



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 360 473**

51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01) **C07D 245/04** (2006.01)

C07K 5/078 (2006.01) **A61K 38/05** (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01) **A61P 31/14** (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **06778071 .8**

96) Fecha de presentación : **28.07.2006**

97) Número de publicación de la solicitud: **1912999**

97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2008**

54) Título: **Inhibidores macrocíclicos del virus de la hepatitis C.**

30) Prioridad: **29.07.2005 EP 05107074**
11.08.2005 EP 05107417
03.02.2006 EP 06101280

45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.06.2011

45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.06.2011

73) Titular/es: **TIBOTEC PHARMACEUTICALS**
Eastgate Village Eastgate Little Island
CO Cork, IE
MEDIVIR AB.

72) Inventor/es:
Raboisson, Pierre Jean-Marie Bernard;
De Kock, Herman Augustinus;
Hu, Lili;
Vendeville, Sandrine Marie Helene;
Tahri, Abdellah;
Surleraux, Dominique Louis Nestor Ghislain;
Simmen, Kenneth Alan;
Nilsson, Karl Magnus;
Samuelsson, Bengt Bertil;
Rosenquist, Åsa Annica Kristina;
Ivanov, Vladimir;
Pelcman, Michael;
Belfrage, Anna Karin Gertrud L. y
Johansson, Per-Ola Mikael

74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores macrocíclicos del virus de la hepatitis c

La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibidora sobre la replicación del virus de la hepatitis C (HCV). La misma concierne adicionalmente a composiciones que comprenden estos compuestos como ingredientes activos así como procesos para la preparación de estos compuestos y composiciones.

El virus de la hepatitis C es la causa principal de enfermedad hepática crónica en todo el mundo y se ha convertido en un foco de investigación médica considerable. El HCV es un miembro de la familia de virus *Flaviviridae* en el género *hepacivirus*, y está estrechamente relacionado con el género *flavivirus*, que incluye cierto número de virus implicados en enfermedades humanas, tales como virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla, y con la familia de pestivirus animales, que incluye el virus de la diarrea viral de los bovinos (BVDV). El HCV es un virus de RNA monocatenario de sentido positivo, con un genoma de alrededor de 9600 bases. El genoma comprende regiones no traducidas 5' y 3' que adoptan estructuras de RNA secundarias, y un marco de lectura abierta central que codifica una sola poliproteína de alrededor de 3010-3030 aminoácidos. La poliproteína codifica 10 productos génicos que se generan a partir de la poliproteína precursora por una serie orquestada de escisiones endoproteolíticas co- y post-traduccionales medidas por proteasas tanto del hospedador como virales. Las proteínas estructurales virales incluyen la proteína de la nucleocápsida central, y dos glicoproteínas E1 y E2 de la envoltura. Las proteínas no estructurales (NS) codifican ciertas funciones enzimáticas virales esenciales (helicasa, polimerasa, proteasa), así como proteínas de función desconocida. La replicación del genoma viral está mediada por una RNA-polimerasa dependiente de RNA, codificada por una proteína no estructural 5b (NS5B). Además de la función de polimerasa, se ha demostrado que las funciones de helicasa viral y proteasa, codificadas ambas en la proteína NS3 bifuncional, son esenciales para la replicación del RNA de HCV. Además de la serina-proteasa NS3, el HCV codifica también una metaloproteína en la región NS2.

Después de la infección aguda inicial, una mayoría de individuos infectados desarrollan hepatitis crónica dado que el HCV se replica preferentemente en los hepatocitos pero no es directamente citopático. En particular, la falta de una respuesta enérgica de los linfocitos T y la alta propensión del virus a mutar parecen promover una tasa elevada de infección crónica. La hepatitis crónica puede progresar a fibrosis hepática que conduce a su vez a cirrosis, enfermedad hepática de etapa final, y HCC (carcinoma hepatocelular), convirtiéndola en la causa líder de los trasplantes de hígado.

Existen 6 genotipos principales de HCV y más de 50 subtipos, que están distribuidos geográficamente de modo diferente. El HCV tipo 1 es el genotipo predominante en Europa y en los Estados Unidos. La extensiva heterogeneidad genética del HCV tiene implicaciones

diagnósticas y clínicas importantes, explicando quizás las dificultades en el desarrollo de vacunas y la falta de respuesta a la terapia.

5 La transmisión del HCV puede ocurrir por contacto con sangre o productos de sangre contaminados, por ejemplo después de transfusiones de sangre o uso de fármacos intraveno-
5 nos. La introducción de tests de diagnóstico utilizados en la selección de sangre ha con-
ducido a una tendencia decreciente en la incidencia del HCV post-transfusión. Sin embargo,
dada la lenta progresión a la enfermedad hepática de etapa final, las infecciones existentes
continuarán presentando una carga médica y económica importante durante décadas.

10 Las terapias actuales del HCV están basadas en interferón alfa (IFN- α) (pegilado) en
combinación con ribavirina. Esta terapia de combinación proporciona una respuesta viroló-
gica sostenida en más del 40% de los pacientes infectados por los virus del genotipo 1 y
aproximadamente 80% de los infectados por los genotipos 2 y 3. Además de la eficacia
limitada sobre el HCV tipo 1, esta terapia de combinación tiene efectos secundarios impor-
15 tantes y es deficientemente tolerada en muchos pacientes. Los efectos secundarios princi-
pales incluyen síntomas parecidos a la gripe, anormalidades hematológicas, y síntomas
neuropsiquiátricos. Por tanto existe necesidad de tratamientos más eficaces, cómodos y
mejor tolerados.

