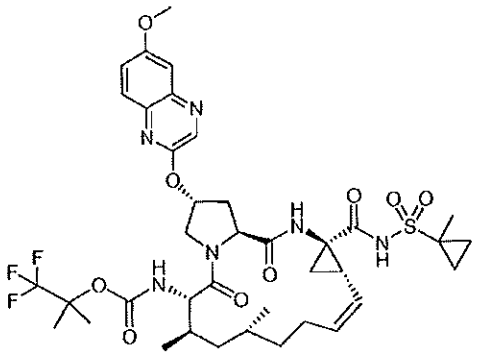


Composto 4162

Il composto 4162 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4162: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,27 (s, 1H) 7,87 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,26-7,40 (m, 3H) 5,90 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=6,02 Hz, 1H) 4,98-5,07 (m, 1H) 4,76 (d, J=12,05 Hz, 1H) 4,63 (dd, J=9,54, 7,28 Hz, 1H) 4,08 (dd, J=11,54, 3,51 Hz, 1H) 3,95-4,02 (m, 3H) 3,81 (dd, J=10,54, 8,28 Hz, 1H) 3,28 (dt, J=3,33, 1,73 Hz, 1H) 2,65-2,76 (m, 3H) 2,39-2,53 (m, 2H) 1,85-2,04 (m, 2H) 1,78 (dd, J=8,16, 5,65 Hz, 2H) 1,64-1,71 (m, 1H) 1,59 (dd, J=9,41, 5,65 Hz, 1H) 1,38-1,55 (m, 3H) 1,23-1,34 (m, 9H) 0,99 (dd, J=19,32, 6,53 Hz, 5 H) 0,79-0,93 (m, 3H); MS: MS m/823,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4163

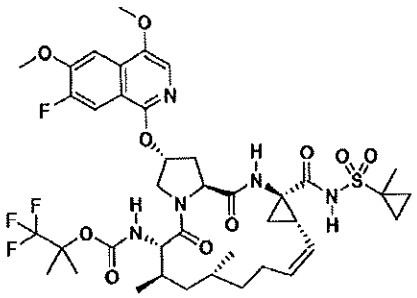


Composto 4163

Il composto 4163 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4163: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,41 (s, 1H) 7,83 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,33-7,46 (m, 2H) 5,87 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,35, 5,90 Hz, 1H) 4,98-5,06 (m, 1H) 4,74 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,63 (dd, J=9,91, 7,15 Hz, 1H) 4,06 (dd, J=11,92, 3,39 Hz, 1H) 3,93-3,98 (m, 3H) 3,80 (d, J=11,04 Hz, 1H) 3,27-3,30 (m, 1H) 2,67-2,76 (m, 2H) 2,39-2,52 (m, 2H) 1,84-2,05 (m, 2H) 1,78 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 2H) 1,64-1,72 (m, 1H) 1,59 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,40-1,55 (m, 6H) 1,22-1,33 (m, 6H) 0,94-1,05 (m, 6H) 0,79-0,93 (m, 3H); MS: MS m/z 823,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4164

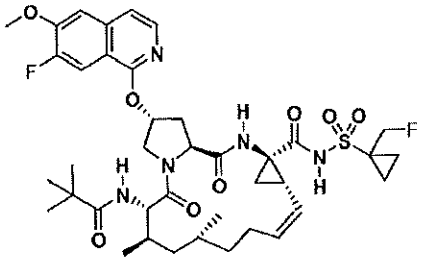


Composto 4164

Il composto 4164 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4164: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,74 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,52-7,60 (m, 2H) 5,82 (s largo, 1H) 5,62 (dt, J=10,29, 5,14 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,59-4,72 (m, 2H) 3,96-4,06 (m, 7H) 3,82 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,69-2,78 (m, 2H) 2,36-2,50 (m, 2H) 1,73-2,03 (m, 5H) 1,62-1,69 (m, 1H) 1,57 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 2H) 1,46-1,53 (m, 3H) 1,36-1,45 (m, 5H) 1,31 (s, 2H) 1,17-1,28 (m, 2H) 1,13 (s, 2H) 1,01 (t, J=6,90 Hz, 4H) 0,80-0,94 (m, 3H); MS: MS m/z 869,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4165

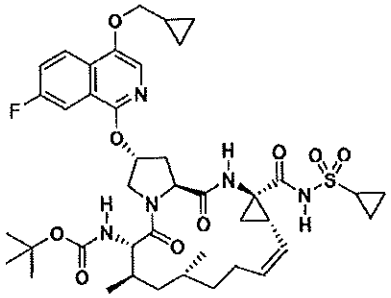


Composto 4165

Il composto 4165 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4015.

Composto 4165: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-pivalammido-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,99 (s, 1H) 7,94 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,78 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,40 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,32 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,58-5,68 (m, 1H) 4,98-5,06 (m, 1H) 4,76-4,82 (m, 1H) 4,48-4,69 (m, 3H) 4,21-4,29 (m, 1H) 4,01-4,10 (m, 4H) 2,67-2,78 (m, 2H) 2,44 (ddd, J=13,93, 10,04, 4,14 Hz, 2H) 1,95-2,10 (m, 2H) 1,83 (dd, J=13,93, 5,90 Hz, 1H) 1,62-1,75 (m, 3H) 1,46-1,60 (m, 3H) 1,14-1,33 (m, 4H) 1,00-1,07 (m, 10H) 0,97 (d, J=6,27 Hz, 3H) 0,83-0,93 (m, 2H); MS: MS m/z 789,3 (M^++1).

Preparazione del composto 4166



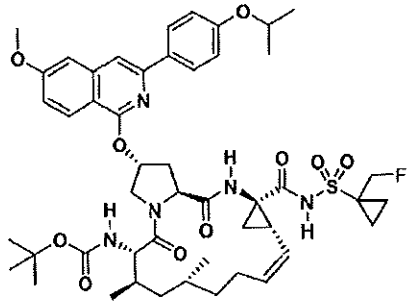
Composto 4166

Il composto 4166 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4166: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(ciclopropilmetossi)-7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm

8,22 (dd, J=9,03, 5,27 Hz, 1H) 7,74 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H) 7,53 (s, 2H) 5,83 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,06 (s largo, 1H) 4,71 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,55-4,66 (m, 2H) 3,97-4,05 (m, 3H) 3,81-3,88 (m, 1H) 2,88-2,98 (m, 1H) 2,72 (dd, J=14,43, 6,40 Hz, 2H) 2,34-2,48 (m, 2H) 1,97 (d, J=13,05 Hz, 1H) 1,74-1,90 (m, 3H) 1,59 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,44-1,55 (m, 2H) 1,19-1,43 (m, 4H) 1,06-1,18 (m, 9H) 1,00 (dd, J=14,93, 6,65 Hz, 5 H) 0,83 (t, J=11,42 Hz, 1H) 0,66-0,72 (m, 1H) 0,44 (q, J=4,43 Hz, 2H); MS: MS m/z 812,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4167

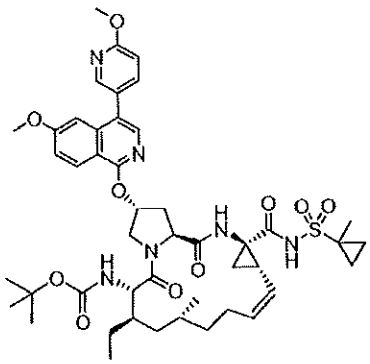


Composto 4167

Il composto 4167 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4167: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,99 (s, 1H) 8,05-8,14 (m, 4H) 7,68 (s, 1H) 7,23 (d, J=2,01 Hz, 1H) 7,02 (d, J=8,78 Hz, 3H) 6,09 (s largo, 1H) 5,59-5,67 (m, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 2H) 4,74-4,81 (m, 1H) 4,58-4,73 (m, 3H) 4,16 (dd, J=11,17, 3,64 Hz, 1H) 3,90-3,99 (m, 4H) 2,67-2,86 (m, 2H) 2,38-2,56 (m, 2H) 1,93-2,06 (m, 1H) 1,79-1,92 (m, 2H) 1,44-1,76 (m, 5H) 1,37 (d, J=6,02 Hz, 4H) 1,26-1,34 (m, 3H) 1,18-1,24 (m, 9H) 1,02 (dd, J=16,31, 6,78 Hz, 5 H) 0,82- 0,94 (m, 2H); MS: MS m/z 920,5 (M^++1).

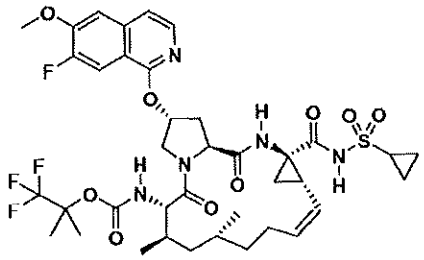
Preparazione del composto 4168



Il composto 4168 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4168: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossi-4-(6-metossipiridin-3-il)isochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,20-8,24 (m, 2H) 7,88 (s, 1H) 7,83 (dd, J=8,41, 2,38 Hz, 1H) 7,17 (d, J=9,29 Hz, 1H) 6,97-7,04 (m, 2H) 5,93 (s largo, 1H) 5,61 (s largo, 1H) 4,66 (s largo, 1H) 4,00-4,14 (m, 5H) 3,81-3,85 (m, 3H) 2,74 (s largo, 2H) 2,38-2,55 (m, 2H) 1,97 (s largo, 3H) 1,78 (d, J=7,28 Hz, 1H) 1,52-1,65 (m, 9H) 1,29-1,36 (m, 4H) 1,13 (s, 10 H) 1,01 (d, J=6,53 Hz, 3H) 0,82- 0,93 (m, 5H). MS: MS m/z 890,07 (M^++1).

Preparazione del composto 4169

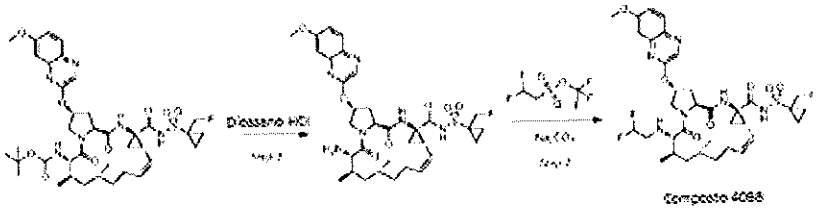


Composto 4169

Il composto 4169 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4169: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,19 (dd, J=9,03, 5,52 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=9,41, 2,64 Hz, 1H) 7,52-7,60 (m, 2H) 7,30 (d, J=7,78 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,10, 5,90 Hz, 1H) 5,01-5,10 (m, 1H) 4,74 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,56-4,69 (m, 1H) 3,96-4,07 (m, 4H) 3,79-3,87 (m, 1H) 2,90-2,99 (m, 1H) 2,68-2,79 (m, 2H) 2,43 (ddd, J=13,87, 10,10, 4,14 Hz, 2H) 1,75-2,04 (m, 4H) 1,60 (dd, J=9,41, 5,65 Hz, 1H) 1,43-1,56 (m, 2H) 1,19-1,42 (m, 7H) 1,08-1,18 (m, 2H) 0,97-1,07 (m, 9H) 0,84 (t, J=12,05 Hz, 1H); MS: MS m/z 826,4 (M^++1).

Schema:

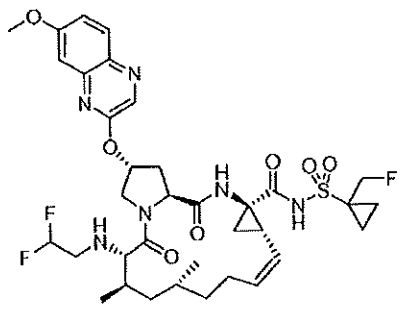


Passaggio 1: preparazione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide cloridrato

Una soluzione di tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((7-metossichinossalin-2-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

il)carbammato (120 mg, 0,15 mmol) in HCl 4M in diossano (10 ml di soluzione 4M) è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo (100 mg, 95%) come solido marrone. Il composto grezzo è stato lavato con etere dietilico e portato al passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,19 (s, 1H) 8,26-8,34 (m, 2H) 7,90 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,26-7,34 (m, 3H) 6,02 (s largo, 1H) 5,58-5,67 (m, 1H) 5,04 (t, J=9,54 Hz, 1H) 4,59-4,71 (m, 2H) 4,33-4,53 (m, 1H) 4,12- 4,26 (m, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,73-3,81 (m, 2H) 3,66-3,71 (m, 2H) 2,77-2,97 (m, 2H) 2,42- 2,75 (m, 3H) 1,91-2,11 (m, 2H) 1,67-1,78 (m, 2H) 1,44-1,62 (m, 2H) 1,21-1,42 (m, 5H) 1,01-1,15 (m, 5H) 0,92 (s largo, 1H): MS: MS m/z 687,4 (M^+-36).

Passaggio 2: preparazione del composto 4170

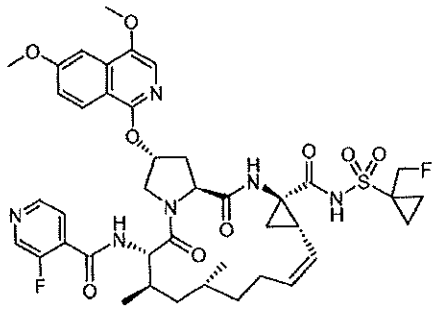


Composto 4170

Ad una soluzione di (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)-2-((7-metossichinossalin-2-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide (100 mg, 0,14 mmol) in DMF (1 ml) è stato aggiunto trifluorometil-2,2-difluoroetansolfonato (31,2 mg, 0,14 mmol) cui è seguito carbonato di sodio (23,15 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. La massa di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con acetato di etile e lavata con una soluzione salina satura. Lo strato organico combinato è stato essiccato su Na_2SO_4 anidro e fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto desiderato (15 mg, 13,5%) come solido bianco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,14 (s, 1H) 8,28 (s, 1H) 7,86-7,93 (m, 1H) 7,25-7,34 (m, 2H)

5,92-6,07 (m, 1H) 5,64 (td, J=10,42,5,52 Hz, 1H) 5,04 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,60-4,71 (m, 2H) 4,51 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,21-4,27 (m, 1H) 4,11-4,17 (m, 1H) 3,98 (s, 3H) 3,04-3,12 (m, 1H) 2,55-2,74 (m, 3H) 2,38-2,49 (m, 1H) 1,85-1,99 (m, 3H) 1,64-1,78 (m, 3H) 1,43-1,62 (m, 4H) 1,19-1,36 (m, 4H) 1,14 (d, J=6,53 Hz, 3H) 1,05 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,89-0,97 (m, 2H); MS: MS m/z 751,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4171

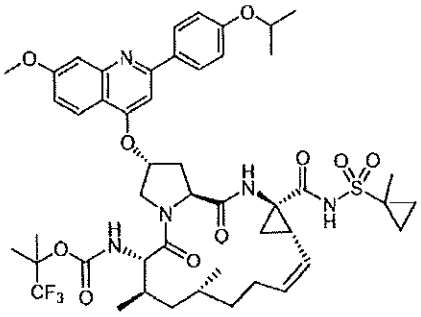


Composto 4171

Il composto 4171 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 4029.

Composto 4171: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-6-(3-fluoroisonicotinammido)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,05 (s, 1H) 8,50 (s, 1H) 8,34 (d, J=4,27 Hz, 1H) 8,08 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,37-7,40 (m, 1H) 7,15 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,05 (t, J=5,40 Hz, 1H) 5,87 (s largo, 1H) 5,60-5,69 (m, 1H) 4,99-5,05 (m, 1H) 4,74-4,79 (m, 1H) 4,63-4,69 (m, 2H) 4,39 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,08-4,13 (m, 1H) 4,03 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 2,71-2,81 (m, 2H) 2,43-2,53 (m, 2H) 1,99-2,13 (m, 2H) 1,81-1,89 (m, 1H) 1,66-1,77 (m, 3H) 1,50-1,61 (m, 3H) 1,19-1,33 (m, 4H) 1,05 (dd, J=6,65, 2,64 Hz, 8H) 0,92 (t, J=12,17 Hz, 1H), MS: MS m/z 840,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4172



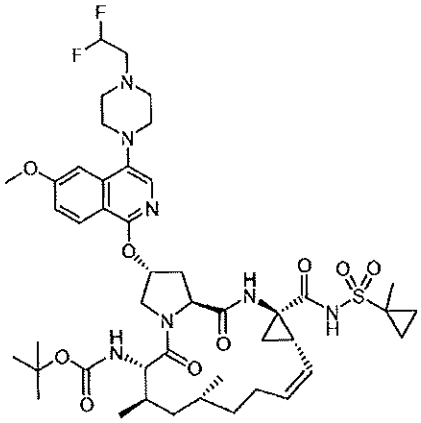
Composto 4172

Il composto 4172 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4172: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,95 (d, J=6,27 Hz, 2H) 7,79 (d, J=11,80 Hz, 2H) 7,40 (d, J=8,03 Hz, 2H) 7,30 (d, J=5,52 Hz, 2H) 5,89 (s largo, 2H) 4,03 (s, 6H) 3,79-3,86 (m, 1H) 2,70 (s largo, 3H) 2,43 (s, 3H) 2,00 (s, 3H) 1,85 (s largo, 4H) 1,71-1,80 (m, 2H) 1,60 (s, 2H) 1,48 (s largo, 4H) 1,40 (s, 3H) 1,28-1,34 (m, 6H) 1,13 (s, 3H) 1,01 (t, J=6,27 Hz, 6H) 0,92 (s, 1H).

MS: MS m/z 956 (M^++1).

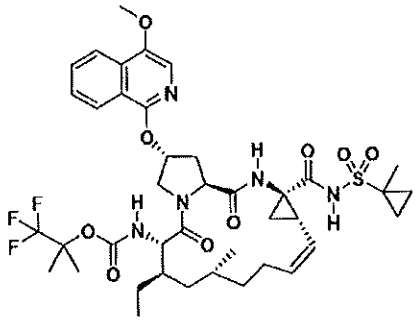
Preparazione del composto 4173



Il composto 4173 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4173: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-etilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,12 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,69 (s, 1H) 7,41 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,61 (s largo, 1H) 4,71 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,57-4,64 (m, 1H) 4,04 (dd, J=11,42, 3,39 Hz, 1H) 3,95-3,98 (m, 4H) 3,88 (d, J=11,04 Hz, 1H) 3,13 (m, 2H) 2,91 (td, J=15,25, 4,39 Hz, 6H) 2,72 (dd, J=12,80, 6,78 Hz, 2H) 2,44 (d, J=9,79 Hz, 2H) 1,99 (s, 1H) 1,74-1,88 (m, 5H) 1,40-1,59 (m, 9H) 1,21-1,34 (m, 6H) 1,15 (s, 8H) 1,01 (dd, J=9,54, 6,78 Hz, 9H) 0,80-0,92 (m, 4H). MS: MS m/z 916,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4174

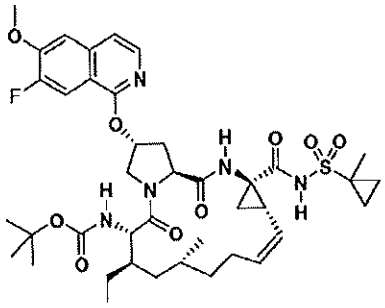


Composto 4174

Il composto 4174 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4174: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,4aR,16aS,Z)-7-etil-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,14 (dd, J=12,30, 8,28 Hz, 2H) 7,74 (td, J=7,65, 1,25 Hz, 1H) 7,55-7,61 (m, 2H) 5,85 (s largo, 1H) 5,57-5,67 (m, 1H) 5,06 (s largo, 1H) 4,75-4,82 (m, 2H) 4,67 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 4,00-4,10 (m, 5H) 3,26-3,30 (m, 1H) 2,66-2,79 (m, 2H) 2,37-2,50 (m, 2H) 1,92- 2,06 (m, 3H) 1,77 (dd, J=8,28, 5,52 Hz, 1H) 1,54-1,70 (m, 5H) 1,53 (s, 4H) 1,40-1,48 (m, 2H) 1,36 (s, 2H) 1,25-1,33 (m, 2H) 1,08-1,18 (m, 1H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 2H) 0,93 (s, 2H) 0,88 (s largo, 2H) 0,84 (t, J=7,53 Hz, 3H); MS: MS m/z 836,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4175

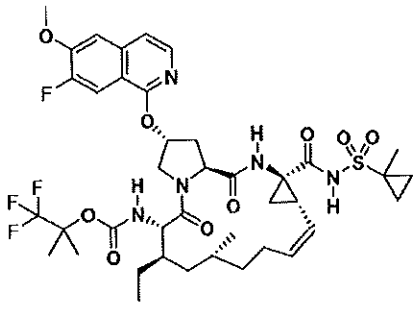


Composto 4175

Il composto 4175 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4175: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,95 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,77 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,26-7,42 (m, 2H) 6,62 (s largo, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,62 (s largo, 1H) 5,01 (s largo, 1H) 4,75 (d, J=12,30 Hz, 1H) 4,63 (s largo, 1H) 3,97-4,14 (m, 5H) 3,28 (dt, J=3,33, 1,73 Hz, 4H) 2,65-2,80 (m, 2H) 2,45 (s largo, 2H) 1,98 (d, J=13,05 Hz, 2H) 1,76 (s largo, 1H) 1,48-1,69 (m, 6H) 1,43 (d, J=9,79 Hz, 2H) 1,23-1,37 (m, 1H) 1,07-1,21 (m, 9H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,80-0,96 (m, 4H); MS: MS m/z 800,7 (M^++1).

Preparazione del composto 4176

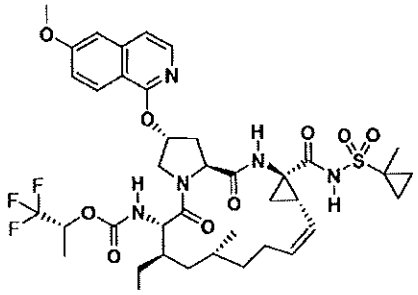


Composto 4176

Il composto 4176 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4176: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,91-7,98 (m, 2H) 7,78 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,41 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,30-7,34 (m, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,58-5,67 (m, 1H) 5,03 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,77-4,80 (m, 2H) 4,74 (d, J=11,54 Hz, 2H) 4,66 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 4,00-4,10 (m, 6H) 3,49-3,56 (m, 1H) 3,22- 3,29 (m, 5H) 2,39-2,49 (m, 2H) 1,99 (s largo, 2H) 1,77 (dd, J=8,28, 5,77 Hz, 1H) 1,54-1,69 (m, 3H) 1,53 (s, 3H) 1,38-1,47 (m, 3H) 1,20-1,34 (m, 2H) 1,07-1,19 (m, 2H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,87-0,94 (m, 3H) 0,84 (t, J=7,53 Hz, 3H); MS: MS m/z 854,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4177



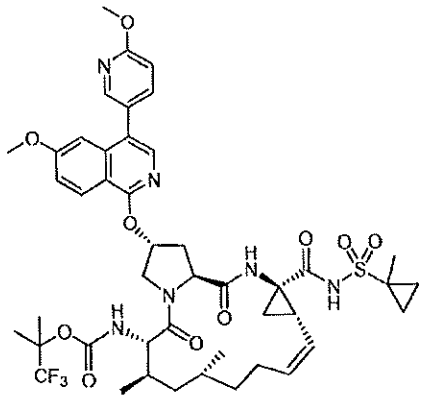
Composto 4177

Il composto 4177 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4177: (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,06 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,92 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,18-7,31 (m, 2H) 7,08 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,90 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=6,02 Hz, 1H) 4,97-5,10 (m, 1H) 4,73-4,82 (m, 2H) 4,63 (dd, J=10,04, 7,28 Hz, 1H) 4,45-4,58 (m, 1H) 3,98-4,16 (m, 2H) 3,89-3,96 (m, 3H) 3,29 (d, J=1,76 Hz, 1H) 2,67-2,81 (m, 2H) 2,38-2,51 (m, 2H) 1,94-2,09 (m, 2H) 1,76 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H) 1,55-1,70 (m, 5H) 1,39-1,53 (m, 5H) 1,24-1,38 (m, 2H) 1,10-1,23 (m, 3H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,87-0,95 (m, 3H) 0,84 (t, J=7,53 Hz, 3H); MS: MS m/z 822,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4178



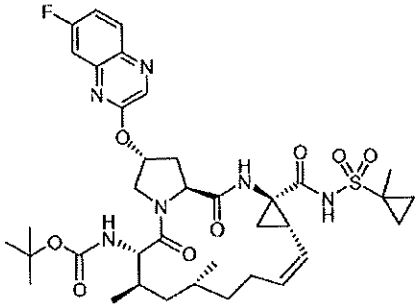
Composto 4178

Il composto 4178 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4178: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-(6-metossipiridin-3-il)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,20-8,24 (m, 2H) 7,89 (s, 1H) 7,83 (dd, J=8,53, 2,51 Hz, 1H) 7,19 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 6,98-7,05 (m, 2H) 5,93 (s largo, 1H) 5,62 (s largo, 1H) 4,96-5,08 (m, 1H) 4,82 (d, J=12,05 Hz, 1H) 4,70 (dd, J=10,04, 7,03 Hz, 1H) 4,00-4,08 (m, 4H) 3,80-3,87 (m, 4H) 2,79 (dd, J=13,80, 7,28 Hz, 2H) 2,40-2,53 (m,

2H) 1,75-2,03 (m, 3H) 1,51-1,61 (m, 5H) 1,36-1,50 (m, 6H) 1,20-1,32 (m, 2H) 1,01 (t, J=7,91 Hz, 9H) 0,80-0,94 (m, 3H).MS: MS m/z 929,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4179

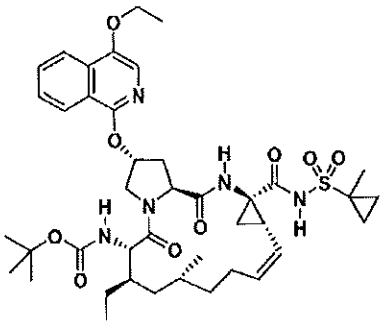


Composto 4179

Il composto 4179 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4179: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluorochinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,41 (s, 1H) 8,02 (dd, J=9,16, 5,90 Hz, 1H) 7,58 (dd, J=9,66, 2,89 Hz, 1H) 7,46 (td, J=8,66, 2,76 Hz, 1H) 5,88 (s largo, 1H) 5,53 (s largo, 1H) 4,70 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,56 (t, J=8,41 Hz, 1H) 4,09 (dd, J=11,80, 3,51 Hz, 1H) 3,83 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,00 (q, J=7,28 Hz, 3H) 2,91 (d, J=7,03 Hz, 2H) 2,70 (dd, J=13,93, 7,40 Hz, 1H) 2,45-2,57 (m, 1H) 2,37 (s largo, 1H) 1,95-2,05 (m, 1H) 1,69-1,89 (m, 3H) 1,38-1,57 (m, 6H) 1,29 (t, J=7,28 Hz, 4H) 1,21 (t, J=7,28 Hz, 1H) 1,13 (s, 6H) 0,94-1,02 (m, 5H) 0,72- 0,84 (m, 2H). MS: MS m/z 757,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4180

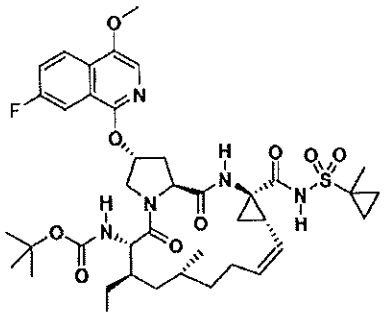


Composto 4180

Il composto 4180 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4180: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,10-8,19 (m, 2H) 7,73 (t, J=7,28 Hz, 1H) 7,51-7,60 (m, 2H) 6,62 (d, J=8,78 Hz, 1H) 5,85 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,04, 5,77 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,79 Hz, 1H) 4,78 (d, J=11,80 Hz, 1H) 4,63 (dd, J=9,91, 7,15 Hz, 1H) 4,24 (q, J=7,03 Hz, 2H) 4,01-4,17 (m, 2H) 3,28 (s largo, 2H) 2,68-2,81 (m, 2H) 2,43 (ddd, J=13,87, 10,10, 4,14 Hz, 2H) 1,91-2,05 (m, 2H) 1,77 (dd, J=8,28, 5,77 Hz, 1H) 1,63-1,71 (m, 1H) 1,48-1,62 (m, 9H) 1,42 (s, 2H) 1,31 (s, 2H) 1,13 (s, 9H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,90 (d, J=2,51 Hz, 3H) 0,82- 0,87 (m, 3H); MS: MS m/z 796,7 (M^++1).

Preparazione del composto 4181

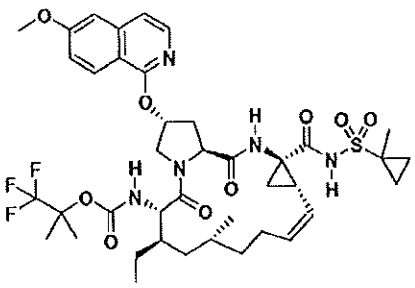


Composto 4181

Il composto 4181 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4181: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,18 (dd, J=9,16, 5,40 Hz, 1H) 7,74 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H) 7,50-7,60 (m, 2H) 6,62 (d, J=8,78 Hz, 1H) 5,86 (s largo, 1H) 5,57-5,68 (m, 1H) 5,02 (s largo, 1H) 4,77 (d, J=11,80 Hz, 2H) 4,64 (dd, J=10,04, 7,28 Hz, 1H) 4,00-4,13 (m, 4H) 3,38 (s largo, 2H) 3,22- 3,26 (m, 3H) 2,73 (t, J=7,91 Hz, 2H) 2,45 (d, J=9,79 Hz, 1H) 1,97 (d, J=11,80 Hz, 2H) 1,77 (dd, J=8,28, 5,77 Hz, 1H) 1,66 (d, J=10,54 Hz, 1H) 1,47-1,62 (m, 5H) 1,39-1,47 (m, 2H) 1,22-1,34 (m, 2H) 1,06-1,19 (m, 9H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,90 (s largo, 1H) 0,85 (t, J=7,40 Hz, 3H); MS: MS m/z 800,7 (M^++1).

Preparazione del composto 4182

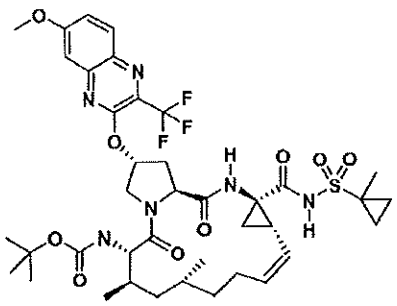


Composto 4182

Il composto 4182 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4182: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,4aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,09 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,94 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,26-7,32 (m, 2H) 7,22 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,90 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,10, 6,15 Hz, 1H) 5,02 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,91 (s, 1H) 4,77-4,81 (m, 2H) 4,76 (s largo, 1H) 4,67 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 4,01-4,11 (m, 2H) 3,95 (s, 3H) 3,29 (dd, J=3,26, 1,51 Hz, 2H) 2,70-2,79 (m, 2H) 2,40-2,49 (m, 2H) 1,99 (t, J=11,54 Hz, 2H) 1,77 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H) 1,66 (dd, J=9,54, 4,52 Hz, 1H) 1,58 (dd, J=9,41, 5,65 Hz, 2H) 1,53 (s, 2H) 1,41-1,47 (m, 2H) 1,39 (s, 2H) 1,23-1,34 (m, 2H) 1,14 (s, 1H) 0,97-1,04 (m, 5H) 0,88-0,92 (m, 2H) 0,84 (t, J=7,40 Hz, 3H); MS: MS m/z 836,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4183

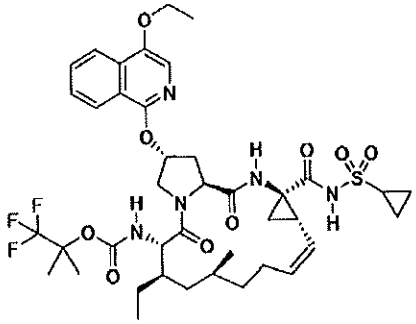


Composto 4183

Il composto 4183 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4183: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossi-3-(trifluorometil)chinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,97 (d, J=10,04 Hz, 1H) 7,34-7,40 (m, 2H) 5,98 (s largo, 1H) 5,59 (s largo, 1H) 4,81 (s largo, 1H) 4,59-4,65 (m, 1H) 4,02- 4,09 (m, 4H) 3,78 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,68 (s largo, 2H) 2,42- 2,54 (m, 2H) 1,98 (s, 3H) 1,75-1,87 (m, 3H) 1,51-1,60 (m, 5H) 1,44 (d, J=16,06 Hz, 3H) 1,22-1,36 (m, 3H) 1,07-1,10 (m, 8H) 0,95-1,03 (m, 6H) 0,79-0,88 (m, 1H). MS: MS m/z 837,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4184

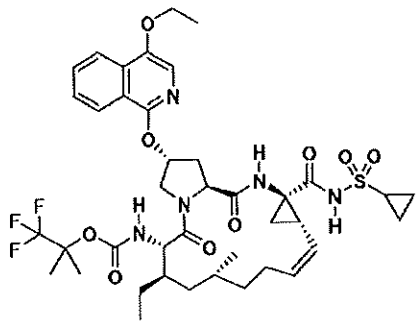


Composto 4184

Il composto 4184 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4184: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,16 (dd, J=12,67, 8,16 Hz, 2H) 7,72-7,77 (m, 1H) 7,55-7,60 (m, 2H) 5,84 (s largo, 1H) 5,73 (d, J=9,29 Hz, 1H) 5,08 (s largo, 1H) 4,81 (s largo, 2H) 4,68-4,74 (m, 1H) 4,60 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,30 (d, J=6,78 Hz, 1H) 4,25 (q, J=7,03 Hz, 2H) 4,01-4,09 (m, 1H) 3,29 (d, J=1,76 Hz, 4H) 2,93 (s largo, 1H) 2,73 (dd, J=12,55, 7,28 Hz, 1H) 2,48 (d, J=9,79 Hz, 2H) 2,03 (s largo, 1H) 1,91 (s largo, 1H) 1,70-1,77 (m, 1H) 1,63 (s largo, 2H) 1,55 (t, J=6,90 Hz, 4H) 1,46-1,51 (m, 1H) 1,44 (s, 4H) 1,30-1,40 (m, 5H) 1,12 (s, 3H) 0,97-1,01 (m, 2H) 0,92-0,97 (m, 3H); MS: MS m/z 836,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4185

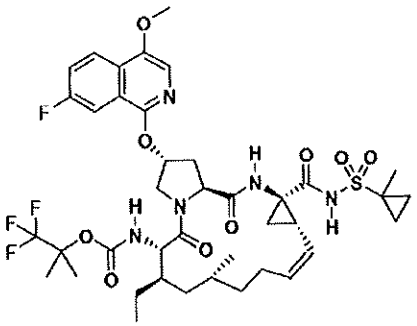


Composto 4185

Il composto 4185 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4185: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,15 (d, J=9,29 Hz, 2H) 7,74 (t, J=7,15 Hz, 1H) 7,54-7,60 (m, 2H) 5,84 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,05 (s largo, 1H) 4,76-4,81 (m, 4H) 4,63-4,70 (m, 1H) 4,25 (q, J=7,03 Hz, 2H) 3,98-4,10 (m, 2H) 3,24-3,28 (m, 2H) 2,94 (s largo, 1H) 2,70-2,79 (m, 2H) 2,38-2,48 (m, 1H) 1,97 (d, J=10,29 Hz, 2H) 1,74-1,82 (m, 1H) 1,50-1,63 (m, 6H) 1,47 (s largo, 1H) 1,30-1,39 (m, 4H) 1,28 (s largo, 1H) 1,06-1,19 (m, 3H) 1,03 (d, J=6,53 Hz, 4H) 0,93 (s, 2H) 0,83 (t, J=7,40 Hz, 3H); MS: MS m/z 836,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4186

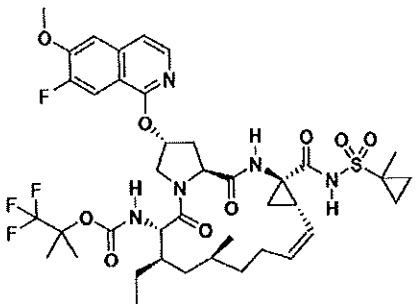


Composto 4186

Il composto 4186 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4186: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,19 (dd, J=9,16, 5,40 Hz, 1H) 7,75 (dd, J=9,54, 2,51 Hz, 1H) 7,52-7,60 (m, 2H) 5,85 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=5,02 Hz, 1H) 5,01 (d, J=12,05 Hz, 1H) 4,77 (d, J=12,05 Hz, 1H) 4,61-4,69 (m, 1H) 3,99-4,08 (m, 5H) 3,23-3,27 (m, 2H) 2,72- 2,79 (m, 2H) 2,40-2,49 (m, 2H) 1,93-2,04 (m, 2H) 1,77 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H) 1,64 (s largo, 1H) 1,55-1,63 (m, 4H) 1,53 (s, 4H) 1,43 (dd, J=9,91,4,89 Hz, 2H) 1,37 (s, 3H) 1,20-1,34 (m, 3H) 1,14 (t, J=13,05 Hz, 1H) 0,99-1,05 (m, 5H) 0,89 (s largo, 2H) 0,84 (t, J=7,53 Hz, 3H); MS: MS m/z 854,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4187

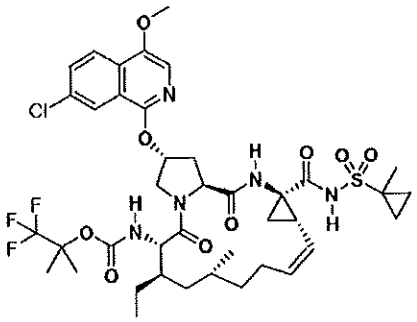


Composto 4187

Il composto 4187 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4187: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,95 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,83 (d, J=11,80 Hz, 1H) 7,40 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,31 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,25-7,29 (m, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,75 (d, J=10,04 Hz, 1H) 5,04 (s largo, 1H) 4,72 (dd, J=9,79, 7,28 Hz, 1H) 4,56 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,31 (d, J=5,27 Hz, 1H) 4,01-4,07 (m, 4H) 2,73 (dd, J=14,43, 7,15 Hz, 1H) 2,61 (d, J=9,29 Hz, 1H) 2,40-2,52 (m, 2H) 1,95-2,07 (m, 1H) 1,88 (s largo, 1H) 1,71 (dd, J=8,16, 5,65 Hz, 1H) 1,56-1,67 (m, 4H) 1,52 (s, 3H) 1,48 (s, 3H) 1,39-1,46 (m, 3H) 1,30-1,37 (m, 1H) 1,28 (s, 3H) 1,10 (s, 1H) 0,97-1,05 (m, 2H) 0,93 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,82- 0,91 (m, 3H); MS: MS m/z 854,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4188

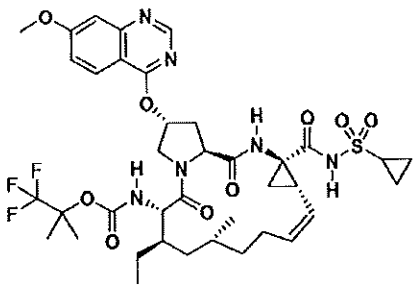


Composto 4188

Il composto 4188 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4188: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,06-8,15 (m, 2H) 7,72 (dd, J=8,91, 2,13 Hz, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,30 (d, J=8,78 Hz, 1H) 5,88 (s, 1H) 5,63 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,02 (t, J=9,29 Hz, 1H) 4,67-4,80 (m, 2H) 3,98-4,06 (m, 5H) 3,38-3,42 (m, 1H) 2,70-2,79 (m, 2H) 2,45 (t, J=9,66 Hz, 2H) 1,98 (s largo, 2H) 1,74-1,81 (m, 1H) 1,67 (d, J=11,54 Hz, 1H) 1,51-1,63 (m, 8H) 1,39-1,47 (m, 2H) 1,27-1,33 (m, 3H) 1,07-1,23 (m, 1H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,87-0,94 (m, 5H) 0,83 (t, J=7,28 Hz, 3H); MS: MS m/z 870,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4189

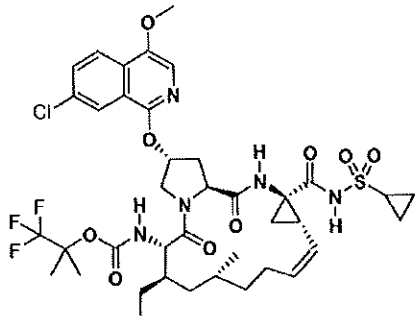


Composto 4189

Il composto 4189 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4189: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-metossichinazolin-4-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,75 (s largo, 1H) 8,07 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,26 (d, J=17,07 Hz, 2H) 6,00 (s largo, 1H) 5,63 (s largo, 1H) 5,06 (s largo, 1H) 4,56-4,73 (m, 1H) 3,96-4,10 (m, 5H) 3,24-3,30 (m, 1H) 3,16 (s largo, 1H) 2,94 (s largo, 1H) 2,66-2,84 (m, 2H) 2,34-2,55 (m, 2H) 1,99 (s largo, 2H) 1,80 (s largo, 1H) 1,57 (d, J=17,82 Hz, 5 H) 1,33 (s largo, 7H) 0,97-1,19 (m, 7H) 0,94 (s largo, 3H) 0,82 (s largo, 3H); MS: MS m/z 821,5 (M^+-1).

Preparazione del composto 4190

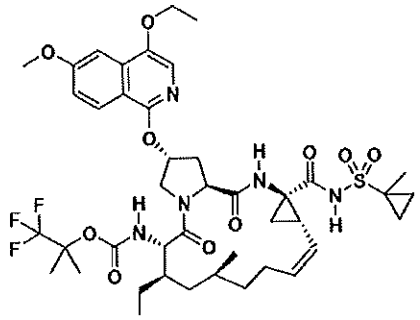


Composto 4190

Il composto 4190 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4190: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,06-8,16 (m, 2H) 7,72 (dd, J=8,78, 2,26 Hz, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,29 (d, J=8,53 Hz, 1H) 5,88 (s largo, 1H) 5,58-5,67 (m, 1H) 5,05 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,74-4,82 (m, 1H) 4,70 (dd, J=10,54, 7,28 Hz, 1H) 3,97-4,06 (m, 5H) 3,29 (dd, J=3,39, 1,63 Hz, 1H) 2,95 (s largo, 1H) 2,69-2,78 (m, 2H) 2,39-2,50 (m, 2H) 1,93-2,05 (m, 2H) 1,79 (dd, J=8,53, 5,52 Hz, 1H) 1,46-1,64 (m, 7H) 1,30-1,46 (m, 4H) 1,21-1,30 (m, 3H) 1,06-1,18 (m, 2H) 1,03 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,92 (s, 3H) 0,83 (t, J=7,40 Hz, 2H); MS: MS m/z 857,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4191



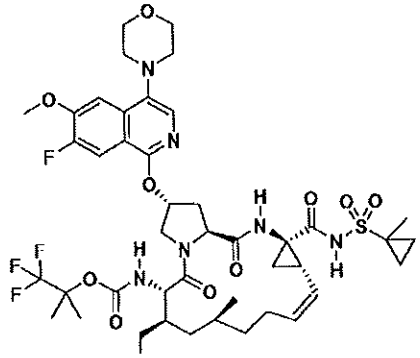
Composto 4191

Il composto 4191 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4191: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,08 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,45 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,15 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,82 (s largo, 1H) 5,74 (d, J=9,03 Hz, 1H) 5,05 (s largo, 1H) 4,67-4,74 (m, 1H) 4,55 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,31 (d, J=6,78 Hz, 1H) 4,24 (q, J=6,86 Hz, 2H) 4,04 (d, J=11,04 Hz, 1H) 3,96 (s, 3H) 2,71 (dd, J=13,30, 7,28 Hz, 1H) 2,60 (s largo, 1H) 2,40-2,52 (m, 2H) 1,96-2,09 (m, 1H) 1,89 (s largo, 1H) 1,69-1,75 (m, 1H) 1,60 (d, J=8,53 Hz, 5 H) 1,53-1,58 (m, 5H) 1,52 (s, 3H) 1,38-1,48 (m, 5H) 1,30-1,36 (m, 3H) 1,20 (s, 3H) 0,99 (t, J=7,40 Hz, 3H) 0,93 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,89 (s largo, 2H); MS: MS m/z 880,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4192



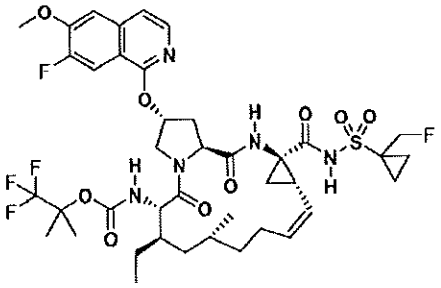
Composto 4192

Il composto 4192 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4192: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,82 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,60 (d, J=8,28 Hz, 1H) 5,86 (s largo, 1H) 5,70-5,79 (m, 1H) 5,05 (s largo, 1H) 4,71 (dd, J=9,79, 7,28 Hz, 2H) 4,54 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,31 (d, J=6,27 Hz, 1H) 4,01-4,09 (m, 5H) 3,93-3,99 (m, 5H) 3,06-3,12 (m, 4H) 2,71 (dd, J=13,30, 7,53 Hz, 1H) 2,59 (s largo, 1H) 2,40-2,50 (m, 2H) 2,00 (t, J=7,53 Hz, 1H) 1,87 (s largo, 1H) 1,72 (dd, J=8,03, 5,52 Hz, 1H) 1,56-1,68 (m, 4H) 1,49-1,54 (m,

4H) 1,40-1,49 (m, 3H) 1,30-1,39 (m, 3H) 1,27 (s, 3H) 1,00 (t, J=7,40 Hz, 3H) 0,93 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,89 (s largo, 2H); MS: MS m/z 939,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4193