20 Recientemente, dos inhibidores peptidomiméticos de la proteasa del HCV han ganado
atención como candidatos clínicos, a saber BILN-2061 descrito en WO 00/59929 y VX-950
descrito en WO 03/87092. Cierta número de inhibidores similares de la proteasa del HCV
han sido descritos también en la bibliografía académica y de patentes. Se ha puesto de
manifiesto que la administración sostenida de BILN-2061 o VX-950 selecciona mutantes de
HCV que son resistentes al fármaco respectivo, denominados mutantes de escape de
25 fármaco. Estos mutantes de escape de fármaco tienen mutaciones características en el
genoma de la proteasa del HCV, particularmente D168V, D168A y/o A156S. De acuerdo
con ello, se requieren fármacos adicionales con patrones de resistencia diferentes para pro-
porcionar opciones de tratamiento a los pacientes que fallan, y es probable que la terapia de
combinación con fármacos múltiples sea la norma en el futuro, incluso para tratamiento de
primera línea.

30 La experiencia con los fármacos del HIV, y en particular los inhibidores de la proteasa
de HIV, ha puesto de manifiesto ulteriormente que la farmacocinética subóptima y los régi-
menes de dosificación complejos dan rápidamente como resultado fallos de acatamiento
involuntarios. Esto significa a su vez que la concentración valle de 24 horas (concentración
mínima en plasma) para los fármacos respectivos en un régimen de HIV cae frecuentemen-
35 te por debajo del umbral CI_{90} o DE_{90} durante largas partes del día. Se considera que un nivel
valle de 24 horas de al menos la CI_{50} , y más realísticamente, la CI_{90} o DE_{90} , es esencial para
ralentizar el desarrollo de mutantes de escape de fármaco.

La consecución de la farmacocinética necesaria y el metabolismo de los fármacos para permitir tales niveles valle constituyen un reto difícil para el diseño de fármacos. La naturaleza peptidomimética fuerte de los inhibidores de la proteasa del HCV de la técnica anterior, con enlaces peptídicos múltiples, plantea dificultades farmacocinéticas para regímenes de dosificación eficaces.

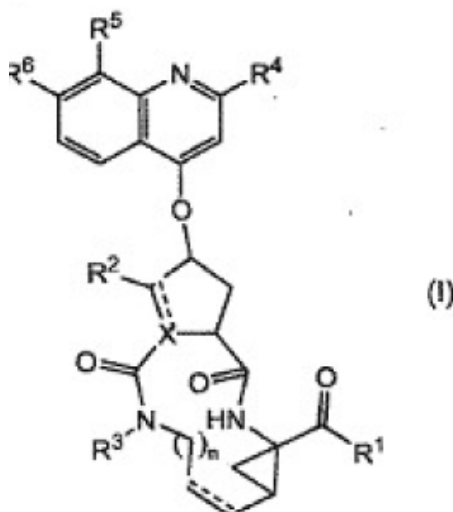
Existe necesidad de inhibidores de HCV que puedan contrarrestar las desventajas de la terapia actual de HCV tales como efectos secundarios, eficacia limitada, la emergencia de resistencia, y los fallos de cumplimiento.

La presente invención concierne a inhibidores del HCV que son superiores en una o más de las propiedades afines farmacológicas siguientes, a saber potencia, citotoxicidad reducida, farmacocinética mejorada, perfil mejorado de resistencia, dosificación aceptable y carga de píldoras.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención tienen peso molecular relativamente bajo y son fáciles de sintetizar, partiendo de materias primas que están disponibles comercialmente o están fácilmente disponibles por procedimientos de síntesis conocidos en la técnica.

WO 05/010029 describe inhibidores de la serina-proteasa aza-peptídica macrocíclica de la hepatitis C, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos arriba mencionados para administración a un individuo que sufre infección por HCV, y métodos de tratamiento de una infección por HCV en un individuo por administración de una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos.

La presente invención concierne a inhibidores de la replicación del HCV, que pueden representarse por la fórmula (I):



y los *N*-óxidos, sales, y estereoisómeros de los mismos, en donde cada línea de trazos (representada por - - - -) representa un enlace doble opcional;

- X** es N, CH y donde X lleva un enlace doble, es C;
- R¹** es -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;
- R²** es hidrógeno, y donde **X** es C o CH, **R²** puede ser también C₁₋₆alquilo;
- R³** es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo;
- 5 **R⁴** es arilo o Het;
- n** es 3, 4, 5, ó 6;
- R⁵** representa halo, C₁₋₆alquilo, hidroxí, C₁₋₆alcoxi, polihaloC₁₋₆alquilo, fenilo, o Het;
- R⁶** representa C₁₋₆alcoxi, mono- o diC₁₋₆alquilamino;
- R⁷** es hidrógeno; arilo; Het; C₃₋₇cicloalquilo sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo; o
- 10 C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o con Het;
- R⁸** es arilo; Het; C₃₋₇cicloalquilo sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo; o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o con Het;
- arilo** como grupo o parte de un grupo es fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxí, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi,
- 15 C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o di-C₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₃₋₇cicloalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquilcarbonilpiperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C₁₋₆alquilo;
- 20 **Het** como grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico condensado opcionalmente con un anillo de benceno; estando Het sustituido opcionalmente como un todo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, hidroxí,
- 25 nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o di-C₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₃₋₇cicloalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquilcarbonilpiperazinilo y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C₁₋₆alquilo.
- 30