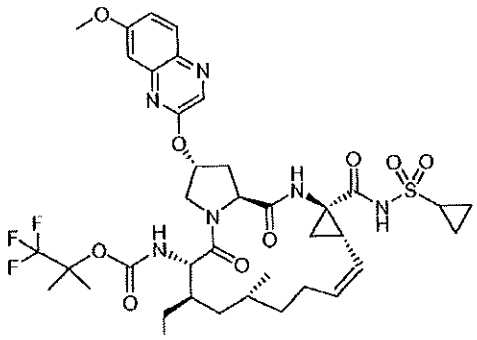


Composto 4193

Il composto 4193 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4193: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,96 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,78 (d, J=11,80 Hz, 1H) 7,40 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,31 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,61 (s, 1H) 4,73 (d, J=12,55 Hz, 2H) 4,64 (s largo, 2H) 3,99-4,09 (m, 6H) 2,72 (s largo, 2H) 2,44 (d, J=11,80 Hz, 2H) 1,97 (s largo, 2H) 1,72 (s largo, 1H) 1,59 (s largo, 5 H) 1,49 (s largo, 2H) 1,38-1,44 (m, 3H) 1,25-1,35 (m, 6H) 1,11 (s, 3H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 2H) 0,92 (s, 1H) 0,84 (t, J=7,53 Hz, 3H); MS: MS m/z 872,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4194

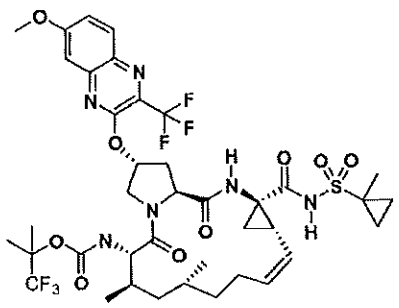


Composto 4194

Il composto 4194 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4194: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,06 (s, 1H) 8,27 (s, 1H) 7,87 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,32-7,38 (m, 1H) 7,29 (dd, J=9,03, 2,76 Hz, 1H) 5,91 (s largo, 1H) 5,59-5,69 (m, 1H) 5,05 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,74 (d, J=12,30 Hz, 1H) 4,61 (d, J=2,01 Hz, 1H) 4,03-4,10 (m, 2H) 3,99 (s, 3H) 3,38 (s largo, 1H) 2,91-2,99 (m, 1H) 2,66-2,75 (m, 2H) 2,35-2,53 (m, 2H) 1,92- 2,06 (m, 2H) 1,80 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H) 1,43-1,65 (m, 7H) 1,30-1,39 (m, 4H) 1,20-1,26 (m, 4H) 1,05-1,20 (m, 4H) 1,03 (d, J=6,53 Hz, 3H) 0,82 (t, J=7,53 Hz, 3H); MS: MS m/z 823,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4195

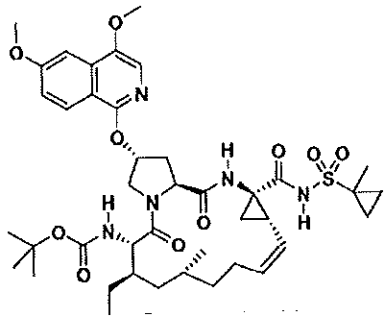


Composto 4195

Il composto 4195 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4195: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossi-3-(trifluorometil)chinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,98 (s largo, 1H) 5,62 (s largo, 1H) 4,98-5,06 (m, 1H) 4,82 (d, J=6,02 Hz, 1H) 4,65 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 4,02- 4,08 (m, 4H) 3,74 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,68-2,77 (m, 2H) 2,40-2,54 (m, 2H) 1,74-2,02 (m, 4H) 1,66 (s largo, 1H) 1,59 (dd, J=9,41, 5,90 Hz, 1H) 1,53 (s, 3H) 1,40-1,50 (m, 3H) 1,34 (t, J=7,28 Hz, 9H) 1,21 (s, 3H) 0,99 (dd, J=19,83, 6,53 Hz, 6H) 0,80-0,91 (m, 1H), MS: MS m/z 891,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4196

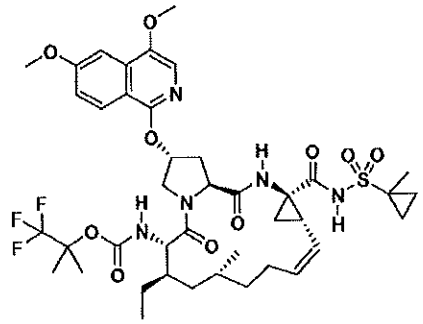


Composto 4196

Il composto 4196 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4196: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,06 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,42 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=9,03, 2,26 Hz, 1H) 6,61 (d, J=9,54 Hz, 1H) 5,82 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=6,27 Hz, 1H) 5,02 (d, J=10,04 Hz, 1H) 4,73 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,55-4,65 (m, 1H) 4,07-4,17 (m, 1H) 3,99-4,07 (m, 4H) 3,94 (s, 3H) 3,24-3,31 (m, 2H) 2,74 (d, J=8,03 Hz, 2H) 2,43 (d, J=9,29 Hz, 2H) 1,95 (s largo, 2H) 1,77 (s largo, 1H) 1,49-1,69 (m, 6H) 1,39-1,47 (m, 2H) 1,31 (s, 2H) 1,15 (s, 9H) 1,08 (s largo, 2H) 1,01 (d, J=6,78 Hz, 2H) 0,89 (s largo, 3H) 0,85 (t, J=7,28 Hz, 3H); MS: MS m/z 810,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4197



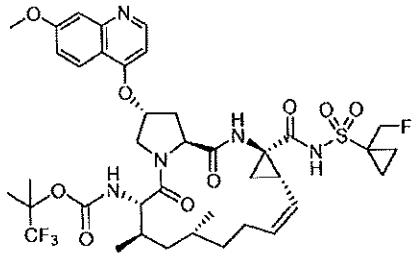
Composto 4197

Il composto 4197 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4197: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,05 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,43 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,28 (d, J=8,78 Hz, 1H) 7,14 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,82 (s largo, 1H) 5,58-5,67 (m, 1H) 5,01 (t, J=10,29 Hz, 1H) 4,74 (d, J=10,54 Hz, 1H) 4,64 (dd, J=10,04, 7,03 Hz, 1H) 3,98-4,13 (m, 5H) 3,90-3,97 (m, 3H) 2,67-2,79 (m, 2H) 2,42 (ddd, J=13,93, 10,16, 4,27 Hz, 2H) 1,97 (d, J=12,55 Hz, 2H) 1,77 (dd, J=8,28, 5,52 Hz, 1H) 1,66 (d, J=9,29 Hz, 1H) 1,50-1,62 (m, 6H) 1,36-1,49 (m, 3H) 1,31 (s, 2H) 1,07-1,28 (m, 3H) 0,98-1,04 (m, 6H) 0,87-0,95 (m, 3H) 0,83 (t, J=7,53 Hz, 3H); MS: MS m/z 864,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4198

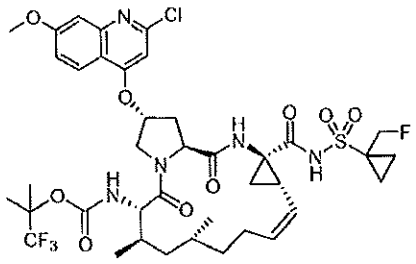


Composto 4198

Il composto 4198 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4198: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,65 (d, J=5,52 Hz, 1H) 8,11 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,32 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,14 (dd, J=9,29, 2,51 Hz, 1H) 6,97 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,56-5,65 (m, 1H) 5,52 (s largo, 1H) 5,09 (s largo, 1H) 4,78 (d, J=11,29 Hz, 2H) 4,62 (dd, J=10,16, 6,90 Hz, 2H) 4,06 (dd, J=11,54, 3,01 Hz, 1H) 3,94-3,97 (m, 3H) 3,84 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,64-2,81 (m, 2H) 2,33-2,56 (m, 2H) 1,78-2,02 (m, 3H) 1,42-1,75 (m, 7H) 1,38 (s, 3H) 1,16-1,32 (m, 3H) 0,97-1,04 (m, 8H) 0,84 (t, J=11,54 Hz, 1H), MS: MS m/z 840,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4199

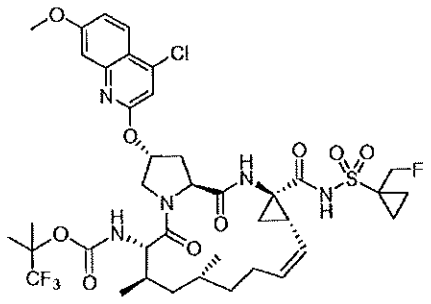


Composto 4199

Il composto 4199 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4199: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(2-cloro-7-metossichinolin-4-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,06 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,24 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,14 (dd, J=9,29, 2,51 Hz, 1H) 7,02 (s, 1H) 5,60 (s largo, 1H) 5,51 (s largo, 1H) 4,77-4,81 (m, 2H) 4,57-4,64 (m, 2H) 4,03 (dd, J=11,80, 3,01 Hz, 1H) 3,96 (s, 3H) 3,83 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,23 (d, J=7,28 Hz, 2H) 2,67-2,80 (m, 2H) 2,34-2,54 (m, 3H) 1,93-2,03 (m, 1H) 1,72 (dd, J=8,53, 5,52 Hz, 3H) 1,46-1,58 (m, 2H) 1,38 (s, 3H) 1,33 (t, J=7,28 Hz, 4H) 0,99-1,04 (m, 9H) 0,80-0,88 (m, 1H), MS: MS m/z 874,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4200

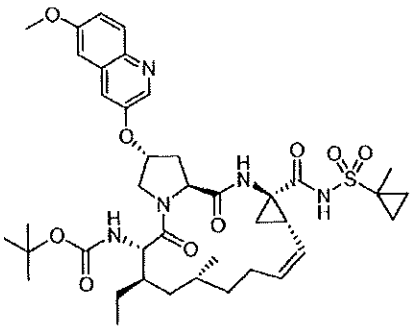


Composto 4200

Il composto 4200 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4200: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-cloro-7-metossichinolin-2-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,01 (d, J=9,04 Hz, 1H) 7,33 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,17 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 6,91 (s, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,60 (s largo, 1H) 4,78 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,68 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,52-4,60 (m, 2H) 4,06 (dd, J=11,54, 3,26 Hz, 1H) 3,97 (s, 3H) 3,83 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,64 (dd, J=13,43, 7,15 Hz, 2H) 2,36-2,51 (m, 2H) 1,85-2,05 (m, 2H) 1,65-1,81 (m, 4H) 1,42-1,62 (m, 4H) 1,31-1,36 (m, 6H) 1,26 (s, 3H) 0,95-1,04 (m, 6H) 0,78-0,85 (m, 1H), MS: MS m/z 875,34 (M^++1).

Preparazione del composto 4201

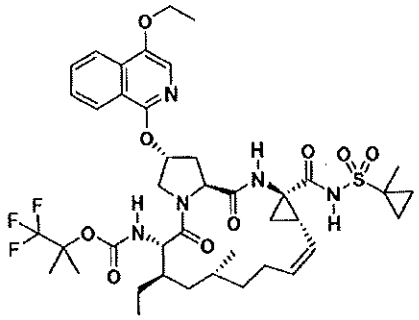


Composto 4201

Il composto 4201 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4201: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossichinolin-3-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. MS: MS m/z 782,9 (M^++1).

Preparazione del composto 4202

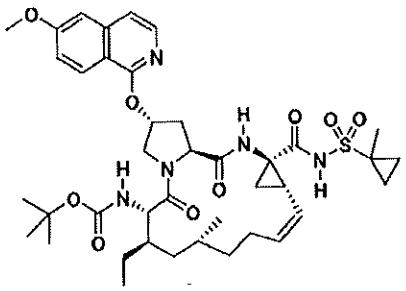


Composto 4202

Il composto 4202 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4202: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,15 (dd, J=8,91, 2,38 Hz, 2H) 7,70-7,76 (m, 1H) 7,53-7,60 (m, 2H) 5,84 (s largo, 1H) 5,57-5,67 (m, 1H) 5,01 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,78 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,66 (dd, J=10,29, 7,03 Hz, 1H) 4,25 (q, J=7,03 Hz, 2H) 3,98-4,09 (m, 2H) 2,67-2,79 (m, 2H) 2,38-2,49 (m, 2H) 1,93-2,05 (m, 2H) 1,72-1,79 (m, 1H) 1,65 (s largo, 1H) 1,50-1,61 (m, 11H) 1,41 (s largo, 2H) 1,36 (s, 3H) 1,31 (s, 2H) 1,14 (d, J=11,80 Hz, 1H) 1,01 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,92 (s, 3H) 0,89 (s largo, 2H) 0,83 (t, J=7,40 Hz, 3H); MS: MS m/z 850,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4203



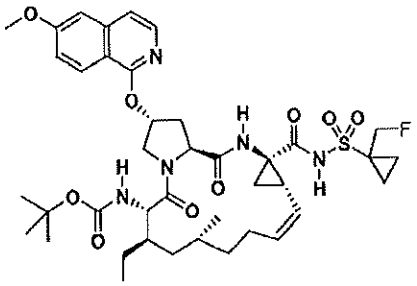
Composto 4203

Il composto 4203 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4203: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,02 (s, 1H) 8,10 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,92 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,26 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,20 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,09 (dd, J=8,91, 2,38 Hz, 1H) 5,90 (s largo, 1H) 5,62 (td, J=10,04, 6,02 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,76 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,62 (dd, J=9,91, 7,40 Hz, 1H) 4,11 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,05 (dd, J=11,17, 3,39 Hz, 1H) 3,94 (s, 3H) 2,68-2,80 (m, 2H)

2,36-2,49 (m, 2H) 1,89-2,05 (m, 2H) 1,76 (dd, J=8,16, 5,65 Hz, 1H) 1,56-1,69 (m, 4H) 1,52 (s, 4H) 1,43 (dd, J=9,79, 4,52 Hz, 2H) 1,22-1,36 (m, 3H) 1,13-1,19 (m, 9H) 1,09 (d, J=11,04 Hz, 1H) 1,01 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,82- 0,93 (m, 5H); MS: MS m/z 782,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4204

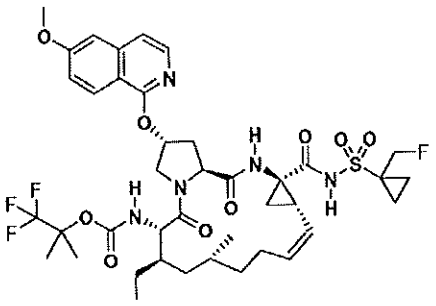


Composto 4204

Il composto 4204 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4204: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,10 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,92 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,26 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,20 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,09 (dd, J=9,29, 2,26 Hz, 1H) 6,61 (d, J=10,04 Hz, 1H) 5,89 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=5,52 Hz, 1H) 5,01 (s largo, 1H) 4,77 (t, J=12,17 Hz, 1H) 4,47-4,66 (m, 2H) 4,02- 4,14 (m, 2H) 3,94 (s, 3H) 2,64-2,76 (m, 2H) 2,43 (d, J=10,29 Hz, 2H) 1,95 (s largo, 2H) 1,52-1,76 (m, 7H) 1,39-1,51 (m, 2H) 1,31 (s, 4H) 1,17 (s, 7H) 1,13 (s largo, 2H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,85 (t, J=7,28 Hz, 3H); MS: MS m/z 799,9 (M^+-1).

Preparazione del composto 4205

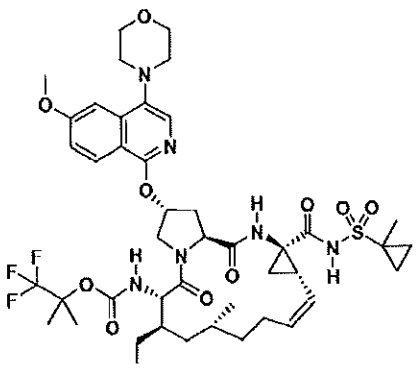


Composto 4205

Il composto 4205 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4205: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,06 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,91 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,24 (d, J=6,02 Hz, 1H) 7,18 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,08 (dd, J=9,29, 2,51 Hz, 1H) 5,86 (s largo, 1H) 5,59 (td, J=10,16, 6,02 Hz, 1H) 4,97 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,71-4,77 (m, 1H) 4,59-4,63 (m, 1H) 3,96-4,08 (m, 2H) 3,91 (s, 3H) 2,68 (dt, J=18,07, 9,03 Hz, 2H) 2,35-2,46 (m, 2H) 1,88-2,01 (m, 2H) 1,61-1,72 (m, 3H) 1,54 (dd, J=9,79, 5,77 Hz, 4H) 1,47 (s largo, 2H) 1,36 (s, 3H) 1,07-1,29 (m, 5H) 0,96-1,01 (m, 6H) 0,80 (t, J=7,40 Hz, 3H); MS: MS m/z 855,6 (M^++1).

Preparazione del composto 4206

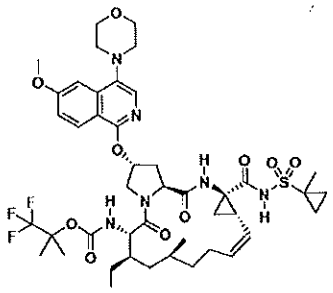


Composto 4206

Il composto 4206 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4206: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,10 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,46 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,14 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,61 (s largo, 1H) 5,01 (s largo, 1H) 4,75 (d, J=11,54 Hz, 2H) 4,61-4,68 (m, 1H) 3,99-4,08 (m, 2H) 3,94-3,98 (m, 8H) 3,05-3,12 (m, 4H) 2,73 (dd, J=13,80, 6,78 Hz, 2H) 2,38-2,48 (m, 2H) 1,91-2,03 (m, 2H) 1,77 (dd, J=8,41, 5,40 Hz, 1H) 1,55-1,63 (m, 4H) 1,50-1,53 (m, 4H) 1,39-1,47 (m, 2H) 1,37 (s, 3H) 1,31 (s, 3H) 1,13 (d, J=13,05 Hz, 1H) 0,97-1,03 (m, 6H) 0,87-0,94 (m, 2H) 0,83 (t, J=7,40 Hz, 3H); MS: MS m/z 919,9 (M^+-1).

Preparazione del composto 4207

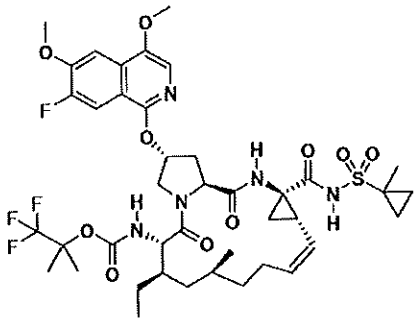


Composto 4207

Il composto 4207 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4207: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,13 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,46 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,14 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,85 (s largo, 1H) 5,72 (s largo, 1H) 5,05 (s largo, 1H) 4,70 (t, J=8,53 Hz, 1H) 4,51-4,58 (m, 1H) 4,31 (s largo, 1H) 4,07 (s largo, 1H) 3,93-3,99 (m, 7H) 3,66 (d, J=2,26 Hz, 1H) 3,06-3,11 (m, 4H) 2,66-2,74 (m, 1H) 2,46 (s largo, 2H) 2,21 (t, J=7,53 Hz, 1H) 1,94-2,08 (m, 2H) 1,85-1,93 (m, 3H) 1,72 (s largo, 1H) 1,60 (d, J=7,28 Hz, 3H) 1,48-1,53 (m, 5H) 1,45 (s, 4H) 1,28-1,37 (m, 8H) 1,18 (s, 3H) 0,98 (t, J=7,28 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H); MS: MS m/z 919,9 (M^+-1).

Esempio 4208: preparazione del composto 4208

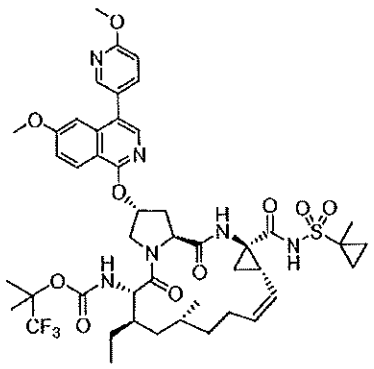


Composto 4208

Il composto 4208 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4208: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,78 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,51-7,60 (m, 2H) 5,82 (s largo, 1H) 5,72 (d, J=8,28 Hz, 1H) 5,13 (s largo, 1H) 4,66-4,72 (m, 1H) 4,52 (d, J=11,04 Hz, 1H) 4,33 (d, J=6,27 Hz, 1H) 3,99-4,09 (m, 8H) 2,71 (dd, J=13,30, 7,28 Hz, 1H) 2,54 (s largo, 1H) 2,38-2,49 (m, 2H) 1,94-2,06 (m, 2H) 1,82-1,91 (m, 1H) 1,69-1,76 (m, 1H) 1,60 (s largo, 5 H) 1,50 (d, J=9,03 Hz, 6H) 1,43 (d, J=11,04 Hz, 2H) 1,33 (d, J=13,05 Hz, 3H) 1,27 (s, 2H) 1,01 (t, J=7,40 Hz, 2H) 0,93 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,85 (s largo, 2H); MS: MS m/z 882,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4209

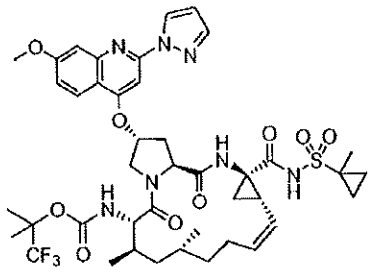


Composto 4209

Il composto 4209 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4209: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossi-4-(6-metossipiridin-3-il)isochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,19-8,25 (m, 2H) 7,90 (s, 1H) 7,83 (dd, J=8,53, 2,51 Hz, 1H) 7,19 (dd, J=9,29, 2,51 Hz, 1H) 6,97-7,06 (m, 2H) 5,94 (s largo, 1H) 5,53-5,69 (m, 1H) 4,67-4,74 (m, 1H) 4,00-4,11 (m, 5H) 3,79-3,85 (m, 3H) 2,77 (d, J=8,28 Hz, 2H) 2,40-2,55 (m, 2H) 1,93-2,07 (m, 2H) 1,78 (dd, J=8,53, 5,52 Hz, 1H) 1,51-1,62 (m, 8H) 1,39 (s, 3H) 1,26-1,34 (m, 4H) 1,06-1,19 (m, 2H) 0,97-1,04 (m, 6H) 0,79-0,92 (m, 6H). MS: MS m/z 944,04 (M^++1).

Preparazione del composto 4210

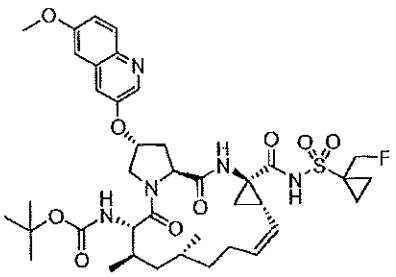


Composto 4210

Il composto 4210 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4210: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossi-2-(1H-pirazol-1-il)chinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,08 (s, 1H) 8,82 (d, J=2,26 Hz, 1H) 8,09 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,89 (d, J=1,26 Hz, 1H) 7,57 (s, 1H) 7,38 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,10 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 6,62-6,67 (m, 1H) 5,59-5,68 (m, 2H) 5,03 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,66 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 4,11 (dd, J=11,67, 2,89 Hz, 1H) 3,98 (s, 3H) 3,85 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,85 (dd, J=14,05, 7,03 Hz, 1H) 2,65-2,76 (m, 1H) 2,40-2,59 (m, 2H) 1,76-2,03 (m, 4H) 1,64-1,70 (m, 1H) 1,51-1,60 (m, 5H) 1,41-1,48 (m, 2H) 1,36 (s, 3H) 1,09 (s, 3H) 1,01 (dd, J=9,29, 6,78 Hz, 6H) 0,83-0,94 (m, 3H). MS: MS m/z 888,96 (M^++1).

Preparazione del composto 4211

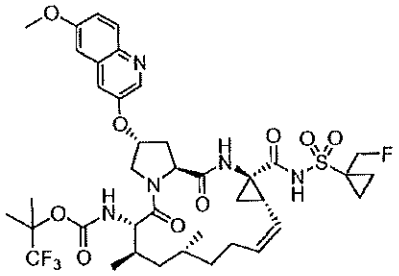


Composto 4211

Il composto 4211 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4211: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossichinolin-3-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,36 (d, J=2,76 Hz, 1H) 7,85 (s, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,24-7,31 (m, 2H) 5,60 (s largo, 1H) 5,37 (s largo, 1H) 4,51-4,64 (m, 3H) 4,05 (d, J=10,54 Hz, 1H) 3,96 (s, 3H) 3,90 (d, J=11,04 Hz, 1H) 2,67 (d, J=8,53 Hz, 2H) 2,33-2,54 (m, 3H) 1,99 (s largo, 2H) 1,86 (s largo, 3H) 1,72 (dd, J=8,16, 5,40 Hz, 3H) 1,41-1,60 (m, 6H) 1,21-1,36 (m, 6H) 1,15 (s, 15 H) 0,96-1,06 (m, 8H). MS: MS m/z 887,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4212



Composto 4212

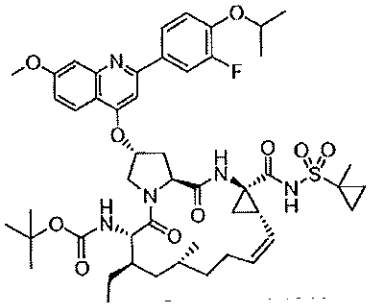
Il composto 4212 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4212: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossichinolin-3-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm

8,49 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,86-7,97 (m, 3H) 7,86-7,97 (m, 3H) 7,32-7,39 (m, 3H) 5,58-5,68 (m, 1H) 5,43 (s largo, 1H) 5,01 (t, J=9,79 Hz, 1H) 4,49-4,71 (m, 3H) 4,02- 4,08 (m, 1H) 3,99 (s, 3H) 3,85 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,65-2,77 (m, 2H) 2,36-2,54 (m, 2H) 1,86-2,03 (m, 3H) 1,65-1,83 (m, 4H) 1,42-1,62 (m, 6H) 1,16-1,36 (m, 10H) 0,94-1,07 (m, 6H). MS: MS m/z 840,89 (M^++1).

Preparazione del composto 4213



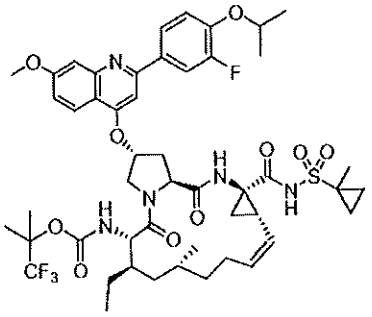
Composto 4213

Il composto 4213 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4213: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(2-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,07 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,84-7,95 (m, 2H) 7,39 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,25-7,31 (m, 2H) 7,08 (d, J=9,03 Hz, 1H) 6,73 (d, J=8,78 Hz, 1H) 5,63 (s largo, 2H) 5,03 (s largo, 1H) 4,75 (dt, J=12,11, 6,12 Hz, 1H) 4,56-4,68 (m, 1H) 4,06-4,17 (m, 2H) 3,97 (s, 3H) 2,80 (dd, J=13,30, 7,03 Hz, 2H) 2,38-2,57 (m, 2H) 1,98 (s largo, 2H) 1,73-1,83 (m, 1H) 1,50-1,67 (m, 10H) 1,42 (s, 9H) 1,31 (s largo, 2H) 1,17 (s, 10 H) 1,00-1,08 (m, 4H) 0,87 (d, J=7,53 Hz, 4H). MS: MS m/z 935,13 (M^++1).

Preparazione del composto 4214

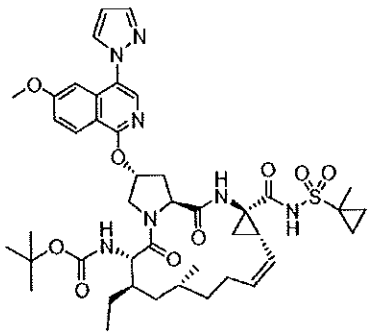


Composto 4214

Il composto 4214 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4214: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(2-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,06 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,86-7,95 (m, 2H) 7,40 (d, J=2,26 Hz, 2H) 7,24-7,32 (m, 2H) 7,10 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1H) 5,64 (s largo, 2H) 5,03 (s largo, 1H) 4,71-4,78 (m, 1H) 4,66 (d, J=17,07 Hz, 1H) 4,11 (d, J=11,29 Hz, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,66-3,80 (m, 2H) 2,70-2,86 (m, 2H) 2,39-2,57 (m, 2H) 2,01 (s largo, 2H) 1,78 (dd, J=8,28, 5,77 Hz, 1H) 1,49-1,64 (m, 9H) 1,38-1,47 (m, 11H) 1,31 (s, 2H) 1,16 (d, J=11,54 Hz, 1H) 1,03 (s largo, 4H) 0,84-0,93 (m, 4H). MS: MS m/z 989,09 (M^++1).

Preparazione del composto 4215

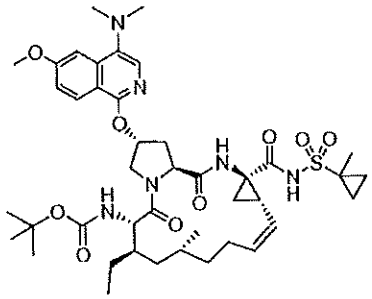


Composto 4215

Il composto 4215 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4215: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossi-4-(1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,05 (s, 1H) 8,70 (d, J=2,51 Hz, 1H) 8,09 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,79 (s, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,23-7,31 (m, 1H) 7,27 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,02-7,09 (m, 1H) 7,02-7,10 (m, 1H) 6,55-6,60 (m, 1H) 6,05 (s largo, 1H) 5,63 (s largo, 1H) 4,97-5,07 (m, 1H) 4,64 (dd, J=9,66, 7,15 Hz, 1H) 4,08-4,18 (m, 2H) 3,96 (s, 3H) 2,70-2,86 (m, 2H) 2,41-2,58 (m, 2H) 1,92- 2,04 (m, 2H) 1,77 (dd, J=8,28, 5,52 Hz, 1H) 1,49-1,69 (m, 10H) 1,39-1,48 (m, 2H) 0,95-1,07 (m, 7H) 0,95-1,06 (m, 5H) 0,78-0,92 (m, 8H). MS: MS m/z 849,02 (M^++1).

Preparazione del composto 4216

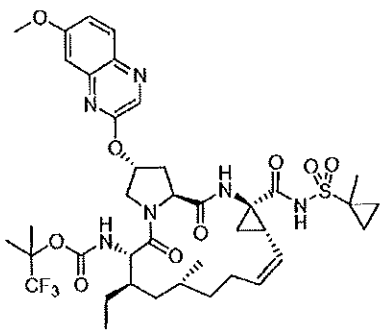


Composto 4216

Il composto 4216 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4216: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,10 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,70 (s, 1H) 7,44 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,41-7,47 (m, 1H) 7,11 (dd, J=8,91, 2,38 Hz, 1H) 6,63 (d, J=8,78 Hz, 1H) 5,84 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=5,27 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,79 Hz, 1H) 4,58-4,66 (m, 1H) 4,01-4,16 (m, 2H) 3,97 (s, 3H) 2,87 (s, 6H) 2,68-2,79 (m, 2H) 2,36-2,48 (m, 2H) 1,97 (d, J=11,80 Hz, 2H) 1,77 (dd, J=8,03, 5,77 Hz, 1H) 1,51-1,69 (m, 10H) 1,39-1,46 (m, 2H) 1,22-1,35 (m, 3H) 1,16 (s largo, 9 H) 0,96-1,05 (m, 2H) 0,81-0,94 (m, 6H). MS: MS m/z 826,03 (M^++1).

Preparazione del composto 4219

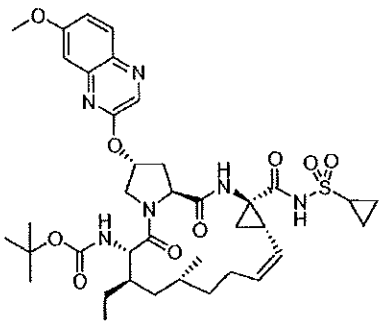


Composto 4219

Il composto 4219 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4219: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,26 (s, 1H) 7,87 (d, J=9,04 Hz, 1H) 7,26-7,37 (m, 2H) 5,92 (s largo, 1H) 5,58-5,68 (m, 1H) 5,02 (t, J=10,16 Hz, 2H) 4,74 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,58-4,66 (m, 1H) 3,97-4,12 (m, 5H) 3,70-3,79 (m, 1H) 2,66-2,74 (m, 2H) 2,37-2,54 (m, 2H) 1,97 (d, J=11,80 Hz, 2H) 1,78 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H) 1,49-1,61 (m, 9H) 1,29-1,40 (m, 13H) 1,01 (d, J=6,53 Hz, 4H) 0,87-0,94 (m, 5H). MS: MS m/z 837,2 (M^++1).

Preparazione del composto 4220

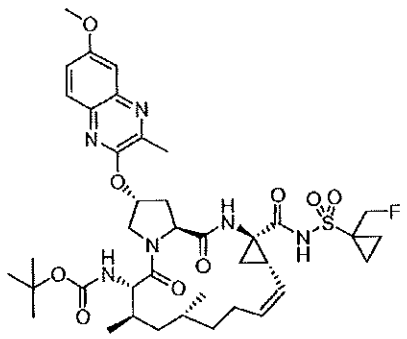


Composto 4220

Il composto 4220 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4220: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossi-3-metilchinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,24 (s, 1H) 7,85 (d, J=9,29 Hz, 2H) 7,82-7,88 (m, 1H) 7,24-7,35 (m, 3H) 7,24-7,34 (m, 3H) 5,92 (s largo, 1H) 5,61 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,15 (s largo, 1H) 4,71 (d, J=12,30 Hz, 1H) 4,54-4,63 (m, 2H) 4,03-4,11 (m, 3H) 3,94-4,00 (m, 3H) 2,90 (s largo, 1H) 2,66 (d, J=7,78 Hz, 2H) 2,35-2,56 (m, 2H) 1,89-2,05 (m, 3H) 1,78 (dd, J=8,28, 5,52 Hz, 1H) 1,40-1,62 (m, 6H) 1,25-1,35 (m, 3H) 1,09-1,19 (m, 11H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 4H) 0,82 (t, J=7,28 Hz, 2H). MS: MS m/z 769,52 (M^++1).

Preparazione del composto 4221

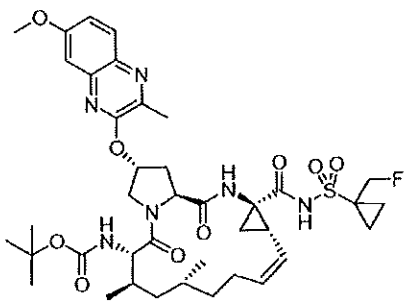


Composto 4221

Il composto 4221 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4221: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossi-3-metilchinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,77 (d, J=9,04 Hz, 1H) 7,27-7,36 (m, 2H) 5,89 (s largo, 1H) 5,56-5,66 (m, 1H) 5,00 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,59-4,72 (m, 3H) 4,05 (dd, J=11,80, 3,26 Hz, 1H) 3,94 (s, 3H) 3,77-3,82 (m, 1H) 2,69 (dd, J=13,30, 7,53 Hz, 2H) 2,56 (s, 3H) 2,36-2,51 (m, 2H) 1,92- 2,01 (m, 1H) 1,85 (s largo, 2H) 1,70-1,75 (m, 2H) 1,63-1,68 (m, 1H) 1,55-1,60 (m, 1H) 1,44-1,53 (m, 3H) 1,22-1,32 (m, 3H) 1,18 (s, 9H) 1,00 (dd, J=19,45, 6,65 Hz, 6H) 0,80-0,87 (m, 1H), MS: MS m/z 801,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4222

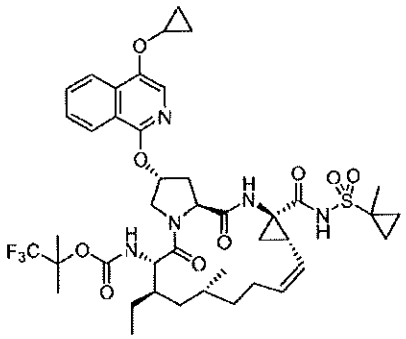


Composto 4222

Il composto 4222 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4222: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossi-3-metilchinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,77 (d, J=9,04 Hz, 1H) 7,27-7,36 (m, 2H) 5,89 (s largo, 1H) 5,56-5,66 (m, 1H) 5,00 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,59-4,72 (m, 3H) 4,05 (dd, J=1,80, 3,26 Hz, 1H) 3,94 (s, 3H) 3,77-3,82 (m, 1H) 2,69 (dd, J=13,30, 7,53 Hz, 2H) 2,56 (s, 3H) 2,36-2,51 (m, 2H) 1,92- 2,01 (m, 1H) 1,85 (s largo, 2H) 1,70-1,75 (m, 2H) 1,63-1,68 (m, 1H) 1,55-1,60 (m, 1H) 1,44-1,53 (m, 3H) 1,22-1,32 (m, 3H) 1,18 (s, 9H) 1,00 (dd, J=19,45, 6,65 Hz, 6H) 0,80-0,87 (m, 1H), MS: MS m/z 801,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4223

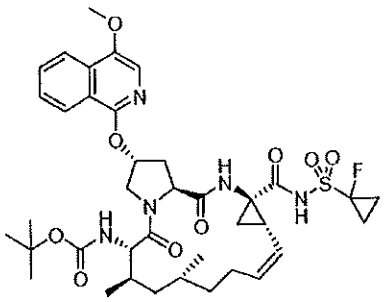


Composto 4223

Il composto 4223 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4223: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-ciclopropossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,16 (d, J=8,28 Hz, 1H) 8,04 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,89-7,92 (m, 1H) 7,72 (td, J=7,65, 1,00 Hz, 1H) 7,53-7,59 (m, 1H) 7,29 (d, J=8,78 Hz, 1H) 5,86 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,10, 5,65 Hz, 1H) 5,01 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,82 (d, J=7,78 Hz, 1H) 4,68 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 3,97-4,12 (m, 3H) 2,69-2,80 (m, 2H) 2,38-2,49 (m, 2H) 1,93-2,05 (m, 2H) 1,78 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H) 1,64-1,70 (m, 1H) 1,55-1,62 (m, 4H) 1,48-1,54 (m, 5H) 1,40-1,47 (m, 2H) 1,36 (s, 3H) 1,22-1,32 (m, 1H) 1,14 (t, J=12,17 Hz, 1H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,89-0,93 (m, 6H) 0,81-0,87 (m, 5H). MS: MS m/z 860,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4224

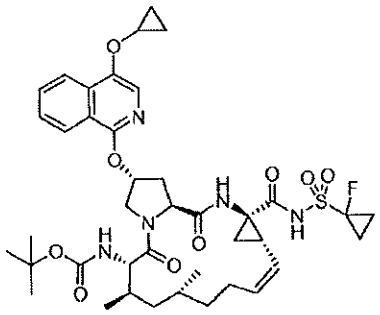


Composto 4224

Il composto 4224 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4224: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,77 (d, J=9,03 Hz, 2H) 7,29 (d, J=2,51 Hz, 2H) 7,22 (dd, J=9,03, 2,76 Hz, 2H) 5,92 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,01 (s largo, 1H) 4,72 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,55-4,65 (m, 1H) 4,07 (dd, J=11,67, 3,39 Hz, 1H) 3,96 (s, 3H) 3,77-3,85 (m, 1H) 2,66-2,74 (m, 2H) 2,50-2,57 (m, 4H) 1,93-2,03 (m, 1H) 1,78-1,85 (m, 2H) 1,73 (dd, J=8,53, 5,52 Hz, 2H) 1,58 (dd, J=9,29, 5,52 Hz, 1H) 1,49 (d, J=8,53 Hz, 2H) 1,22-1,32 (m, 3H) 1,13-1,20 (m, 9H) 1,00 (dd, J=18,70, 6,65 Hz, 6H). MS: MS m/z 772,9 (M^++1).

Preparazione del composto 4225

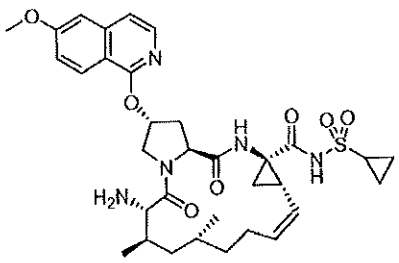


Composto 4225

Il composto 4225 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4225: tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-ciclopropossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,16 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,99-8,03 (m, 1H) 7,87 (s, 1H) 7,70 (t, J=7,65 Hz, 1H) 7,51-7,56 (m, 1H) 5,82 (s largo, 1H) 5,54 (s largo, 1H) 4,70 (s largo, 1H) 4,57 (s largo, 1H) 4,05 (dd, J=11,67, 3,14 Hz, 1H) 3,98 (tt, J=5,99, 2,92 Hz, 1H) 3,90 (d, J=10,79 Hz, 1H) 3,06 (q, J=7,28 Hz, 2H) 2,72 (d, J=7,03 Hz, 2H) 2,33-2,52 (m, 3H) 1,98 (s largo, 1H) 1,83 (s largo, 3H) 1,72 (s largo, 1H) 1,58 (s largo, 1H) 1,45 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,32 (t, J=7,28 Hz, 3H) 1,11 (s, 8H) 0,97-1,02 (m, 4H) 0,87-0,92 (m, 3H) 0,81-0,86 (m, 3H). MS: MS m/z 798,7 (M^++1).

Preparazione del composto 4226

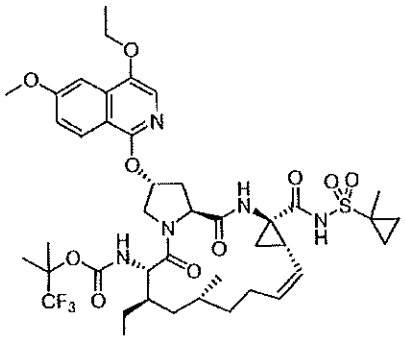


Composto 4226

Il composto 4226 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4226: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 654,3 (M^+-36).

Preparazione del composto 4227

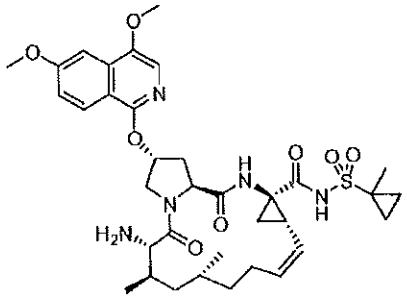


Composto 4227

Il composto 4227 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4227: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,05 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,45 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,15 (dd, J=9,16, 2,64 Hz, 1H) 5,82 (s largo, 1H) 5,63 (d, J=5,77 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,66 Hz, 2H) 4,74 (d, J=11,29 Hz, 1H) 4,65 (dd, J=10,04, 7,03 Hz, 1H) 4,25 (q, J=6,86 Hz, 2H) 3,99-4,11 (m, 2H) 3,96 (s, 3H) 2,74 (d, J=9,79 Hz, 2H) 2,44 (d, J=10,04 Hz, 2H) 1,94-2,04 (m, 2H) 1,77 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H) 1,51-1,60 (m, 10H) 1,37-1,44 (m, 5H) 1,31 (s, 3H) 1,09-1,19 (m, 1H)0,98-1,04 (m, 6H) 0,85-0,93 (m, 4H). MS: MS m/z 880,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4228



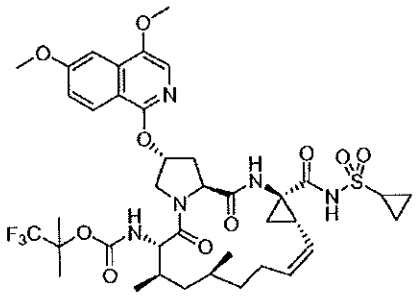
Composto 4228

Il composto 4228 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4228: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-N-(1-metilciclopropilsolfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide: ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,10 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,46 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,23 (dd, J=9,16, 2,13 Hz, 1H) 5,90 (s largo, 1H) 5,60-5,69 (m, 1H) 5,04 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,69-4,74 (m, 1H) 4,22- 4,28 (m, 1H) 4,11-4,17 (m, 1H) 4,03 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 3,79 (d, J=10,29 Hz, 1H) 2,67-2,79 (m, 2H) 2,49-2,59 (m, 2H) 2,04 (dd, J=13,30, 7,78 Hz, 2H) 1,92 (s largo, 1H) 1,78-

1,84 (m, 1H) 1,66 (d, J=10,04 Hz, 1H) 1,55-1,59 (m, 2H) 1,53 (s, 3H) 1,32-1,50 (m, 4H) 1,13 (d, J=6,27 Hz, 3H) 1,06 (d, J=7,03 Hz, 3H) 0,97-1,02 (m, 1H) 0,90 (s, 2H) MS: MS m/z 696,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4229

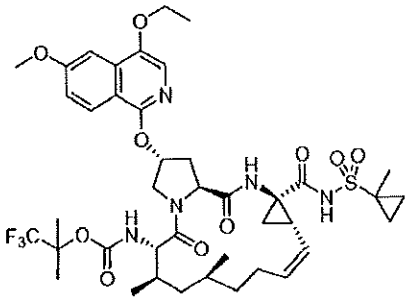


Composto 4229

Il composto 4229 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4229: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato: ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,07 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,44 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,14 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,81 (s largo, 1H) 5,58-5,67 (m, 1H) 5,05 (s largo, 1H) 4,56-4,73 (m, 3H) 4,03 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 3,83 (d, J=10,79 Hz, 1H) 2,93 (td, J=8,34, 4,14 Hz, 1H) 2,73 (dd, J=13,18, 6,15 Hz, 2H) 2,37-2,47 (m, 2H) 1,92-2,06 (m, 1H) 1,74-1,92 (m, 3H) 1,59 (dd, J=9,54, 5,52 Hz, 1H) 1,50 (d, J=7,03 Hz, 2H) 1,39 (s, 3H) 1,21-1,33 (m, 3H) 1,10 (dd, J=9,79, 5,27 Hz, 2H) 1,02-1,05 (m, 7H) 0,99 (d, J=6,53 Hz, 3H) 0,83 (t, J=13,68 Hz, 1H), MS: MS m/z 836,2 (M^+-1).