La invención se refiere adicionalmente a métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, sus compuestos intermedios,

35 y el uso de los compuestos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se*, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, para uso como medicamento. La invención se refiere adicionalmente a com-

posiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo y una cantidad anti-viralmente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se especifica en esta memoria. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos arriba mencionados con otros agentes anti-HCV. La invención se refiere adicionalmente a las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente para administración a un individuo que sufre infección de HCV.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I), o un *N*-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o formas estereoquímicamente isómeras del mismo, para la fabricación de un medicamento para inhibición de la replicación del HCV. O bien, la invención se refiere a un método de inhibición de la replicación del HCV en un animal de sangre caliente, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un *N*-óxido, sale de adición, o forma estereoquímicamente isómera del mismo.

Como se utilizan en lo que antecede y más adelante en esta memoria, se aplican las definiciones siguientes a no ser que se indique otra cosa.

El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "polihaloC₁₋₆alquilo" como grupo o parte de un grupo, v.g. en polihaloC₁₋₆alcoxi, se define como C₁₋₆alquilo mono- o polihalosustituido, en particular C₁₋₆alquilo sustituido con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más átomos de halógeno, tales como metilo o etilo con uno o más átomos fluoro, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo. Se incluyen también grupos perfluoroC₁₋₆alquilo, que son grupos C₁₋₆alquilo en los cuales todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor, v.g. pentafluoroetilo. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloC₁₋₆alquilo, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

Como se utiliza en esta memoria, "C₁₋₄alquilo" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como por ejemplo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo; "C₁₋₆alquilo" abarca radicales C₁₋₄alquilo y los monómeros superiores de los mismos que tienen 5 ó 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 3-metil-2-pentilo, y análogos. De interés entre C₁₋₆alquilo es C₁₋₄alquilo.

El término "C₂₋₆alqueno" como grupo o parte de un grupo define los radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces saturados carbono-carbono y al menos un enlace doble, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y análogos. De interés entre C₂₋₆alqueno es C₂₋₄alqueno.

El término "C₂₋₆alquinilo" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces saturados carbono-carbono y al menos un enlace triple, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y análogos. De interés entre C₂₋₆alquinilo es C₂₋₄alquinilo.

C₃₋₇cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

C₁₋₆alcanodiílo define radicales hidrocarbonados saturados bivalentes de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodiílo, 1,4-butanodiílo, 1,2-propanodiílo, 2,3-butanodiílo, 1,5-pentanodiílo, 1,6-hexanodiílo y análogos. De interés entre C₁₋₆alcanodiílo es C₁₋₄alcanodiílo.

C₁₋₆alcoxi significa C₁₋₆alquiloxi en donde C₁₋₆alquilo es como se ha definido arriba.

Como se utiliza anteriormente en esta memoria, el término (=O) u oxo forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre. Siempre que se sustituye un anillo o un sistema de anillos con un grupo oxo, el átomo de carbono al cual está unido el grupo oxo es un carbono saturado.

El radical Het es un heterociclo como se especifica en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. Preferidos entre los radicales Het son aquéllos que son monocíclicos.

Ejemplos de Het comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazinolilo, isotiazinolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (con inclusión de 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, y análogos. De interés entre los radicales Het son aquéllos que no son saturados, en particular aquéllos que tienen un carácter aromático. De interés adicional son los radicales Het que tienen uno o dos nitrógenos.

Cada uno de los radicales Het mencionados en este párrafo y en el párrafo siguiente puede estar sustituido opcionalmente con el número y clase de sustituyentes mencionados en las definiciones de los componentes de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I). Algunos de los radicales Het mencionados en este párrafo y en el siguiente pueden estar sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes hidroxí. Tales anillos sustituidos con hidroxí pueden existir como sus formas tautómeras que llevan grupos ceto. Por ejemplo, un resto 3-hidroxipiridazina puede presentarse en su forma tautómera 2H-piridazin-3-ona. En los casos en que Het es piperazinilo, el mismo está sustituido preferiblemente en su posición 4 por un sustituyente enlazado al nitrógeno de la posición 4 con un átomo de carbono, v.g. 4-C₁₋₆alquilo, 4-polihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₃₋₇cicloalquilo.

Radicales Het interesantes comprenden, por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (con inclusión de 1,2,3-tiazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazolilo, triazinilo, o cualquiera de tales heterociclos condensados con un anillo de benceno, tales como indolilo, indazolilo (en particular 1H-indazolilo), indolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo (en particular 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo), isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo (en particular 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo), quinazolinilo, ftalazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofuranilo, y benzotienilo.

Los radicales Het pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, y piperazinilo sustituido en posición 4 están enlazados preferiblemente por su átomo de nitrógeno (es decir 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinilo, y 1-piperazinilo sustituido en posición 4).

Debe indicarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden encontrarse en cualquier punto en dicho resto con tal que el mismo sea químicamente estable.

Los radicales utilizados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles a no ser que se indique otra cosa. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando cualquier variable existe más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Siempre que se utilice más adelante en esta memoria, el término "compuestos de fórmula (I)", o "los presentes compuestos" o términos similares, debe entenderse que incluye los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales de adición, y formas estereoquímicamente isómeras. Una realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, así como las sales y las posibles formas estereoisómeras de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros de quiralidad y existe como formas estereoquímicamente isómeras. El término "formas estereoquímicamente isómeras" tal como se utiliza en esta memoria define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I).

Con referencia a los casos en que se utiliza (*R*) o (*S*) para designar la configuración absoluta de un átomo quiral dentro de un sustituyente, la designación se realiza teniendo en consideración el compuesto como un todo y no el sustituyente aisladamente considerado.

A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, que

puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezclados unos con otros deben considerarse abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisómeramente puras de los compuestos y compuestos intermedios como se mencionan en esta memoria se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, el término "estereoisómeramente puro" concierne a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso de estereoisómero de al menos 80% (es decir como mínimo 90% de un isómero y como máximo 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso de estereoisómero de 100% (es decir 100% de un isómero y nada del otro u otros), de modo más particular, compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso de estereoisómero de 90% hasta 100%, de modo aún más particular que tienen un exceso de estereoisómero de 94% hasta 100% y de modo más particular que tienen un exceso de estereoisómero de 97% hasta 100%. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben entenderse de manera similar, pero haciendo relación entonces al exceso enantiomérico, y el exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisómeramente puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención pueden obtenerse por aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse unos de otros por la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por separado por métodos convencionales. Métodos de separación física apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, v.g. cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I) sus *N*-óxidos, sales, solvatos, y los compuestos intermedios utilizados en la preparación de los mismos, la configuración estereoquímica absoluta no se determinó experimentalmente. Una persona experta en la técnica

puede determinar la configuración absoluta de tales compuestos utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

5 Debe considerarse también que la presente invención incluye todos los isótopos de los átomos que existen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

10 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las cuales el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar aplicación también, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

15 Debe entenderse que las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en esta memoria comprenden las formas de sal de adición de ácido y base terapéuticamente activas y no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con dicho ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como
20 hidrácidos halogenados, v.g. ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácidos análogos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, cicláamico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos análogos.

25 Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

30 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido pueden convertirse también en sus formas de sal de adición no tóxicas de metales o aminas por tratamiento con bases apropiadas orgánicas e inorgánicas. Formas de sales apropiadas con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, v.g. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogos, sales con bases orgánicas, v.g., las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos.

35 El término sal de adición, como se utiliza anteriormente en esta memoria, comprende también los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos. Dichos solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y análogos.

El término "amina cuaternaria", como se utiliza anteriormente en esta memoria define las sales de amonio cuaternario que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, v.g. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Pueden utilizarse también otras sustancias reaccionantes con grupos lábiles satisfactorios, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente.

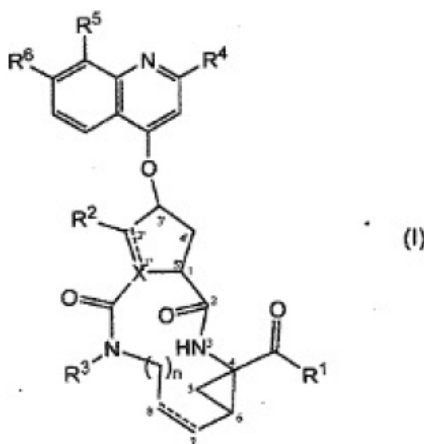
Contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede introducirse utilizando resinas cambiadoras de iones.

Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) en los cuales uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados para formar el denominado *N*-óxido.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de fijación de metales, de formación de quelatos o de formación de complejos y pueden existir por tanto como complejos metálicos o quelatos metálicos. Tales derivados metalados de los compuestos de fórmula (I) deben entenderse incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera. Dichas formas, aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, deben considerarse incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Como se ha mencionado arriba, los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros asimétricos. Con objeto de hacer referencia más eficientemente a cada uno de estos centros asimétricos, se utilizará el sistema de numeración que se indica en la fórmula estructural siguiente:

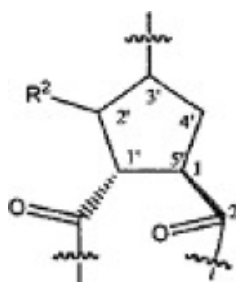


Existen centros asimétricos en las posiciones 1, 4 y 6 del macrociclo, así como en el átomo de carbono 3' en el anillo de 5 miembros, el átomo de carbono 2' cuando el sustituo-

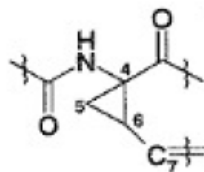
yente R^2 es C_{1-6} alquilo, y en el átomo de carbono 1' cuando X es CH. Cada uno de estos centros asimétricos puede encontrarse en su configuración R o S.

La estereoquímica de la posición 1 corresponde preferiblemente a la de una configuración de L-aminoácido, es decir la de L-prolina.

- 5 Cuando X es CH, los dos grupos carbonilo sustituidos en las posiciones 1' y 5' del anillo ciclopentano se encuentran preferiblemente en una configuración trans. El sustituyente carbonilo en la posición 5' se encuentra preferiblemente en dicha configuración, que corresponde a una configuración de L-prolina. Los grupos carbonilo sustituidos en las posiciones 1' y 5' se encuentran preferiblemente tal como se representa a continuación en la estructura de la fórmula siguiente:
- 10



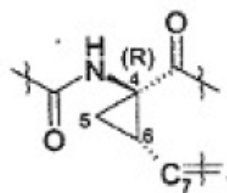
Los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo ciclopropilo como se representa en el fragmento estructural siguiente:



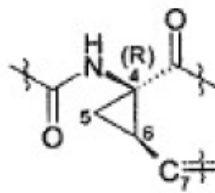
- 15 en donde C_7 representa el carbono en la posición 7 y los carbonos en las posiciones 4 y 6 son átomos de carbono asimétricos del anillo de ciclopropano.