Preparazione del composto 4230

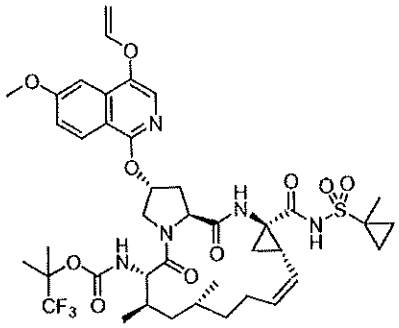


Composto 4230

Il composto 4230 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4230: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato: ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,06 (s, 1H) 8,07 (d, J=9,03 Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,45 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,15 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 5,81 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,48, 5,40 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,79 Hz, 1H) 4,63-4,74 (m, 2H) 4,24 (q, J=7,03 Hz, 2H) 3,99-4,06 (m, 1H) 3,96 (s, 3H) 3,84 (d, J=10,54 Hz, 1H) 2,67-2,77 (m, 2H) 2,35-2,48 (m, 2H) 1,74-2,01 (m, 4H) 1,63-1,70 (m, 1H) 1,51-1,59 (m, 8H) 1,42-1,49 (m, 2H) 1,39 (s, 3H) 1,20-1,32 (m, 1H) 0,98-1,05 (m, 9H) 0,81-0,92 (m, 3H). MS: MS m/z 864,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4231

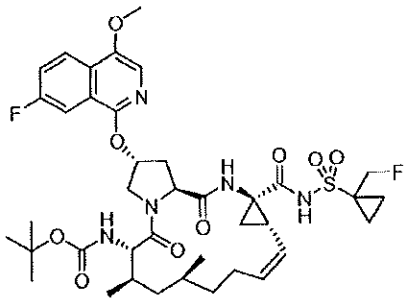


Composto 4231

Il composto 4231 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4231: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(ciclopropilsolfonil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide. MS: MS m/z 864,95 (M^++1).

Preparazione del composto 4232

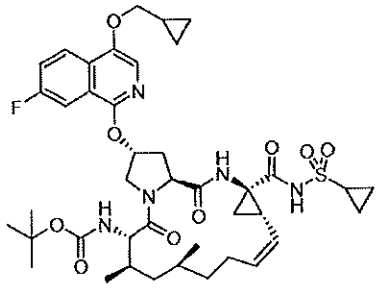


Composto 4232

Il composto 4232 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4232: tert-butil (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato: ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,17 (dd, J=9,16, 5,14 Hz, 1H) 7,77 (d, J=7,53 Hz, 1H) 7,51-7,57 (m, 2H) 5,84 (s largo, 1H) 5,60-5,72 (m, 1H) 4,62- 4,72 (m, 2H) 4,50 (d, J=11,80 Hz, 1H) 4,17 (d, J=7,53 Hz, 1H) 4,03 (s, 3H) 2,66-2,73 (m, 1H) 2,49 (s largo, 2H) 1,99 (s largo, 2H) 1,62 (s largo, 5 H) 1,36-1,50 (m, 5H) 1,28-1,33 (m, 2H) 1,22 (s, 9H) 1,11 (d, J=6,78 Hz, 7 H) 0,93 (s largo, 3H). MS: MS m/z 803,4 (M^+-1).

Preparazione del composto 4234



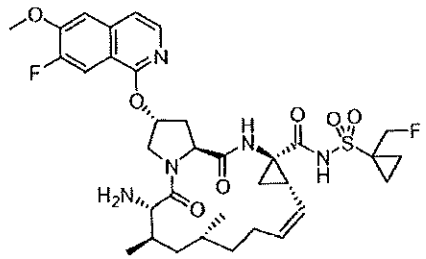
Composto 4234

Il composto 4234 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4234: tert-butil (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(ciclopropilmetossi)-7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato: ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,23 (dd, J=8,91, 5,40 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=9,54, 2,26 Hz, 1H) 7,52-7,58 (m, 2H) 5,83 (s largo, 1H) 5,69 (d, J=8,78 Hz, 1H) 5,20 (s largo, 1H) 4,59-4,70 (m, 1H) 4,51 (d, J=11. 04 Hz, 1H) 4,15 (d, J=6,78 Hz, 2H) 4,03 (d, J=6,78 Hz, 2H) 3,24 (s, 1H) 2,90 (d, J=4,77 Hz, 1H) 2,71 (dd, J=13,80, 7,78 Hz, 2H) 2,41-2,53 (m, 2H) 1,98 (d, J=4,52 Hz, 3H) 1,70-1,78 (m,

2H) 1,65 (s largo, 1H) 1,29-1,45 (m, 7H) 1,21 (s, 9H) 1,09 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,93 (d, J=7,03 Hz, 3H) 0,66-0,73 (m, 2H) 0,43-0,48 (m, 2H); MS: MS m/z 812,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4235

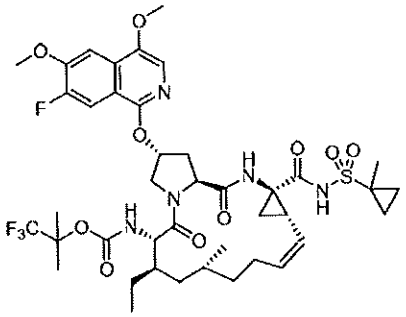


Composto 4235

Il composto 4235 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4235: (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide: ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,16 (s, 1H) 7,95 (d, J=5,77 Hz, 1H) 7,86 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,35 (d, J=6,02 Hz, 1H) 5,97 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,29, 5,52 Hz, 1H) 5,03 (t, J=10,16 Hz, 1H) 4,78-4,82 (m, 1H) 4,71 (dd, J=9,41, 7,40 Hz, 1H) 4,47-4,63 (m, 1H) 4,24-4,29 (m, 1H) 4,13-4,17 (m, 1H) 4,04 (s, 3H) 3,79 (d, J=10,29 Hz, 1H) 3,66-3,71 (m, 3H) 3,46-3,54 (m, 2H) 2,45-2,79 (m, 2H) 1,98-2,13 (m, 2H) 1,85-1,94 (m, 1H) 1,65-1,77 (m, 3H) 1,53-1,61 (m, 2H) 1,30-1,48 (m, 2H) 1,20 (t, J=7,03 Hz, 3H) 1,13 (d, J=6,53 Hz, 3H) 1,06 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,96-1,02 (m, 1H), MS: MS m/z 704,8 (M^++1).

Preparazione del composto 4236

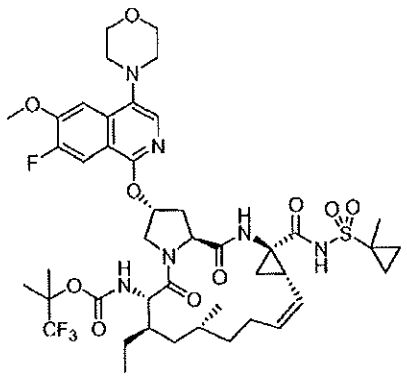


Composto 4236

Il composto 4236 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4236:1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato: ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,73 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,53-7,60 (m, 2H) 5,82 (s largo, 1H) 5,62 (td, J=10,10, 6,40 Hz, 1H) 5,01 (t, J=9,91 Hz, 1H) 4,57-4,75 (m, 3H) 3,98-4,08 (m, 8H) 2,67-2,77 (m, 2H) 2,37-2,47 (m, 2H) 1,92- 2,04 (m, 2H) 1,73-1,79 (m, 1H) 1,54-1,69 (m, 6H) 1,52 (s, 3H) 1,44 (d, J=3,76 Hz, 2H) 1,40 (s, 3H) 1,21-1,34 (m, 1H) 1,12-1,17 (m, 1H) 1,09 (s, 3H) 1,01 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,87-0,93 (m, 2H) 0,81-0,85 (m, 3H). MS: MS m/z 884,5 (M^++1).

Preparazione del composto 4237

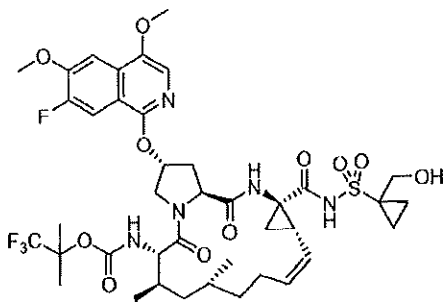


Composto 4237

Il composto 4237 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4237: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,74-7,81 (m, 2H) 7,60 (d, J=8,28 Hz, 1H) 5,86 (s largo, 1H) 5,62 (d, J=5,27 Hz, 1H) 5,04 (s largo, 1H) 4,73 (d, J=11,54 Hz, 1H) 4,64 (dd, J=10,16, 7,15 Hz, 1H) 4,02- 4,09 (m, 5H) 3,94-4,00 (m, 5H) 3,06-3,12 (m, 4H) 2,68-2,78 (m, 2H) 2,44 (ddd, J=13,80, 10,04, 4,02 Hz, 2H) 1,94-2,04 (m, 3H) 1,77 (dd, J=8,41, 5,65 Hz, 1H) 1,57-1,68 (m, 4H) 1,53 (s, 4H) 1,38-1,45 (m, 4H) 1,08-1,18 (m, 4H) 1,02 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,81-0,92 (m, 6H). MS: MS m/z 939,4 (M^++1).

Preparazione del composto 4238

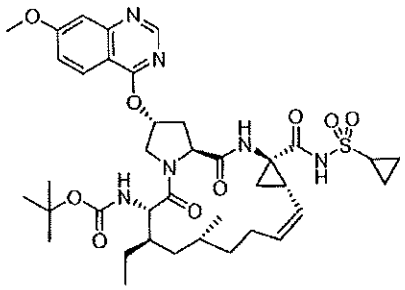


Composto 4238

Il composto 4238 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 3.

Composto 4238: 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13a,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato: ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,78 (s, 1H) 7,76 (d, J=11,54 Hz, 1H) 7,53-7,61 (m, 2H) 5,80 (s largo, 1H) 5,58 (td, J=10,35, 5,14 Hz, 1H) 5,34-5,43 (m, 1H) 4,52- 4,66 (m, 3H) 4,38 (d, J=12,30 Hz, 1H) 4,04 (d, J=0,75 Hz, 6H) 3,99 (dd, J=11,29, 3,51 Hz, 1H) 3,83 (d, J=11,04 Hz, 1H) 2,57-2,72 (m, 2H) 2,37-2,50 (m, 2H) 1,80-1,92 (m, 3H) 1,66-1,74 (m, 2H) 1,39-1,45 (m, 5H) 1,31 (s, 2H) 1,19-1,28 (m, 2H) 1,16 (s, 3H) 1,08 (dd, J=9,29, 2,01 Hz, 1H) 0,98-1,04 (m, 6H) 0,92 (s largo, 1H) 0,78 (t, J=11,67 Hz, 1H), MS: MS m/z 886,96 (M^++1).

Preparazione del composto 4239



Composto 4239

Il composto 4239 è stato preparato utilizzando gli intermedi qui descritti e seguendo la procedura generale descritta per la sintesi del composto 1.

Composto 4239: tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((7-metossichinazolin-4-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,73 (s, 1H) 8,08 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,26 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,20 (dd, J=9,03, 2,51 Hz, 1H) 6,63 (d, J=8,28 Hz, 1H) 6,00 (s largo, 1H) 5,63 (td, J=10,16, 6,53 Hz, 1H) 5,05 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,64 (dd, J=10,04, 7,28 Hz, 1H) 4,01-4,08 (m, 2H) 3,98 (s, 3H) 2,89-2,97 (m, 1H) 2,68-2,81 (m, 2H) 2,35-2,53 (m, 2H) 1,90-2,03 (m, 2H) 1,79 (dd, J=8,28, 5,77 Hz, 1H) 1,44-1,63 (m, 7H) 1,24-1,38 (m, 3H) 1,06-1,17 (m, 12 H) 1,02 (d, J=6,53 Hz, 3H) 0,83 (t, J=7,40 Hz, 3H). MS: MS m/z 769,92 (M^++1).

Studi biologici

Saggi enzimatici sul complesso di proteasi NS3/4A dell'HCV e saggi sul replicone dell'HCV basati su cellule sono stati utilizzati nella presente descrizione, e sono stati preparati, condotti e validati come segue:

Generazione del complesso della proteasi NS3/4A dell'HCV ricombinante

Sono stati generati complessi di proteasi NS3 dell'HCV, derivati dal ceppo BMS, dal ceppo H77 o dal ceppo J4L6S, come descritto sotto. Queste proteine ricombinanti purificate sono state generate per uso in un saggio uniforme

(si veda sotto) per fornire un'indicazione di quanto efficaci sarebbero i composti della presente descrizione nell'inibire l'attività proteolitica dell'NS3 dell'HCV.

Il siero da un paziente infetto da HCV è stato ottenuto dal Dott. T. Wright, San Francisco Hospital. Uno stampo di cDNA (acido deossiribonucleico complementare) a lunghezza intera geneticamente modificato del genoma dell'HCV (ceppo BMS) è stato costruito da frammenti di DNA ottenuti mediante PCR a trascrizione inversa (RT-PCR) dell'RNA (acido ribonucleico) sierico ed utilizzando inneschi scelti in base all'omologia tra altri ceppi di genotipo 1a. Dalla determinazione della sequenza genomica intera, un genotipo 1a è stato assegnato all'isolato di HCV secondo la classificazione di Simmonds et al. (Si veda P. Simmonds, K.A. Rose, S. Graham, S.W. Chan, F. McOmish, B.C. Dow, E.A. Follett, P.L. Yap e H. Marsden, J. Clin. Microbial, 31(6), 1493-1503 (1993)). È stato mostrato che la sequenza amminoacidica della regione non strutturale, NS2-5B, era identica per >97% al genotipo 1a di HCV (H77) e identica per l'87% al genotipo 1b (J4L6S). I cloni infettivi, H77 (genotipo 1a) e J4L6S (genotipo 1b) sono stati ottenuti da R. Purcell (NIH) e le sequenze sono pubblicate in Genbank (AAB67036, si veda Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson, S.U. e Bukh, J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 94(16), 8738-8743 (1997); AF054247, si veda Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S.U., Purcell, R.H. e Bukh, J., Virology 244 (1), 161-172. (1998)).

I ceppi H77 e J4L6S sono stati utilizzati per la produzione di complessi di proteasi NS3/4A ricombinanti. Il DNA codificante il complesso di proteasi NS3/4A di HCV ricombinante (amminoacidi da 1027 a 1711) per questi ceppi è stato manipolato come descritto da P. Gallinari et al. (si veda Gallinari P., Paolini C., Brennan D., Nardi C., Steinkuhler C., De Francesco R. Biochemistry. 38(17):5620-32, (1999)). In breve, una coda solubilizzante di tre lisine è stata aggiunta all'estremità 3' della regione codificante NS4A. La cisteina in posizione P1 del sito di scissione NS4A-NS4B (amminoacido 1711) è stata cambiata con una glicina per evitare la scissione proteolitica della coda di lisina. Inoltre, una mutazione da cisteina a serina è stata introdotta mediante PCR alla posizione amminoacidica 1454 per impedire la scissione autolitica nel dominio dell'elicasi NS3. Il frammento di DNA variante è stato clonato nel vettore di espressione batterico pET21b (Novagen) ed il complesso NS3/4A è stato fatto esprimere nel ceppo BL21 di Escherichia coli (DE3) (Invitrogen) seguendo il protocollo descritto da P. Gallinari et al. (si veda Gallinari P., Brennan D., Nardi C., Brunetti M., Tomei L., Steinkuhler C., De Francesco R., J. Virol. 72(8):6758-69 (1998)) con modifiche. In breve, l'espressione del

complesso di proteasi NS3/4A è stata indotta con isopropil-β-D-1-tiogalattopiranoside (IPTG) 0,5 millimolare (mM) per 22 ore (h) a 20°C. Una tipica fermentazione (1 litro (l)) ha dato approssimativamente 10 grammi (g) di impasto cellulare umido. Le cellule sono state risospese in tampone di lisi (10 ml/g) consistente di acido N-(2-idrossietil)piperazin-N'-(2-etansolfonico) (HEPES) 25 mM, pH 7,5, glicerolo al 20%, cloruro di sodio (NaCl) 500 mM, Triton X-100 allo 0,5%, lisozima 1 microgrammo/millilitro ("µg/ml"), cloruro di magnesio 5 mM ($MgCl_2$), DnaseI 1 µg/ml, β-mercaptoetanolo (βME) 5 mM, inibitore della proteasi-acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) libero (Roche), omogeneizzate ed incubate per 20 minuti (min) a 4°C. L'omogenato è stato sonicato e chiarificato mediante ultracentrifugazione a 235000g per 1 ora (h) a 4°C. Al surnatante è stato aggiunto imidazolo ad una concentrazione finale di 15 mM ed il pH è stato regolato ad 8,0. L'estratto di proteina grezza è stato caricato su una colonna di nichel-acido nitrilotriacetico (Ni-NTA) preequilibrata con tampone B (HEPES 25 mM, pH 8,0, glicerolo al 20%, NaCl 500 mM, Triton X-100 allo 0,5%, imidazolo 15 mM, βME 5 mM). Il campione è stato caricato ad una velocità di flusso di 1 ml/min. La colonna è stata lavata con 15 volumi di colonna di tampone C (uguale al tampone B eccetto che con Triton X-100 allo 0,2%). La proteina è stata eluita con 5 volumi di colonna di tampone D (uguale al tampone C eccetto che con imidazolo 200 mM).

Le frazioni contenenti il complesso di proteasi NS3/4A sono state raggruppate e caricate su una colonna da dissalazione Superdex-S200 preequilibrata con tampone D (HEPES 25 mM, pH 7,5, glicerolo al 20%, NaCl 300 mM, Triton X-100 allo 0,2%, βME 10 mM). Il campione è stato caricato ad una velocità di flusso di 1 ml/min. Le frazioni contenenti il complesso di proteasi NS3/4A sono state raggruppate e concentrate ad approssimativamente 0,5 mg/ml. La purezza dei complessi di proteasi NS3/4A, derivati dai ceppi BMS, H77 e J4L6S, è stata giudicata superiore al 90% mediante analisi di SDS-PAGE e di spettrometria di massa. L'enzima è stato conservato a -80°C, scongelato su ghiaccio e diluito prima dell'uso nel tampone del saggio.

Saggio peptidico di FRET per monitorare l'attività proteolitica di NS3/4A dell'HCV

Lo scopo di questo saggio in vitro è stato quello di misurare l'inibizione dei complessi di proteasi NS3 dell'HCV, derivati dal ceppo BMS, dal ceppo H77 o dal ceppo J4L6S, come descritti sopra, mediante composti della presente descrizione. Questo saggio fornisce un'indicazione di quanto efficaci sarebbero i composti della presente descrizione nell'inibire l'attività proteolitica dell'NS3 dell'HCV.

Allo scopo di monitorare l'attività delle proteasi NS3/4A dell'HCV, è stato utilizzato un substrato peptidico di NS3/4A. Il substrato è stato RET S1 (substrato depsipeptidico per il trasferimento di energia per risonanza; AnaSpec, Inc. Cat. No. 22991) (peptide di FRET), descritto da Taliani et al. in Anal. Biochem. 240(2):60-67 (1996). La sequenza di questo peptide è vagamente basata sul sito di scissione naturale NS4A/NS4B per la proteasi NS3 dell'HCV eccetto che vi è un legame estereo piuttosto che un legame ammidico nel sito di scissione. Il peptide contiene anche un donatore di fluorescenza, EDANS, vicino ad un'estremità del peptide e ad un accettore, DABCYL, vicino all'altra estremità. La fluorescenza del peptide è smorzata mediante trasferimento di energia per risonanza (RET) intermolecolare tra il donatore e l'accettore, ma quando la proteasi NS3 scinde il peptide i prodotti vengono rilasciati dallo spegnimento per RET e la fluorescenza del donatore diventa evidente.

Il substrato peptidico è stato incubato con uno dei tre complessi di proteasi NS3/4A ricombinanti, in assenza o in presenza di un composto della presente descrizione. Gli effetti inibitori di un composto sono stati determinati monitorando la formazione di prodotto di reazione fluorescente in tempo reale utilizzando un Cytofluor serie 4000.

I reagenti sono stati come segue: HEPES e glicerolo (Ultrapure) sono stati ottenuti da GIBCO-BRL. Dimetilsolfossido (DMSO) è stato ottenuto da Sigma. β-Mercaptoetanolo è stato ottenuto da Bio Rad.

Tampone del saggio: HEPES 50 mM, pH 7,5; NaCl 0,15 M; Triton allo 0,1%; glicerolo al 15%; βME 10 mM. Substrato: concentrazione finale 2 μM (da una soluzione madre 2 mM in DMSO conservata a -20°C). Proteasi NS3/4A dell'HCV di tipo 1a (1b), concentrazione finale 2-3nM (da una soluzione madre 5 μM in HEPES 25 mM, pH 7,5, glicerolo al 20%, NaCl 300 mM, Triton-X100 allo 0,2%, βME 10 mM). Per i composti con potenze che si avvicinano al limite del saggio, il saggio è stato reso più sensibile aggiungendo 50 μg/ml di albumina sierica bovina (Sigma) al tampone del saggio e riducendo la concentrazione finale di proteasi a 300 pM.

Il saggio è stato eseguito in una piastra nera da 96 pozzetti di polistirene da Falcon. Ciascun pozzetto conteneva 25 μl di complesso di proteasi NS3/4A nel tampone del saggio, 50 μl di un composto della presente descrizione in DMSO al 10%/tampone del saggio e 25 μl di substrato nel tampone del saggio. È stato preparato anche un controllo (senza composto) sulla stessa piastra da saggio. Il complesso enzimatico è stato miscelato con la soluzione di composto o di controllo per 1 min prima di iniziare la reazione enzimatica mediante l'aggiunta di substrato. La piastra da saggio è stata

letta immediatamente utilizzando il Cytofluor serie 4000 (Perspective Biosystems). Lo strumento è stato impostato per leggere un'emissione di 340 nm ed un'eccitazione di 490 nm a 25°C. Le reazioni sono state in generale seguite per approssimativamente 15 min.

La percentuale di inibizione è stata calcolata con l'equazione seguente:

$$100-[(\delta F_{inh}/\delta F_{con})x100]$$

dove δF è la variazione in fluorescenza nell'intervallo lineare della curva. Un'interpolazione non lineare della curva è stata applicata ai dati di inibizione-concentrazione, e la concentrazione efficace al 50% (IC_{50}) è stata calcolata mediante l'uso del programma Excel XLfit utilizzando l'equazione, y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D))).

È stato trovato che composti della presente descrizione, che sono stati testati nei confronti di più di un tipo di complesso NS3/4A, hanno proprietà inibitorie simili benché i composti abbiano dimostrato uniformemente potenza superiore nei confronti dei ceppi 1b rispetto ai ceppi 1a.