- A pesar de otros posibles centros asimétricos en otros segmentos de los compuestos de fórmula (I), la presencia de estos dos centros asimétricos significa que los compuestos pueden existir como mezclas de diastereoisómeros, tales como los diastereómeros de compuestos de fórmula (I) en la cual el carbono en la posición 7 está configurado,
- 20

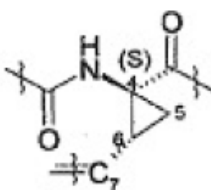
sea syn con respecto a carbonilo o syn con respecto a la amida como se muestra a continuación:



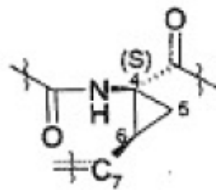
C7 syn respecto a carbonilo



C7 syn respecto a amida



C7 syn respecto a carbonilo



C7 syn respecto a amida

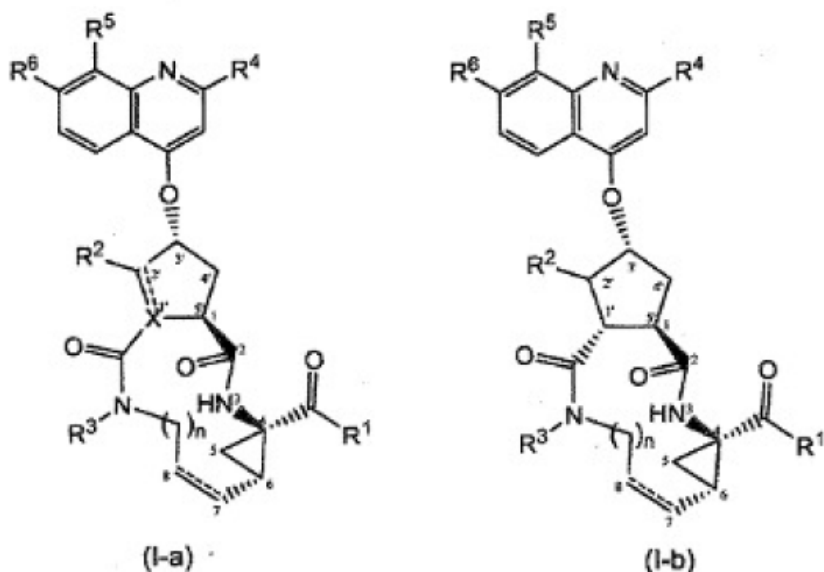
5

Una realización concierne a compuestos de fórmula (I) en los cuales el carbono de la posición 7 está configurado syn respecto a carbonilo. Otra realización concierne compuestos de fórmula (I) en la cual la configuración en el átomo de carbono de la posición 4 es R. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) son aquellos en los cuales el carbono de la posición 7 tiene la configuración syn respecto a carbonilo y en los cuales la configuración en el carbono de la posición 4 es R.

10

Los compuestos de fórmula (I) pueden incluir asimismo un residuo prolina (cuando X es N) o un residuo ciclopentilo o ciclopentenilo (cuando X es CH o C). Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los cuales el sustituyente en la posición 1 (o 5') y el sustituyente en la posición 3' están en configuración trans. De particular interés son los compuestos de fórmula (I) en los cuales la posición 1 tiene la configuración que corresponde a L-prolina y el sustituyente en la posición 3' está en una configuración trans con respecto a la posición 1. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) tienen la estereoquímica que se indica a continuación en las estructuras de las fórmulas (I-a) y (I-b):

15



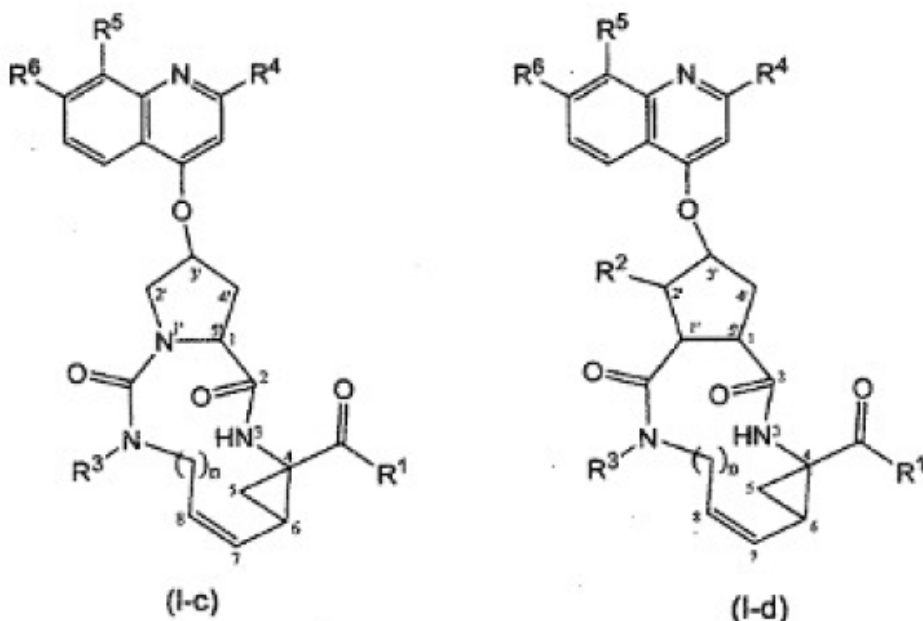
Una realización de la presente invención concierne a compuestos de fórmula (I) o de la fórmula (I-a) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en donde se aplican una o más de las condiciones siguientes:

- (a) R² es hidrógeno;
- (b) X es nitrógeno;
- (c) está presente un enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8.

Una realización de la presente invención concierne a compuestos de fórmula (I) o de fórmulas (I-a), (I-b), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en la cual se aplican una o más de las condiciones siguientes:

- (a) R² es hidrógeno;
- (b) X es CH;
- (c) está presente un enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8.

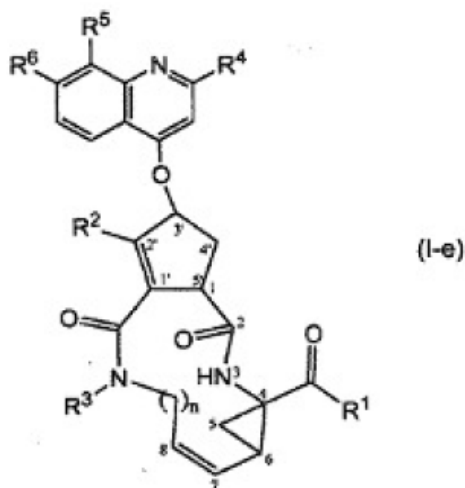
Subgrupos particulares de compuestos de fórmula (I) son los representados por las fórmulas estructurales siguientes:



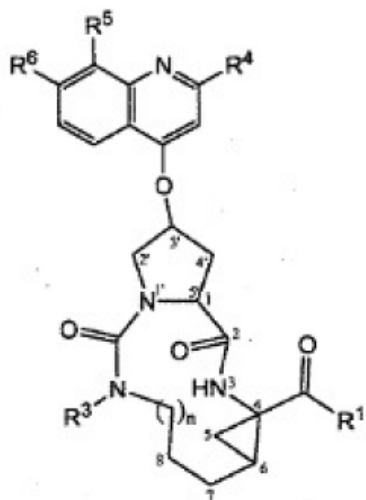
Entre los compuestos de fórmula (I-c) y (I-d), presentan particular interés aquéllos que tienen la configuración estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (I-a) y (I-b), respectivamente.

El enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8 en los compuestos de fórmula (I), o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), puede encontrarse en una configuración *cis* o *trans*. Preferiblemente, el enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8 está en configuración *cis*, como se representa en las fórmulas (I-c) y (I-d).

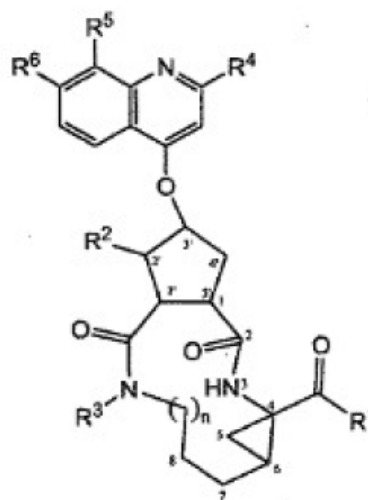
Un enlace doble entre los átomos de carbono 1' y 2' puede estar presente en los compuestos de fórmula (I), o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), como se representa en la fórmula (I-e) siguiente:



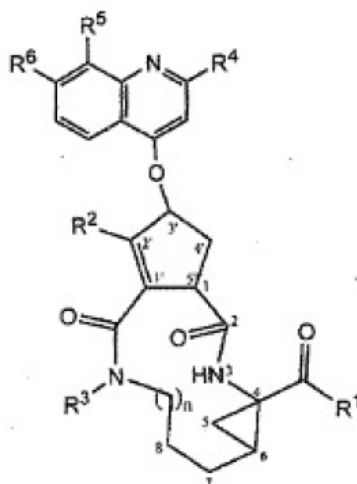
Otro subgrupo particular adicional de compuestos de fórmula (I) son los representados por las fórmulas estructurales siguientes:



(I-f)



(I-g)



(I-h)

5

Entre los compuestos de fórmulas (I-f), (I-g) o (I-h), presentan particular interés aquellos que tienen la configuración estereoquímica de los compuestos de fórmulas (I-a) y (I-b).

En (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), y (I-h), en caso aplicable, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria.

10

Debe entenderse que los subgrupos arriba definidos de compuestos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), así como cualesquiera otros subgrupos definidos en esta memoria, se considerará que comprenden también cualesquiera sales de adición y formas estereoquímicamente isómeras de tales compuestos.

Cuando n es 2, el resto -CH₂- delimitado por "n" corresponde a etanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 3, el resto -CH₂- delimitado por "n" corresponde a propanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 4, el resto -CH₂- delimitado por "n" corresponde a butanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 5, el resto -CH₂- delimitado por "n" corresponde a pentanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 6, el resto -CH₂- delimitado por "n" corresponde a hexanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los cuales n es 4 ó 5.