Generazione del replicone dell'HCV

Un sistema a cellule intere del replicone dell'HCV è stato stabilito come descritto da Lohmann V., Korner F., Koch J., Herian U., Theilmann L., Bartenschlager R., Science 285(5424):110-3 (1999) e modificato per introdurre un reporter luciferasi, come descritto per la prima volta da Krieger et al. (Krieger N., Lohmann V., e Bartenschlager R., J. Virol. 75(10):4614-4624 (2001)). Il cDNA codificante una forma umanizzata del gene della luciferasi di Renilla ed una sequenza di collegamento fusa direttamente all'estremità 3' del gene della luciferasi sono stati introdotti nel costrutto del replicone utilizzando un sito di restrizione di AscI localizzato nella parte centrale, direttamente a monte del gene del marcatore neomicina. È stata introdotta anche una mutazione adattativa in posizione 1179 (da serina a isoleucina) (Blight K.J., Kolykhalov, A.A., Rice, C.M., Science 290(5498):1972-1974). Una linea cellulare stabile esprimente costitutivamente questo costrutto di replicone dell'HCV è stata generata, in primo luogo, linearizzando DNA plasmidici con ScaI. Trascritti di RNA sono stati sintetizzati in vitro utilizzando il kit di trascrizione T7 MegaScript (Ambion, Austin, Texas) secondo le istruzioni del produttore. Trascritti del cDNA in vitro sono stati trasfettati nella linea cellulare di epatoma umano, HUH-7. La selezione per le cellule costitutivamente esprimenti il replicone dell'HCV è stata ottenuta in

presenza del marcatore selezionabile, neomicina (G418). Le linee cellulari risultanti sono state caratterizzate per la produzione di RNA a filamento positivo e negativo e per la produzione di proteine nel tempo.

Una linea cellulare con reporter di luciferasi con replicone stabile dell'HCV rappresentante il ceppo di genotipo 1a H77 (Yanagi M., Purcell R.H., Emerson S.U., et al. Transcripts from a single full-length cDNA clone of hepatitis C virus are infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94(16):8738-8743) è stata generata come descritto precedentemente per la linea cellulare con luciferasi con replicone di genotipo 1b(Con1). Il costrutto del replicone è stato modificato introducendo mutazioni nei geni codificanti il dominio dell'elicasi NS3 (prolina sostituita con leucina in posizione 1496) e NS5A (da serina a isoleucina in posizione 2204) per migliorare la replicazione in coltura cellulare.

Saggio con reporter luciferasico sul replicone dell'HCV

I saggi della luciferasi sul replicone dell'HCV sono stati sviluppati per monitorare gli effetti inibitori dei composti descritti nella descrizione sulla replicazione virale dei genotipi di HCV 1a e 1b. Cellule HUH-7, costitutivamente esprimenti il replicone dell'HCV, sono state fatte crescere in terreno di Eagle modificato da Dulbecco (DMEM) (Gibco-BRL) contenente siero fetale di vitello (FCS) al 10% (Sigma) e G418 1 mg/ml (Gibco-BRL). I composti sono stati diluiti in serie 3 volte in DMSO per una titolazione a venti punti e successivamente trasferiti in piastre per coltura tissutale da 384 pozzetti sterili trattate (Corning Cat. No #3571). Le piastre sono state quindi seminate con 50 µl di cellule ad una densità di 3,0 x 10^3 cellule/pozzetto in DMEM contenente FCS al 4% (concentrazione finale di DMSO allo 0,5%). Dopo incubazione di 3 giorni a 37°C, le cellule sono state analizzate per l'attività della luciferasi di Renilla utilizzando l'EnduRen come substrato (Promega Cat. No. #E6485). Il substrato EnduRen è stato diluito in DMEM e quindi aggiunto alle piastre ad una concentrazione finale di 7,5 µM. Le piastre sono state incubate per 2 h a 37°C e quindi lette immediatamente per 30 s con il riproduttore di immagini Viewlux (PerkinElmer) utilizzando un programma a luminescenza. Per valutare la citotossicità dei composti, i valori CC_{50} sono stati generati moltiplicando le piastre contenenti EnduRen con CellTiter-Blue (Promega, Cat. No. #G8082). A ciascun pozzetto è stato aggiunto Cell-Titer Blue (3 µl) e sono stati incubate per 8 h a 37°C. Il segnale di fluorescenza da ciascun pozzetto è stato letto, con una lunghezza

d'onda di eccitazione a 525/10 nm ed una lunghezza d'onda di emissione di 598/10 nm, utilizzando il riproduttore di immagini Viewlux.

I valori di EC_{50} per i composti sono stati calcolati utilizzando un'equazione logistica a quattro parametri:

$$y=A+((B-A)+(1+((C/x)\wedge D))),$$

dove A e B indicano % di inibizione minime e massime, rispettivamente, C è l'EC_{50}, D è la pendenza di Hill e x rappresenta la concentrazione del composto.

La Tabella 2 mostra i valori di EC50 di composti rappresentativi della presente descrizione. Gli intervalli sono i seguenti: A = 0,10 nM-0,50 nM; B = 0,51 nM-1,00 nM; C = 1,01 nM-5,00 nM; D = 5,01 nM-35,00 nM.

Tabella 2

Numero del composto del Brevetto	LE_1a (EC50, nM)	LE_1b (EC50, nM)	LE_1a (EC50, intervallo)	LE_1b (EC50, intervallo)
3			A	A
5				
6				
7			A	A
9			A	A
10	3,08	0,80	A	A
11			A	A
14			A	A
15			A	A
16			A	A
18			A	A

20			A	A
22	0,43	0,40	A	A
24			A	A
25			B	B
27			A	A
28			A	A
30			A	A
32			A	A
1001	1000,00	449,10	C	C
1002			C	B
1003			C	C
1004	109,70	48,77	C	B
1005			C	C
1006			B	B
1007	1000,00	438,40	C	C
1008			B	B
1009			C	C
1010			B	B
1011	1000,00	362,30	C	C
1012			B	B
1013			C	C
1014			B	B

1015			C	C
1016			B	B
1017			C	C
1018			B	B
1019	1000,00	506,00	C	C
1020			B	B
1021			C	C
1022			B	B
1023				C
1024			B	B
1025			B	A
1026			A	A
1027			A	A
1028			A	A
1029			B	B
1030			A	A
1031			B	B
1032			A	A
1033			A	A
1034			A	A
1035			B	B
1036			A	A

1037			B	B
1038			A	A
1039			A	A
1040			A	A
1041			B	A
1042				
1043			A	A
1044			A	A
1045			A	A
1046			A	A
1047			B	B
1048			A	A
1049			B	B
1050			A	A
1051			B	B
1052			B	A
1053			B	B
1054			A	A
1055			A	A
1056			A	A
1057			A	A
1058			A	A

1059			B	B
1060			A	A
1061			B	B
1062			A	A
1063			B	A
1064			A	A
1065			B	A
1066			A	A
1067			A	A
1068			A	A
1069			A	A
1070			A	A
1071			A	A
1072			A	A
1073			A	A
1074			A	A
1075			A	A
1076			A	A
1077			B	A
1078			A	A
1079			B	A
1080			A	A

1081			B	A
1082			A	A
1083			B	A
1084			A	A
1085			A	A
1086			A	A
1087			B	A
1088			A	A
1089			B	A
1090			A	A
1091			B	A
1092			A	A
1093			B	A
1094			A	A
1095			B	A
1096			A	A
1097			B	A
1098			A	A
1099			A	A
1100			A	A
1101			B	B
1102			A	A

1103			B	A
1104			A	A
1105			A	A
1106			A	A
1107			B	A
1108			A	A
1109				
1110			A	A
1111			A	A
1112			A	A
1113			A	A
1114			A	A
1115			A	A
1116			A	A
1117			A	A
1118			A	A
1119			A	A
1120			A	A
1121			A	A
1122			A	A
1123			A	A
1124			A	A

1125			A	A
1126			B	A
1127			A	A
1128			A	A
1129			A	A
1130			A	A
1131			A	A
1132			A	A
1133			A	A
1134			C	C
1135			B	A
1136			C	C
1137			B	A
1138			C	C
1139			B	B
1140			A	A
1141			A	A
1142				A
1143			B	A
1144			A	A
1145			A	A
1146			A	A

1147			A	A
1148			A	A
1149			A	A
1150			A	A
1151			A	A
1152			A	A
1153			A	A
1154			A	A
1155			A	A
1156			B	B
1157			B	B
1158			B	B
1159			B	B
1160			B	A
1161			A	A
1162			B	B
1163			A	A
1164			B	B
1165			A	A
1166			B	B
1167			A	A
1168			B	B

1169			A	A
1170			B	B
1171			A	A
1172			C	B
1173			A	A
1173			B	A
1174			B	B
1175			A	A
1176			B	B
1177			A	A
1177			A	A
1178			A	A
1179				
1179				
1180			A	A
1181			A	A
1182			A	A
2001			B	B
2002			B	B
2003	329,70	157,80	C	C
3001			A	A
3002			A	A

3003			A	A
3004			A	A
3005			B	B
3006			A	A
3007			A	A
3008			A	A
3009			B	B
3010			A	A
3011			B	A
3012			A	A
3013			B	B
3014			B	A
3015			A	A
3016			A	A
3017			A	A
3018			B	B
3019			B	A
3020			B	A
3021			A	A
3022			A	A
3023			B	B
3024			A	A

3025			B	B
3026			A	A
3027			B	B
3028			A	A
3029			B	B
3030			A	A
3031			B	B
3032			A	A
3033			B	B
3034			A	A
3035			B	A
3036			A	A
3037			B	A
3038				
3039			A	A
3040			A	A
3041			A	A
3042			A	A
3043			A	A
3044			A	A
3045			A	A
3046			A	A

3047			B	A
3048			A	A
3049			A	A
3050			A	A
3051			B	A
3052			A	A
3053			A	A
3054			A	A
3055			B	A
3056			A	A
3057			A	A
3058			A	A
3059			B	A
3060			A	A
3061			B	A
3062			A	A
3063			B	A
3064			A	A
3065			B	A
3066			A	A
3067			B	A
3068			A	A

3069			B	A
3070			A	A
3071			B	A
3072			A	A
3073			B	A
3074			A	A
3075			B	A
3076			A	A
3077			B	A
3078			A	A
3079			B	A
3080			A	A
3081			B	A
3082			A	A
3083			A	A
3084			B	A
3085			A	A
3086			A	A
3087			A	A
3088			A	A
3089			A	A
3090			B	A

3091			A	A
3092			A	A
3093			A	A
3094			B	A
3095			A	A
3096			B	A
3097			A	A
3098			A	A
3099			A	A
3100			A	A
3101			A	A
3102			B	A
3103			A	A
3104			B	B
3105			A	A
3106			B	B
3107			A	A
3108			B	B
3109			B	B
3110			B	B
3111			A	B
3112			B	B

3113			A	B
3114			B	B
3115			B	B
3116			B	A
3117			A	A
3118			B	B
3119			A	A
3120			B	B
3121			B	A
3122			B	B
3123			B	B
3124			B	B
3125			B	A
3126			B	B
3127			B	A
3128			B	A
3129				
3130			A	A
3131				
3132			A	A
3133				
3134			A	A

3135			A	A
3136			A	A
3137			A	A
3138			A	A
3139			A	A
3140			A	A
3141			A	A
3142			A	A
3143			A	A
3144			A	A
3145			B	B
3146			A	A
3147			B	A
3148			A	A
3149			B	A
3150			A	A
3151			B	A
3152			A	A
3153			B	B
3154			A	A
3155			B	B
3156			A	A

3157			B	A
3158			A	A
3159			B	A
3160			A	A
3161			B	A
3162			A	A
3163			B	B
3164			A	A
3165			B	B
3166			A	A
3167			B	A
3168			A	A
3169			B	A
3170			A	A
3171			B	A
3172	1,04	1,18	A	A
3173			B	B
3174			A	A
3175			B	B
3176			A	A
3177			B	A
3178	3,16	0,61	A	A

3179			B	B
3180			A	A
3181			B	A
3182			A	A
3183			B	A
3184	2,78	1,26	A	A
3185			B	B
3186			A	A
3187			A	A
3188			A	A
3189			B	A
3190			A	A
3191			B	A
3192			A	A
4001			A	A
4002			A	A
4003			A	A
4004			A	A
4005			A	A
4006			A	A
4007			A	A
4008			A	A

4013			A	A
4015			A	A
4016			A	A
4017			A	A
4018			A	A
4019			A	A
4020			A	A
4022			A	A
4024			A	A
4025			A	A
4026			A	A
4027			A	A
4028			A	A
4029			A	A
4030			A	A
4031			A	A
4032			A	A
4033			A	A
4034			A	A
4036			A	A
4037			A	A
4038			A	A

4039			A	A
4040			A	A
4041			A	A
4042			A	A
4043			A	A
4044			B	A
4045			A	A
4046			B	B
4047			A	A
4048			A	A
4049			A	A
4050			A	A
4051			A	A
4052			A	A
4053			A	A
4054			A	A
4055			A	A
4056			A	A
4057			A	A
4058			A	A
4059			A	A
4060			A	A

4061			A	A
4062			A	A
4063			A	A
4064			A	A
4065			A	A
4066			A	A
4067			B	A
4068			A	A
4069			A	A
4070			A	A
4071			A	A
4072			A	A
4073			A	A
4074			A	A
4075			A	A
4076			A	A
4077			A	A
4078			B	B
4079			B	B
4080			A	A
4081			A	A
4082			A	A

4083			A	A
4084			A	A
4085			B	A
4086			A	A
4087			A	A
4088			A	A
4089			B	A
4090			A	A
4091			A	A
4092				
4093			A	A
4094				
4095			A	A
4096			A	A
4097			A	A
4099			A	A
4100			A	A
4101			A	A
4102			A	A
4103			B	B
4104			A	A
4105			A	A

4106			B	B
4107			A	A
4108			A	A
4109			A	A
4110			B	B
4111			C	B
4112			C	C
4113			C	C
4114			B	B
4115			A	A
4116			A	A
4117			A	A
4118			A	A
4119			A	A
4120			A	A
4121			A	A
4122			A	A
4123			B	B
4124			A	A
4125			A	A
4126			A	A
4127			B	A

4128			A	A
4129			A	A
4130			B	B
4131			A	A
4132			A	A
4133			B	A
4134			A	A
4135			A	A
4136			A	A
4137			A	A
4138			B	B
4139			B	B
4140			A	A
4141			B	B
4142			A	A
4143			B	B
4144			A	A
4145			A	A
4146				
4147			A	A
4148			A	A
4149			A	A

4150				
4151			A	A
4152				
4153			A	A
4154			A	A
4155			A	A
4156			A	A
4157			A	A
4158			A	A
4159			A	A
4160			A	A
4161			A	A
4162			A	A
4163	9,80	1,89	B	A
4164			A	A
4165			A	A
4166			A	A
4167			A	A
4168				
4169			A	A
4170			C	B
4171			A	A

4172			A	A
4173			A	A
4174			A	A
4175			A	A
4176			A	A
4177			A	A
4178			A	A
4179			A	A
4180			A	A
4181			A	A
4182			A	A
4183			A	A
4184				
4185			A	A
4186			A	A
4187				
4188			A	A
4189			A	A
4190			A	A
4191				
4192				
4193			A	A

4194			A	A
4195			A	A
4196			A	A
4197			A	A
4198			B	A
4199			A	A
4200			B	A
4201			A	A
4202			A	A
4203			A	A
4204			A	A
4205			A	A
4206			A	A
4207			A	A
4208			B	A
4209				
4210				
4211				
4212				
4213				
4214				
4215				

4216				
4219			A	A
4220			A	A
4221			A	A
4222			A	A
4223			A	A
4224			A	A
4225			A	A
4226				
4227			A	A
4228			A	A
4229			A	A
4230			A	A
4231			A	A
4232				
4234				
4235			B	B
4236			A	A
4237			A	A
4238			B	B
4239			A	A
5001			A	A

5002			A	A
5003	5,46	1,96	B	A
5004			A	A
5005			A	A
5006			A	A
5007			A	A
5008			A	A
5009			A	A
5010			A	A
5011	41,15	14,17	B	B
5012			A	A
5013			A	A
5014			A	A
5015			B	A
5016			A	A
5017			B	A
5018			A	A
5019	7,27	3,65	B	A
5020			A	A
5021			B	A
5022			A	A
5023	16,02	24,64	B	B

5024			A	A
5025			B	A
5026			A	A
5027			A	A
5028	6,28	2,96	B	A
5029			A	A
5030			B	B
5031			A	A
5032			B	B
5033			A	A
5034			B	B
5035			A	A
5036			B	B
5037			A	A
5038			B	B
5039			A	A
5040			C	C
5041			A	B
5042			B	B
5043			A	A
5044			B	B
5045			A	A

5046			B	A
5047			A	A
5048			B	B
5049			A	A
5050			B	B
5051			A	A
5052	330,40	76,16	C	B
5053			B	A
5054			C	C
5055			B	A
5056	255,80	61,03	C	B
5057			A	A
5058			C	C
5059			B	B
5060	1000,00	950,10	C	C
5061			B	B
5062	1000,00	1000,00	C	C
5063	1000,00	478,70	C	C
5064			C	B
5065			B	A
5066			C	C
5067			B	B

5068			C	C
5069	14,95	7,21	B	B
5070			B	A
5071	1000,00	1000,00	C	C
5072			C	B
5073			C	C
5074			B	B
5075	1000,00	1000,00	C	C
5076			C	C
5077			B	B
5078	28,89	8,73	B	B
5079			A	A
5080			C	B
5081			B	A
5082	198,00	45,51	C	B
5083			A	A
5084	520,20	131,00	C	C
5085			B	B
5086	411,40	155,00	C	C
5087			A	A
5088	102,80	20,30	C	B
5089			A	A

5090	521,50	87,44	C	B
5091				
5092			C	B
5093			B	A
5094			C	C
5095			B	B
5096			C	B
5097			A	A
5098			C	C
5099			A	A
5100			A	A
5101			A	A
5102			A	A
5103			A	A
5104			A	A
5105			A	A
5106			A	A
5107			A	A
5108			A	A
5109			A	A
5110			B	A
5111			A	A

5112			B	B
5113			A	A
5114				
5115			A	A
5116			C	B
5117			A	A
5118			B	B
5119			A	A
5120			A	A
5121				
5122			A	A
5123				
5124			A	A
5125				
5126			A	A
5127			A	A
5128			A	A
5129			B	A
5130			A	A
5131			A	A
5132			A	A
5133			B	A

5134			A	A
5135			B	A
5136			A	A
5137			A	A
5138			A	A
5139			B	A
5140			A	A
5141			B	A
5142			A	A
5143			B	A
5144			B	A
5145			B	A
5146			A	A
5147			B	B
5148			A	A
5149			B	A
5150			A	A
5151			A	A
5152			B	B
5153			A	A
5154			B	B
5155			A	A

5156			B	B
5157			A	A
5158			B	A
5159			A	A
5160			B	A
5161			A	A
5162			B	A
5163			A	A
5164			B	B
5165			A	A
5166			B	B
5167			A	A
5168			A	A
5169			A	A
5170			B	A
5171			A	A
5172			B	A
5173			A	A
5174			A	A
5175			A	A
5176			B	A
5177			A	A

5178			B	A
5179			A	A
5180			A	A
5181			A	A
5182			A	A
5183			A	A
5184				
5185			A	A
5186			A	A
5187				
5188			A	A
5189			A	A
5190				
5191			A	A
5192			A	A
5193			A	A
5194			A	A
5195			A	A
5196			A	A
5197			A	A
5198			B	A
5199			A	A

5200			A	A
5201			A	A
5202			A	A
5203			A	A
5204			A	A
5205			A	A
5206			A	A
5207			A	A
5208			A	A
5209			A	A
5210			A	A
5211			A	A
5212			A	A
5213			A	A
5214			B	A
5215			A	A
5216			B	A
5217			A	A
5218			A	A
5219			A	A
5220			A	A
5221			A	A

5222			B	A
5223			A	A
5224			B	B
5225			A	A
5226			B	B
5227			A	A
5228			B	A
5229			A	A
5230			B	A
5231			A	A
5232				
5233			A	A
5234				
5235			A	A
5236			A	A
5237			A	A
5238				
5239			A	A
5240				
5241			A	A
5242				
5243			A	A

5244			B	B
5245			A	A
5246			B	B
5247			A	A
5248			B	A
5249			A	A
5250	22,64	5,50	B	B
5251			A	A
5251				
5252	15,08	4,04	B	A
5253			A	A
5254			B	A
5255			A	A
5256	20,87	12,95	B	B
5257			A	A
5258			B	A
5259			A	A
5260			A	A
5261	14,26	2,18	B	A
5262			A	A
5263			B	A
5264			A	A

5265			B	A
5266			A	A
5267			B	B
5268			A	A
5269			B	B
5270			A	A
5271			B	B
5272			A	A
5273			B	B
5274			A	A
5275			A	A
5276			A	A
5277			A	A
5278			A	A
5279			B	B
5280			A	A
5281			A	A
5282			A	A
5283	4,82	3,12	A	A
5284			A	A
5285			B	A
5286			A	A

5287			A	A
5288			A	A
5289			B	A
5290	1,25	0,64	A	A
5291			A	A
5292			A	A
5293			B	A
5294			A	A
5295			B	A
5296			A	A
5297	7,06	3,16	B	A
5298			A	A
5299			A	A
5300			A	A
5301			B	A
5302			A	A
5303			B	A
5304			A	A
5305			B	B
5306	2,97	2,45	A	A
5307			B	A
5308			A	A

5309			B	A
5310			A	A
5311			A	A
5312			A	A
5313			A	A
5314	1,59	1,06	A	A
5315			B	B
5316			A	A
5317			B	B
5318			A	A
5319	33,59	14,25	B	B
5320			A	A
5321			A	A
5322			A	A
5323			A	A
5324			A	A
5325				
5326			A	A
5327				
5328			A	A
5329				
5330			A	A

5331	12,82	3,94	B	A
5332			A	A
5333			B	B
5334			A	A
5335	6,50	2,03	B	A
5336			A	A
5337			B	A
5338			A	A
5339			B	A
5340			A	A
5341			A	A
5342			A	A
5343				
5344			A	A
5345			B	A
5346			A	A
5347				
5348			A	A
5349			B	A
5350	2,12	1,48	A	A
5352			A	A
5353			B	A

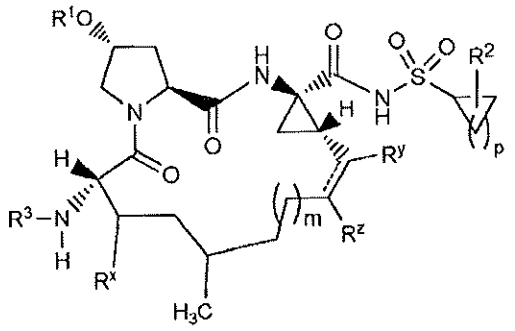
5354			A	A
6001			A	A
6002			B	A
6003	1,33	0,22	A	A
6004			B	A
6005	1,29	0,28	A	A
6006				
6007			A	A
6008			A	A
6009	1,12	0,30	A	A
6010				
6011			A	A
6012				
6013			A	A
6014				
6015	1,19	0,24	A	A
6016			A	A
6017			A	A
6018			A	A
6019				
6020			A	A
6021				

6022			A	A
6023			B	B
6024			A	A
6025				
6026	1,13	0,70	A	A
6027				
6028			A	A
6029			B	B
6030	1,43	0,81	A	A
6031			B	B
6032			A	A
6033	10,71	4,38	B	A
6034			A	A
6035				
6036	0,53	0,38	A	A
6037				
6038			A	A

Sarà evidente ad un esperto nell'arte che la presente descrizione non è limitata ai precedenti esempi illustrativi e che essa può essere realizzata in altre forme specifiche senza allontanarsi dai suoi attributi essenziali. È quindi desiderato che gli esempi siano considerati da tutti i punti di vista come esemplificativi e non restrittivi, facendo riferimento alle rivendicazioni allegate, piuttosto che agli esempi precedenti, e tutte le variazioni che rientrano nel significato delle rivendicazioni sono quindi intese essere comprese ivi.