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los cuales

(a) R¹ es -OR², en particular en donde R⁷ es C₁₋₆alquilo, tal como metilo, etilo, o *terc*-butilo (o t-butilo) y muy preferiblemente en los que R⁷ es hidrógeno;

(b) R¹ es -NHS(=O)₂R⁸, en particular en los que R⁸ es C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, o arilo, v.g. en donde R⁸ es metilo, ciclopropilo o fenilo; o

(c) R¹ es -NHS(=O)₂R⁸, en particular en donde R⁸ es C₃₋₇cicloalquilo sustituido con C₁₋₆alquilo, preferiblemente en donde R⁸ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cualquiera de los cuales está sustituido con C₁₋₄alquilo, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo o isobutilo.

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los cuales R¹ es -NHS(=O)₂R⁸, en particular en donde R⁸ es ciclopropilo sustituido con C₁₋₄alquilo, es decir, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es -NHS(=O)₂R⁸, en particular en donde R⁸ es 1-metilciclopropilo.

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde

(a) R² es hidrógeno;

(b) R² es C₁₋₆alquilo, preferiblemente metilo.

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde

(a) X es n, C (estando enlazado X por un enlace doble) o CH (estando enlazado X por un enlace simple) y R² es hidrógeno;

(b) X es C (estando enlazado X por un enlace doble) y R² es C₁₋₆alquilo, preferiblemente metilo.

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde

(a) R^3 es hidrógeno;

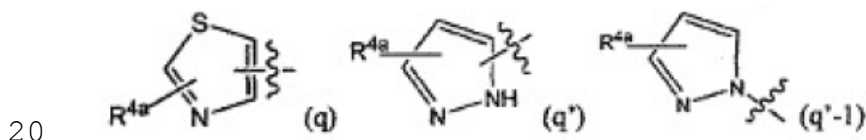
(b) R^3 es C_{1-6} alquilo,;

5 (c) R^3 es C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo.

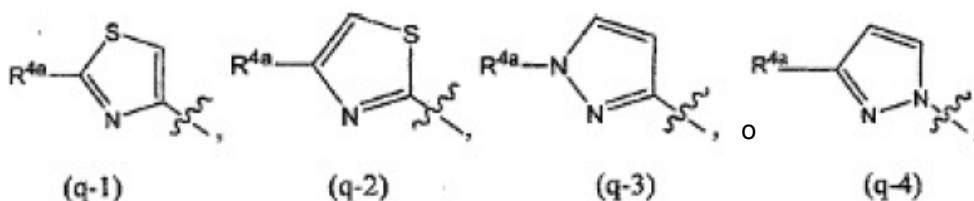
Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^3 es hidrógeno, o C_{1-6} alquilo, más preferiblemente hidrógeno o metilo.

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los sub-
 10 grupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es arilo y Het, cada uno independientemente, sustituido opcionalmente con cualquiera de los sustituyentes de Het o arilo mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I), o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o específicamente dicho arilo o Het estando cada uno, independientemente, sustituido opcionalmente con C_{1-6} alquilo, halo, amino, mono- o di
 15 C_{1-6} alquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4- C_{3-6} alquilpiperazinilo, y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo.

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es un radical



o, en particular, en donde R^4 se selecciona del grupo constituido por:



25 en donde, en caso posible, un nitrógeno puede llevar un sustituyente R^{4a} o un enlace con el resto de la molécula; cada R^{4a} en cualquiera de los sustituyentes R^4 puede seleccionarse de los mencionados como posibles sustituyentes en Het, como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I);

30 más específicamente cada R^{4a} puede ser hidrógeno, halo, C_{1-6} alquilo, amino, o mono- o di- C_{1-6} alquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo;

y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo;

más específicamente, cada R^{4a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halo, C₁₋₆alquilo, amino, o mono- o di-C₁₋₆alquilamino;

5 y donde R^{4a} está sustituido en un átomo de nitrógeno, el mismo es preferiblemente un sustituyente que contiene carbono que está conectado al nitrógeno por un átomo de carbono o uno de sus átomos de carbono; y en donde en tal caso R^{4a} es preferiblemente C₁₋₆alquilo.

10 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R⁴ es fenilo o piridilo (en particular 4-piridilo), cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de los mencionados para arilo en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de los mismos. En particular, dicho fenilo o piridilo está sustituido con 1-3 (o con 1-2, o sólo con 1) sustituyente o sustituyentes seleccionado(s) de halo, 15 C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxi.