RIVENDICAZIONI

1. Un composto di formula (I)



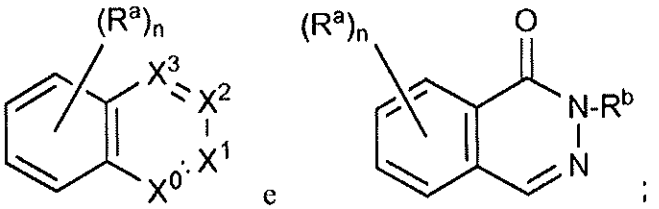
(I),

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

p è 1 o 2;

----- è un legame singolo o doppio;

R^1 viene scelto tra



e ;

in cui R^1 è attaccato al gruppo funzionale molecolare progenitore attraverso qualsiasi atomo di carbonio sostituibile nel gruppo;

m è 0, 1 o 2;

n è 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

X^0 viene scelto tra CH ed N;

X^1 viene scelto tra CH ed N;

X^2 e X^3 vengono scelti indipendentemente tra CH, C(R^a) ed N; a condizione che almeno uno di X^1, X^2, e X^3 sia diverso da N;

ciascun R^a viene scelto indipendentemente tra alchenilossi, alcossi, alcossialcossi, alchile, benzodiossanile, carbossammido, carbossi, carbossialcossi, ciano, cicloalchilalcossi, cicloalchilossi, deuteroalcossi, dialchilammino, alo, aloalchile, aloalcossi, aloalcossicarbonile, idrossi, morfolinile, fenile, piperazinile, pirazolile, e piridinile, pirrolidinile, in cui il morfolinile, il fenile, il piperazinile, il piridinile, ed il pirrolidinile sono facoltativamente sostituiti con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alcossi, alchile, alchilsolfonile, alo, aloalcossi, aloalchile, e morfolinile; ed in cui due gruppi R^a adiacenti, insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccati, possono facoltativamente formare un anello scelto tra diossanile, diossolanile, morfolinile, piranile, e fenile, in cui l'anello è facoltativamente sostituito con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alchile ed alo;

R^b è alchile;

R^x viene scelto tra metile ed etile;

R^y ed R^z vengono scelti indipendentemente tra idrogeno e idrossi; a condizione che quando ----- è un doppio legame, R^y ed R^z siano ciascuno idrogeno;

R^2 viene scelto tra idrogeno, alchile, alo, aloalcossi, aloalchile e idrossialchile; e

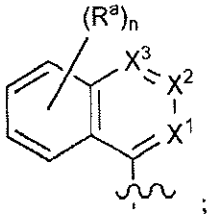
R^3 viene scelto tra idrogeno, alcossialcossicarbonile, alcossicarbonile, alchilamminocarbonile, alchilcarbonile, cicloalchilalcossicarbonile, cicloalchilcarbonile, cicloalchilossicarbonile, deuteroalcossicarbonile, deuteroaloalcossicarbonile, dialchilamminocarbonile, dialchilamminocarbonilcarbonile, aloalcossicarbonile, aloalchilamminocarbonile, aloalchilcarbonile, eterociclilcarbonile, eterociclilossicarbonile, fenilcarbonile, e fenilossicarbonile, in cui la parte cicloalchilica del cicloalchilalcossicarbonile, del cicloalchilcarbonile, e del cicloalchilossicarbonile, la parte eterociclilica dell'eterociclilcarbonile e dell'eterociclilossicarbonile, e la parte fenilica del fenilcarbonile e del fenilossicarbonile, sono facoltativamente sostituite con uno, due o tre gruppi scelti indipendentemente tra alchile, alchilammino, alchilcarbonile, cicloalchile, dialchilammino, alo, aloalcossi, ed aloalchile.

2. Composto della rivendicazione 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui m è 1.

3. Composto della rivendicazione 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui ----- è un doppio legame.

4. Composto della rivendicazione 3, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^x è metile.

5. Composto della rivendicazione 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^1 è



;

in cui X^1 e X^2 sono N;

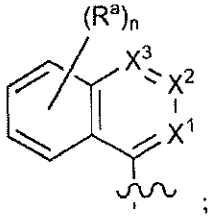
X^3 è $C(R^a)$;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"∿∿"

indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore, o

in cui R^1 è



;

in cui X^1 è N;

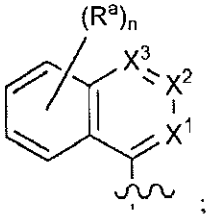
X^2 e X^3 vengono scelti indipendentemente tra CH e $C(R^a)$;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"∿∿"

indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore, o

in cui R^1 è



;

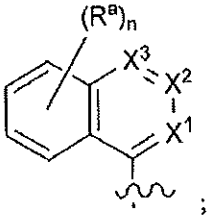
in cui X^1 e X^3 sono N;

X^2 è $C(R^a)$;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"〰" indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore, o

in cui R^1 è



;

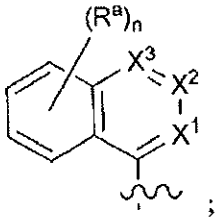
in cui X^1 e X^3 sono N;

X^2 viene scelto tra CH e $C(R^a)$;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"〰" indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore, o

in cui R^1 è



;

in cui X^1 e X^2 vengono scelti indipendentemente tra CH e $C(R^a)$;

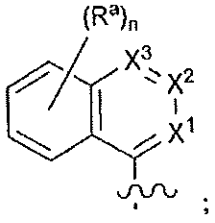
X^3 è N;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"∿∿"

indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore, o

in cui R^1 è



;

in cui X^2 e X^3 sono N;

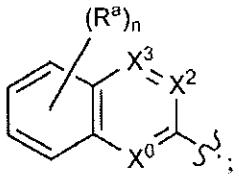
X^2 è CH;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"∿∿"

indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore, o

in cui R^1 è



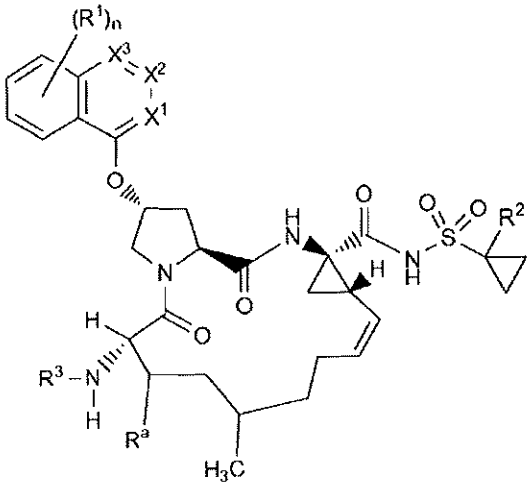
in cui X^0 e X^3 sono N;

X^2 viene scelto tra CH e $C(R^a)$;

n ed R^a sono come definiti nella rivendicazione 1; e

"∿∿" indica il punto di attacco al gruppo funzionale molecolare progenitore.

6. Un composto di formula (II)



(II),

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

n è 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

X^1 viene scelto tra CH ed N;

X^2 e X^3 vengono scelti indipendentemente tra CH, C(R^1) ed N;

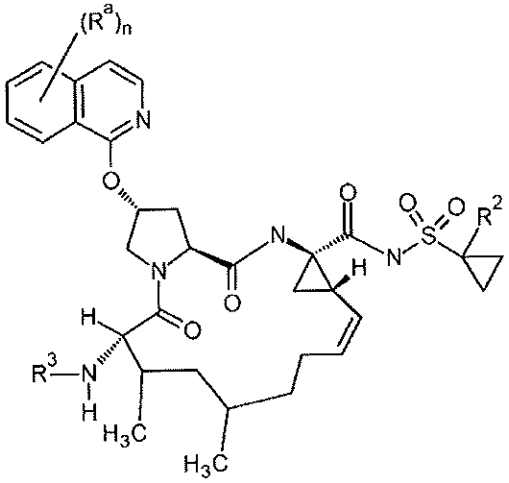
R^a viene scelto tra metile ed etile;

ciascun R^1 viene scelto indipendentemente tra alcossi, alchile, carbossammido, carbossi, ciano, cicloalchilossi, dialchilammino, alo, aloalchile, aloalcossi, fenile, e piridinile, in cui il fenile ed il piridinile sono facoltativamente sostituiti con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alcossi, alchile, alo, aloalcossi, ed aloalchile;

R^2 viene scelto tra idrogeno, alchile, alo, ed aloalchile; e

R^3 viene scelto tra alcossicarbonile, alchilcarbonile, aloalcossicarbonile, aloalchilcarbonile, e fenilcarbonile, in cui il fenile è facoltativamente sostituito con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alchile ed alo.

7. Composto della rivendicazione 1 avente formula (III)



(III),

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

n è 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

ciascun R^a viene scelto indipendentemente tra alcossi, alchile, carbossammido, carbossi, ciano, cicloalchilossi, dialchilammino, alo, aloalchile, aloalcossi, e fenile, in cui il fenile è facoltativamente sostituito con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alcossi, alchile, alo, aloalcossi, ed aloalchile;

R^2 viene scelto tra idrogeno, alchile, alo, ed aloalchile; e

R^3 viene scelto tra alcossicarbonile, alchilcarbonile, aloalcossicarbonile, aloalchilcarbonile, e fenilcarbonile, in cui il fenile è facoltativamente sostituito con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alchile ed alo;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

8. Composto della rivendicazione 1 o 6 scelto tra

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-isopropil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2-metossietil)-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1S,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1S,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-pentil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-metilossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

4-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-4-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

4-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-4-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1-metossi-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1-metossi-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

4-metiltetraidro-2H-piran-4-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

4-metiltetraidro-2H-piran-4-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-isopropiloxetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-isopropiloxetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-metiltetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-metiltetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-ciclopropilossetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-ciclopropiloxetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-metiltetraidrofurano-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-metiltetraidrofurano-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)tetraidrofuran-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)tetraidrofuran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1S,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1S,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1S,SS)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1S,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-propossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2,2-difluoroetossi)isochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-cloro-3-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(etil(metil)ammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

ossetan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(2-metossietossi)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-cloro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-cloro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-cloro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-cloro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-cloro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-4-(trifluorometil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)tetraidro-2H-piran-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(difluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(difluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(difluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS)-2-((4-ciclopropossiisochinolin-1-il)ossi)-12-idrossi-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13S,13aR,14aR,16a)-2-((4-ciclopropossiisochinolin-1-il)ossi)-13-idrossi-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

acido 2-((1-(((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((tert-butossicarbonil)ammino)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-il)ossi)isochinolin-6-il)ossi)acetico;

tert-butil tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-(4-metilpiperazin-1-il)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-cloro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(1-fluorociclopropilsolfonil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-pivalammido-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

isopropil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-cloro-4-isopropossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

isobutil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

ciclopentil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

neopentil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-cloro-4-etossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-cloro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2-fluorobenzammido)-N-(1-fluorociclopropilsolfonil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(ciclopropilmetossi)isochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-cloro-4-(difluorometossi)isochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinazolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinazolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinazolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(1-metilciclopropil)metil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

cicloesil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(1R,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

neopentil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

neopentil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(1-metilciclopropil)metil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(1-metilciclopropil)metil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

neopentil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1-metilciclopropil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

cicloesil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-ciclopropossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-ciclopropossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossi-7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossi-7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-cloro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(ciclopropilmetossi)-7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-fluorociclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1-metilciclopropil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-etilciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-tert-butilfenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-tert-butilfenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-(6-metossipiridin-3-il)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarbossammido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanammido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(difluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(difluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(difluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(difluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-(2-(trifluorometil)benzammido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-6-(2,4-difluorobenzammido)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13a,14aR,16aS,Z)-6-(2,2-difluoroetilammino)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-fluorochinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-idrossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilossi)carbonilossi)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-

diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossi-3-metilchinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossi-3-metilchinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossi-3-metilchinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-ammino-N-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-pivalamido-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-(2,4,6-trifluorobenzammido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-6-(2,4-difluorobenzammido)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarbossammido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(idrossimetil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-clorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-clorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-etilciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-etilciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-cloro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-(chinossalin-2-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-2-(4-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilossi)carbonilossi)isochinolin-1-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-2-(4-(vinilossi)isochinolin-1-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

2,4-difluorofenil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

2-fluorofenil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

fenil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(1-acetilpiperidin-4-carbossammido)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-N-(1-metilciclopropilsolfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-6-(3-fluoroisonicotinammido)-7,9-dimetil-N-(1-metilciclopropilsolfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-6-(1-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-4-carbossammido)-N-(1-metilciclopropilsolfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossichinazolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(8-clorochinazolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-clorociclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(ciclopropilmetossi)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-6-pivalammido-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(ciclopropilmetossi)-7-fluoroisochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2,2-difluoroetilammino)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-6-(3-fluoroisonicotinammido)-N-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-etilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-metossi-4-(6-metossipiridin-3-il)isochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-fluorochinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossi-3-(trifluorometil)chinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-metossichinazolin-4-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-cloro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metossi-3-(trifluorometil)chinossalin-2-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(7-metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(2-cloro-7-metossichinolin-4-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

tert-butil (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(6-metossi-4-morfolinoisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclobutilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclobutilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclobutilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclobutilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(dimetilammino)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-dimetossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(pirrolidin-1-il)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-dimetossichinazolin-4-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7-etil-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(IR,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-cloro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(IR,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(IR,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-metossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-fluorofenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-(pirrolidin-1-il)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-12,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-(pirrolidin-1-il)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(dimetilammino)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossi-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossi-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(dimetilammino)-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-fluoro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-fluoro-4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((5-fluoro-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-3-(4-isopropossifenil)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(4-metossifenil)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((7-metossi-2-(4-metossifenil)chinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,4aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiftalazin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,3aS,4aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

N1-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide;

N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

N1-((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide;

N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-etil-4-osso-3,4-diidroftalazin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,3aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato.;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((4-propossiisochinolin-1-il)ossi)-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13a,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7,9-dimetil-N-(1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)ottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-2-((4-(trideuterometossi)isochinolin-1-il)ossi)ottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)-2-((4-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diossoottadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((5-morfolinoisochinolin-1-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-etossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-6-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)ureido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esacloro-2-metilpropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esacloro-2-metilpropan-2-il((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-isopropossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esacloro-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esacloro-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-((6-propossiisochinolin-1-il)ossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-(fenantridin-6-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-(fenantridin-6-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-(fenantridin-6-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-2-(fenantridin-6-ilossi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-fenilisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-metossi-3-(4-morfolinofenil)isochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-

diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,3aS,4aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-2-((3-(6-isopropossipiridin-3-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro-[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)pentan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-(trifluorometil)pentan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-metilpentan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3-metilpentan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1-metilciclopropil)metil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,2-difluoro-[1,3]diossolo[4,5-f]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trideuterometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsolfonil)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(dimetilammino)benzammido)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-N-((1-metilciclopropil)solfonil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

N1-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide;

N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-dimetil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1,3,3,3-esadeutero-2-(trifluorometil)propan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]esan-3-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(tert-butil)ureido)-N-(ciclopropilsolfonil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbossammide;

N1-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide;

N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-N2,N2-dimetilossalammide;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-9-metil-2-((4-metil-3,4-diidro-2H-[1,4]ossazino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-7-etil-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-isopropossifenil)-4,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

tert-butil ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-diidro-2H-pirano[3,2-c]isochinolin-6-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

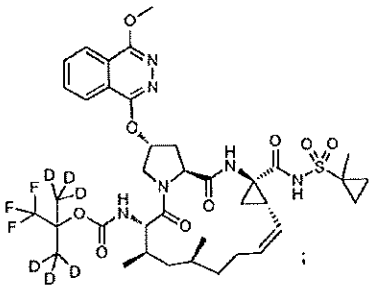
3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

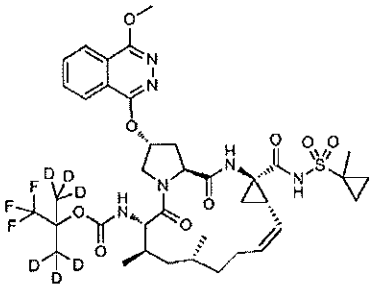
3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato; e

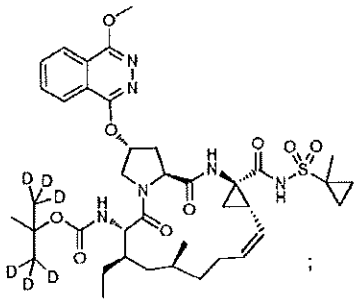
3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((3-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

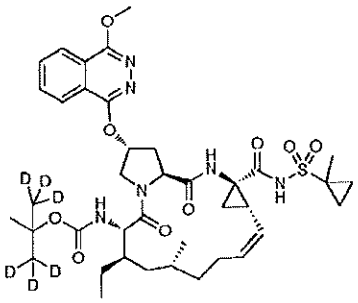
o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

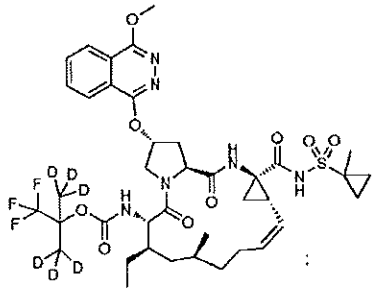
9. Composto della rivendicazione 1 scelto tra

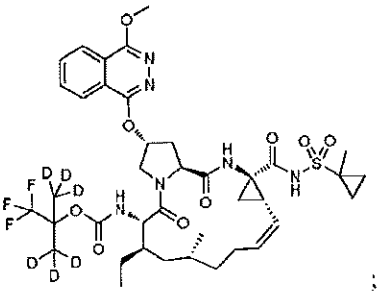

;

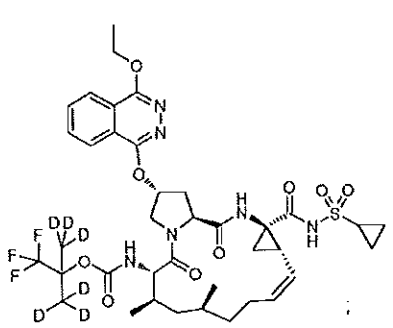

;

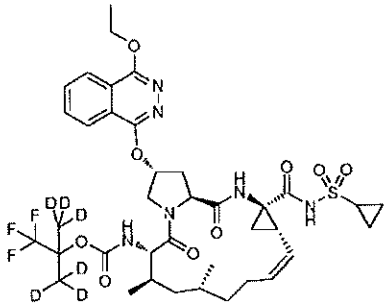

;

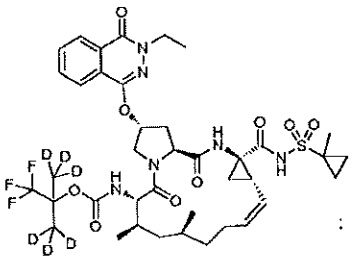

;

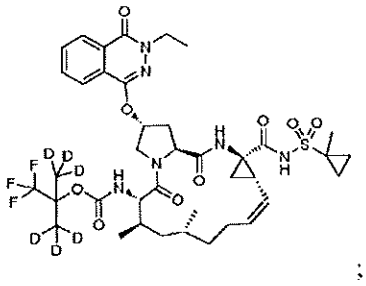

;

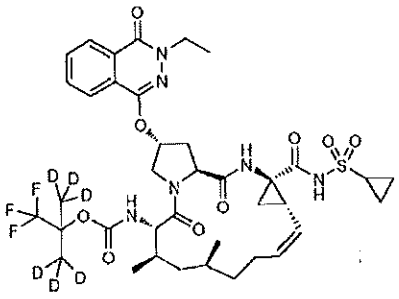

;

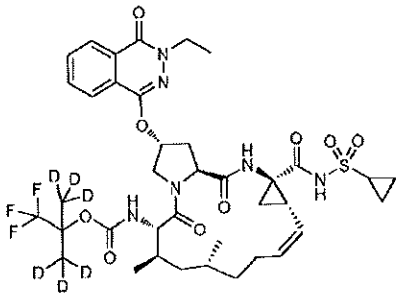

;

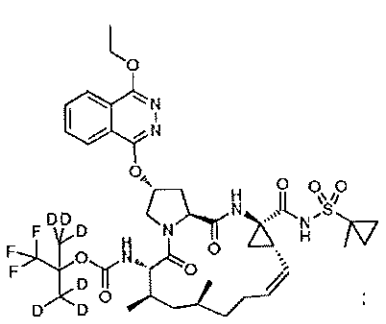

;

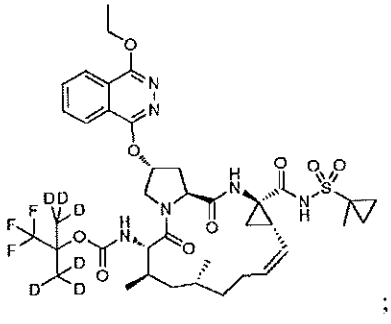

;

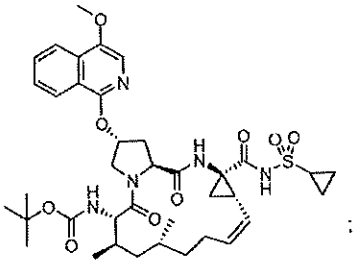

;

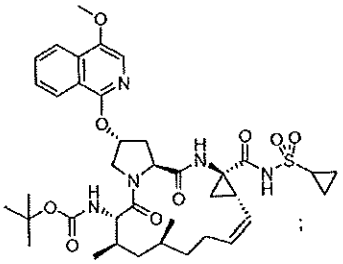

;

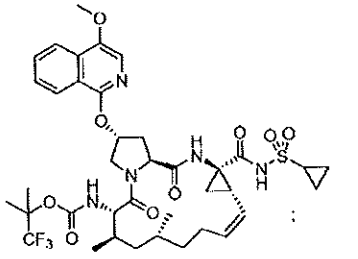

;

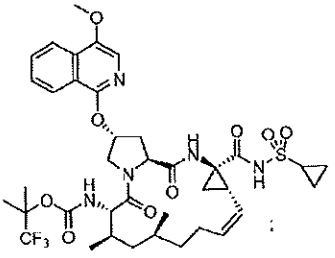


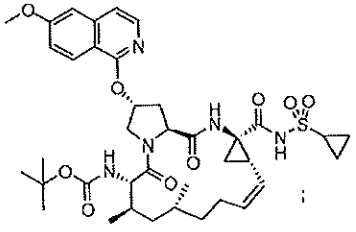


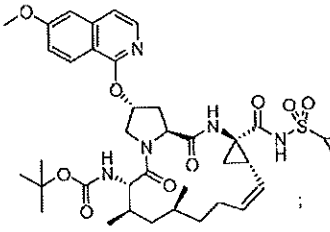


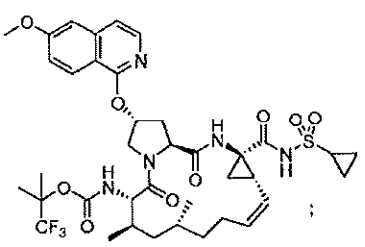


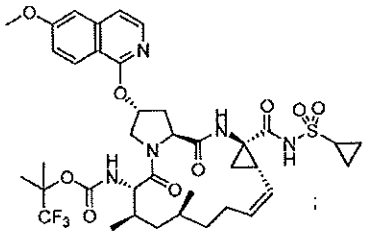


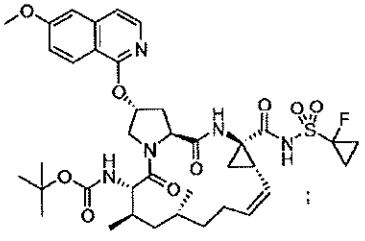


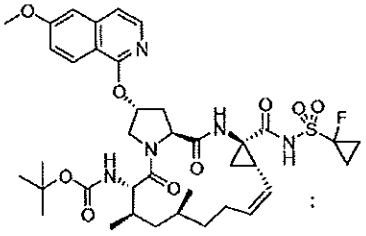


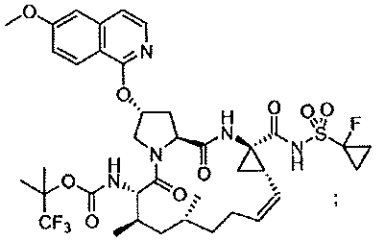


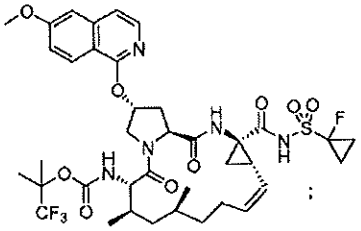

;

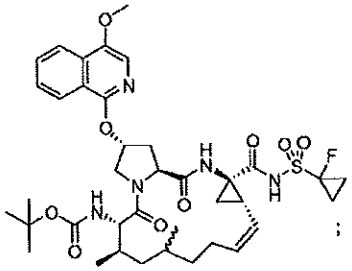

;

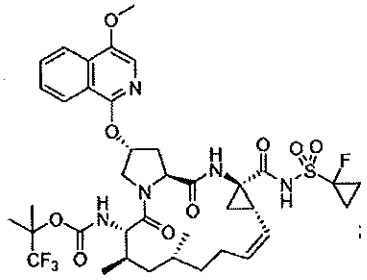

;

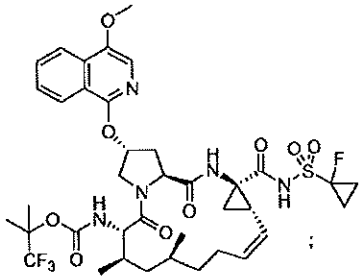

;

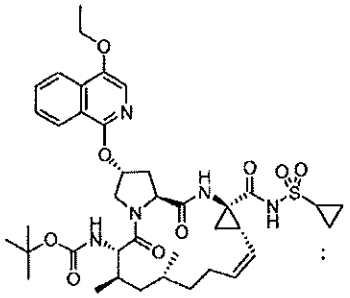

;

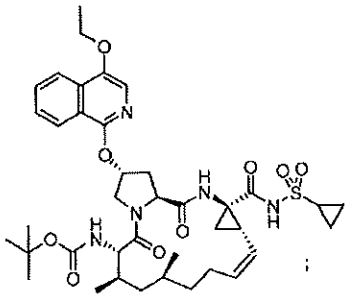

;

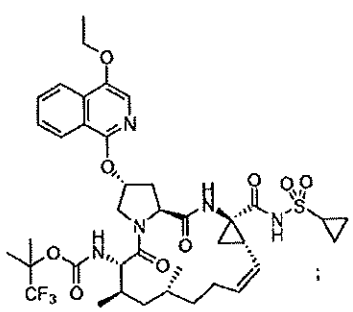

;

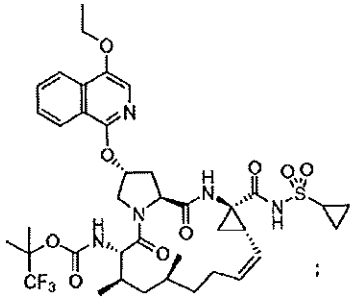

;

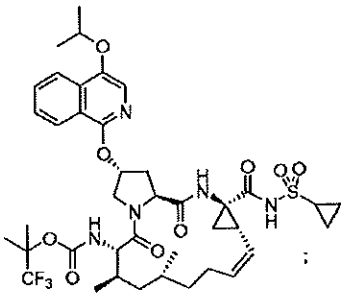

;

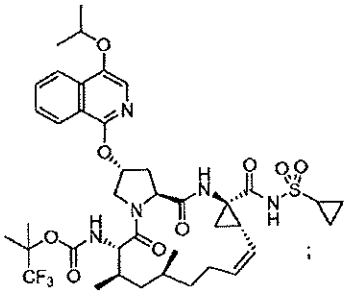

;

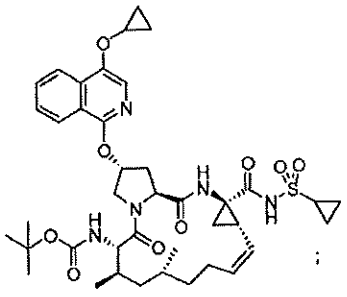

;

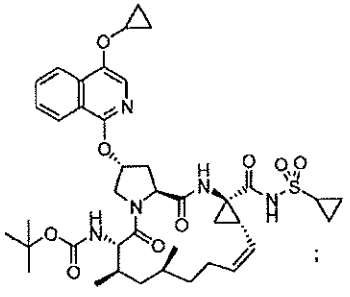

;

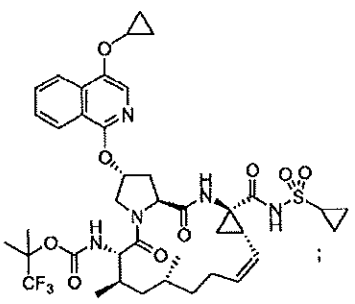

;

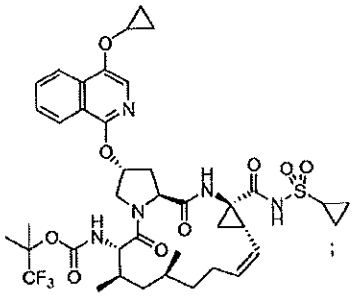

;

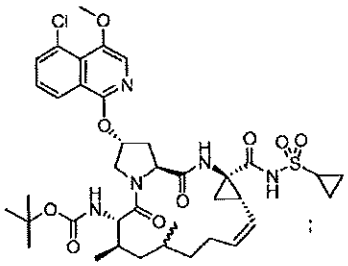

;

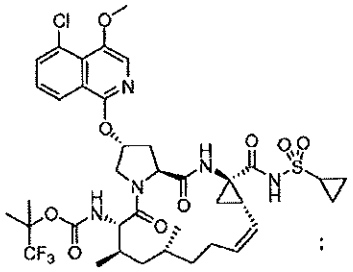

;

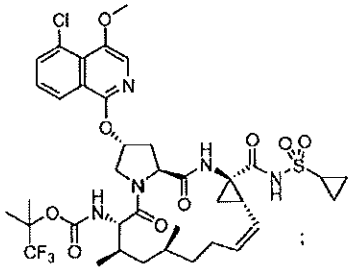

;

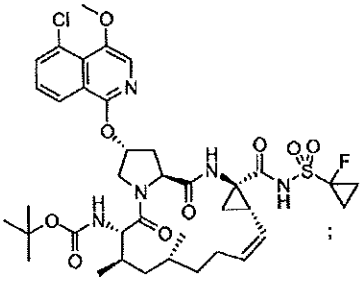

;

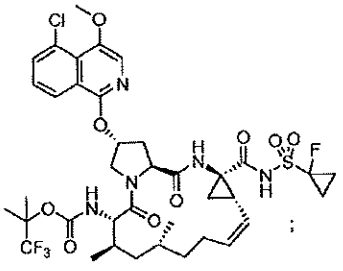

;

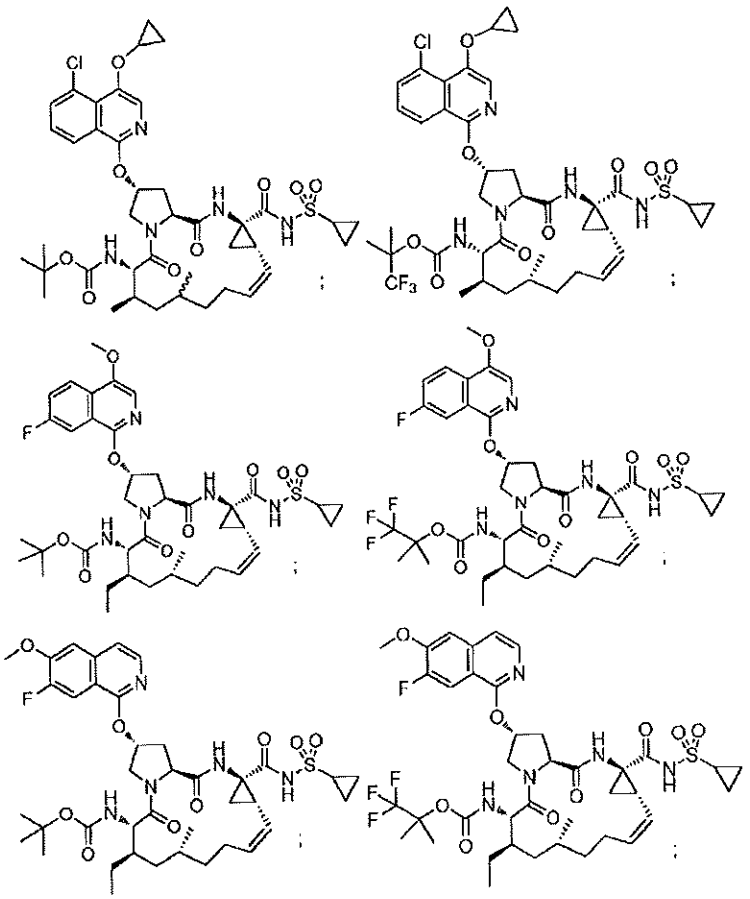

;

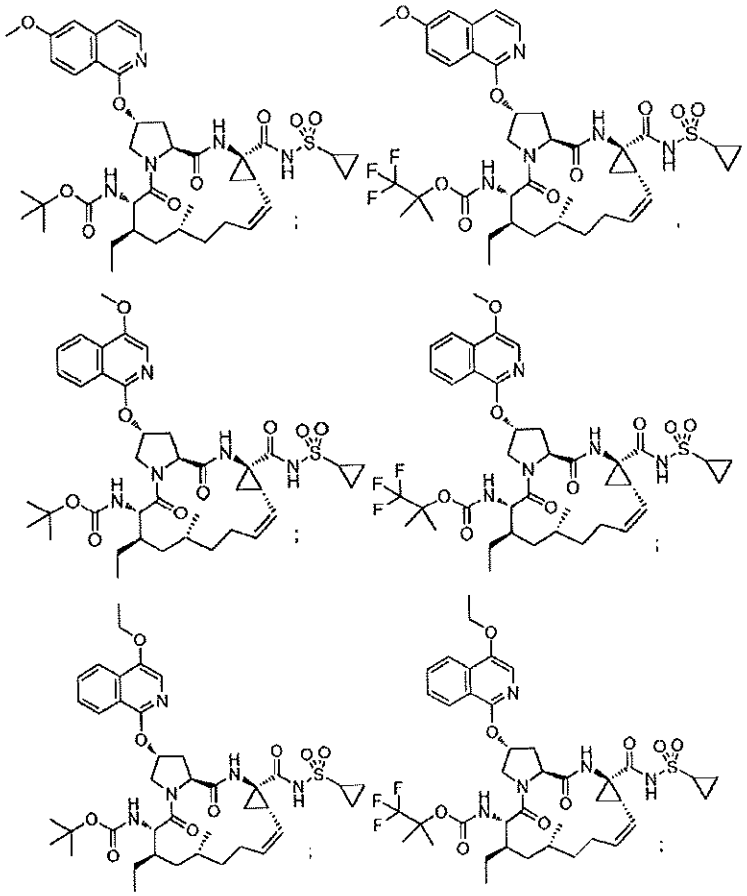

;

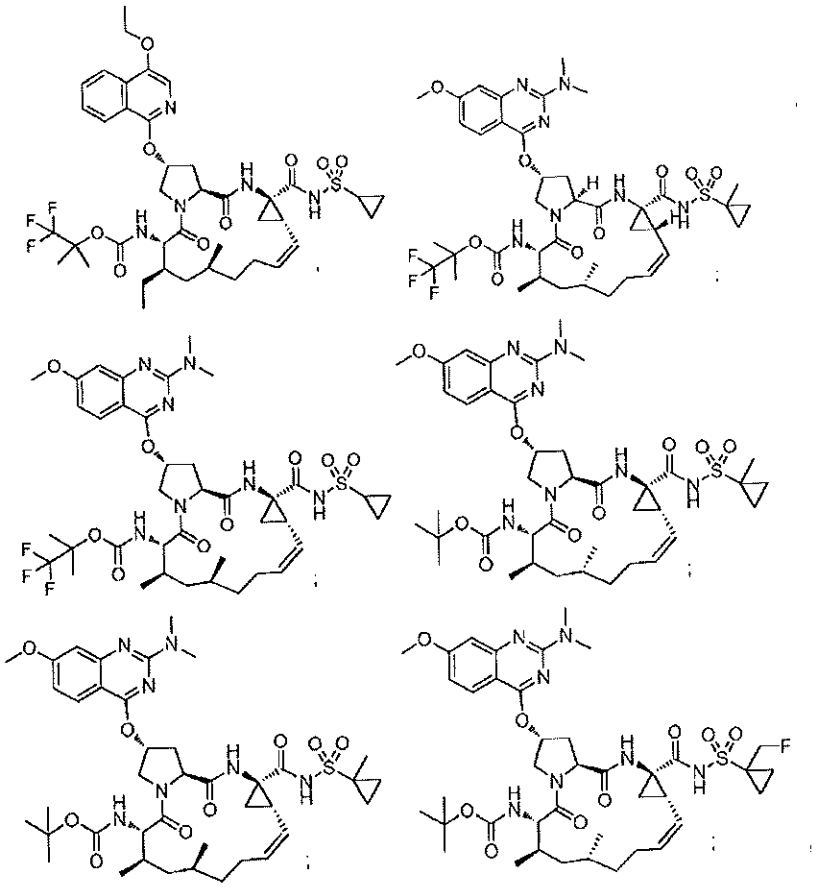

;

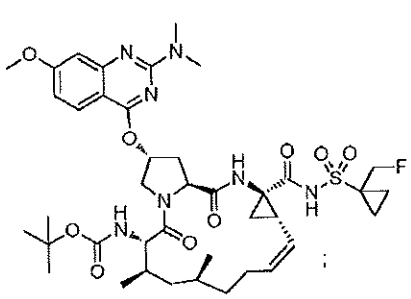

;

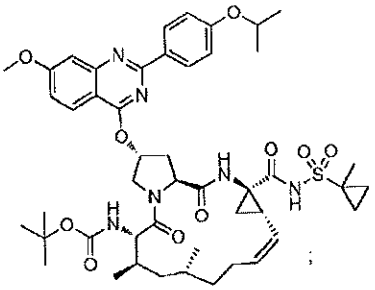

;

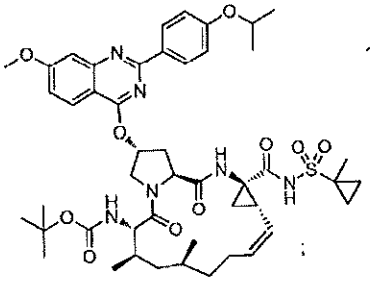


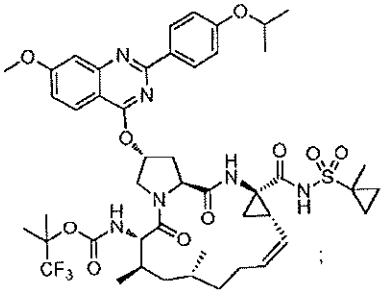


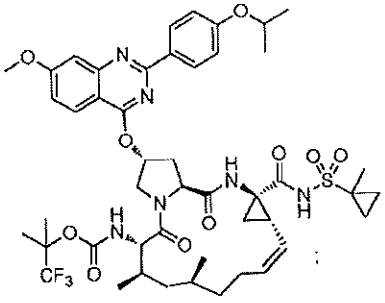


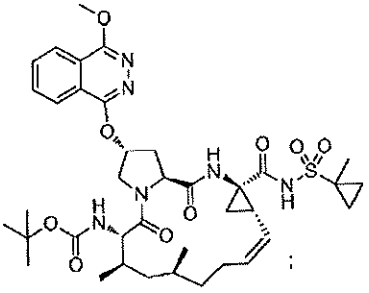


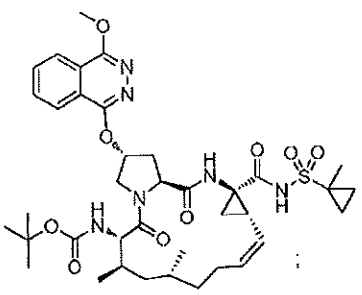


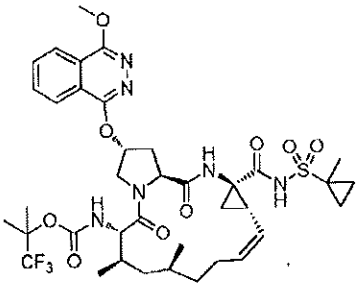


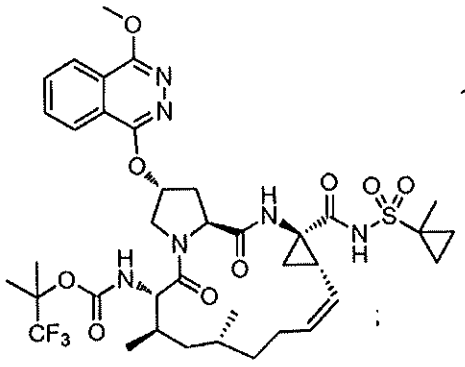


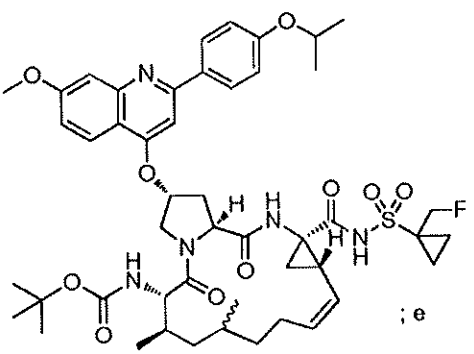


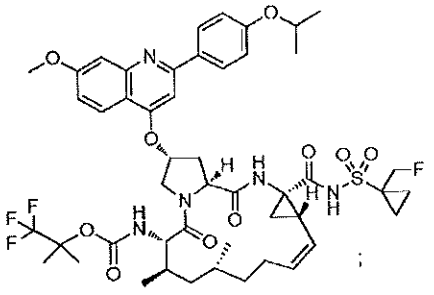



;


;


;


; e


;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

10. Composto della rivendicazione 1 scelto tra:

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7-etil-2-(4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-4-metossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((ciclopropilsolfonil)carbamoil)-2-((3-(5-isopropossipiridin-2-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-2-((6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-fluoro-5-metossiisochinolin-1-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-dimetossiisochinolin-1-il)ossi)-7-etil-9-metil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-metossichinossalin-2-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossin-6-il)-6-metossiisochinolin-1-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-9-metil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(fluorometil)ciclopropilsolfonilcarbamoil)-2-(6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinazolin-4-il)ossi)-7,9-dimetil-14a-(((1-metilciclopropil)solfonil)carbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-etil-2-(7-fluoro-4,6-dimetossiisochinolin-1-ilossi)-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-diidro[1,4]diossino[2,3-f]isochinolin-7-il)ossi)-14a-(((1-(fluorometil)ciclopropil)solfonil)carbamoil)-7,9-dimetil-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)carbammato;

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-etossi-6-metossiisochinolin-1-ilossi)-7-etil-9-metil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato; e

1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il (2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(2-(4-isopropossifenil)-7-metossichinolin-4-ilossi)-7,9-dimetil-14a-(1-metilciclopropilsolfonilcarbamoil)-5,16-diosso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-esadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbammato;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

11. Una composizione comprendente un composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, ed un veicolante farmaceuticamente accettabile.

12. Composizione della rivendicazione 11 comprendente inoltre almeno un ulteriore composto avente attività anti-HCV.

13. Composizione della rivendicazione 12 in cui almeno uno degli ulteriori composti è un interferone o una ribavirina.

14. Composizione della rivendicazione 13 in cui l'interferone viene scelto tra interferone alfa 2B, interferone alfa PEGilato, interferone consenso, interferone alfa 2A, ed interferone tau linfoblastoide.

15. Composizione della rivendicazione 12 in cui almeno uno degli ulteriori composti viene scelto tra interleuchina 2, interleuchina 6, interleuchina 12, imiquimod, ribavirina, un inibitore dell'inosina 5'-monofosfato deidrogenasi, amantadina e rimantadina.

16. Composizione della rivendicazione 12 in cui almeno uno degli ulteriori composti è efficace nell'inibire la funzione di un bersaglio scelto tra metalloproteasi dell'HCV, serin proteasi dell'HCV, polimerasi dell'HCV, elicasi dell'HCV, proteina NS4B dell'HCV, ingresso dell'HCV, assemblaggio dell'HCV, uscita dell'HCV, proteina NS5A dell'HCV, e IMPDH per il trattamento di un'infezione da HCV.

17. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso in un metodo per trattare un'infezione da HCV.

18. Composto per uso secondo la rivendicazione 17 comprendente inoltre la somministrazione di almeno un ulteriore composto avente attività anti-HCV prima, dopo o simultaneamente al composto di formula (I) o ad un suo sale farmaceuticamente accettabile.

19. Composto per uso secondo la rivendicazione 18 in cui l'ulteriore composto è come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni da 13 a 16.

Il sottoscritto dichiara che la presente traduzione è conforme al testo originale.

Dott. Gabriele GISLON (USBM-CPI-024 BM)