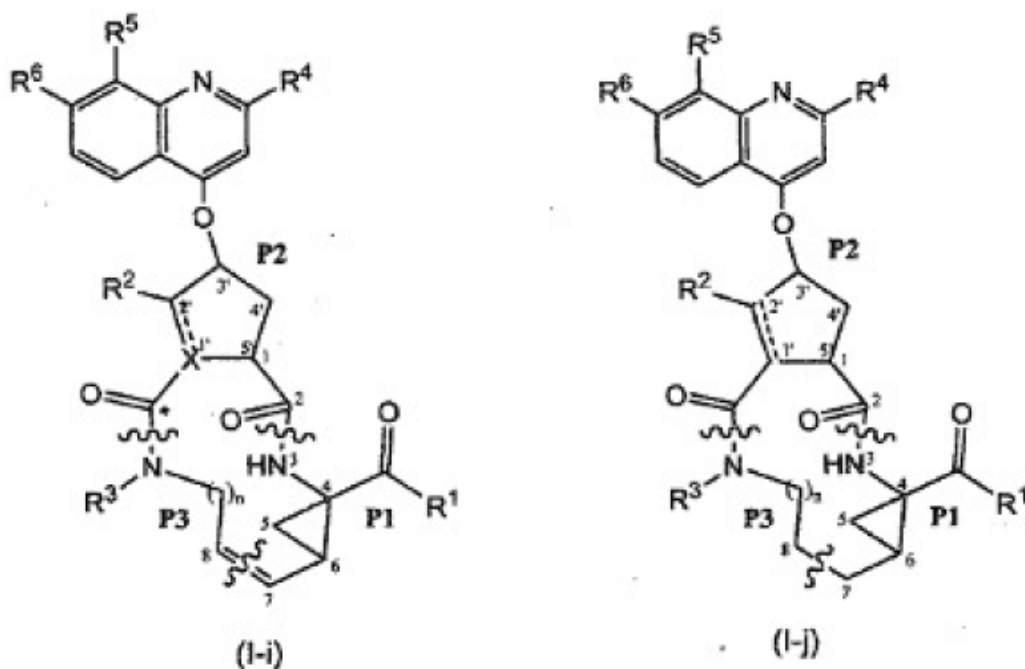
Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R⁵ es halo, o C₁₋₆alquilo, preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, fluoro, cloro, o bromo; e incluyen polihaloC₁₋₆alquilo.

20 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R⁶ es C₁₋₆alcoxi o di-C₁₋₆alquilamino; preferiblemente R⁶ es metoxi o dimetilamino; más preferiblemente, R⁶ es metoxi.

Los compuestos de fórmula (I) están constituidos por 3 bloques de construcción P1, P2, P3. El bloque de construcción P1 contiene adicionalmente una cola P1'. El grupo carbonilo marcado con un asterisco en el compuesto (I-c) más adelante puede ser parte de cualquier bloque de construcción P2 o del bloque de construcción P3. Por razones de química, 25 el bloque de construcción P2 de los compuestos de fórmula (I) en donde X es C incorpora el grupo carbonilo unido a la posición 1'.

El enlace de los bloques de construcción P1 con P2, P2 con P3, y P1 con P1' (cuando R¹ es -NH-SO₂R⁸ u -OR⁷) implica la formación de un enlace amida. El enlace de los bloques 30 P1 y P3 implica formación de enlace doble. El enlace de los bloques de construcción P1, P2 y P3 para preparar los compuestos (I-i) o (I-j) puede hacerse en cualquier secuencia dada. Uno de los pasos implica una ciclación por la cual se forma el macrociclo.

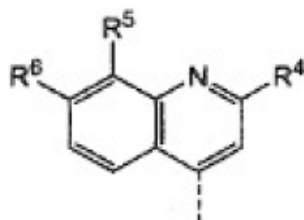
A continuación se representan compuestos (I-i) que son compuestos de fórmula (I) en los cuales los átomos de carbono C7 y C8 están unidos por un enlace doble, y compuestos 35 (I-j) que son compuestos de fórmula (I) en los cuales los átomos de carbono C7 y C8 están enlazados por un enlace simple. Los compuestos de fórmula (I-j) pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I-i) por reducción del enlace doble en el macrociclo:



Debe indicarse que en los compuestos de fórmula (I-c), la formación del enlace amida entre los bloques P2 y P3 puede realizarse en dos posiciones diferentes del fragmento urea. Un primer enlace amídico abarca el nitrógeno del anillo pirrolidina y el carbonilo adyacente (5 marcado con un asterisco). Una formación alternativa de segundo enlace amida implica la reacción del carbonilo que lleva el asterisco con un grupo -NHR³. Ambas formaciones de enlace amida en los bloques de construcción P2 y P3 son factibles.

Debe entenderse que los procedimientos de síntesis descritos más adelante en esta memoria son aplicables tanto para los racematos, como para los compuestos intermedios estereoquímicamente puros o productos finales, o para cualesquiera mezclas de estereoisómeros. Los racematos o mezclas estereoquímicas pueden separarse en formas estereoisómeras en cualquier etapa de los procedimientos de síntesis. En una realización, los compuestos intermedios y productos finales tienen la estereoquímica especificada anteriormente en los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b).

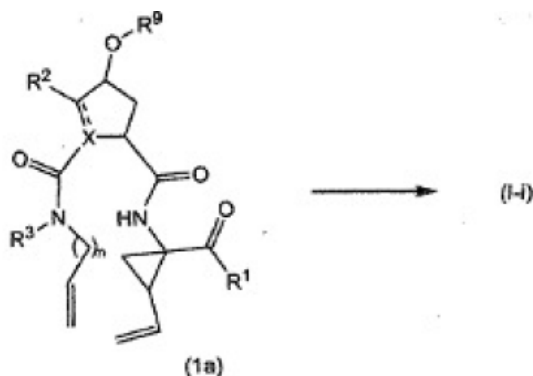
Con objeto de simplificar la representación estructural de los compuestos de fórmula (I) o los compuestos intermedios, el grupo



se representa por R⁹ y la línea de puntos representa el enlace que une dicho grupo representado por R⁹ con el resto de la molécula.

En una realización, los compuestos (I-i) se preparan formando primeramente los enlaces amídicos y formando subsiguientemente la unión de enlace doble entre P3 y P1 con ciclación concomitante al macrociclo.

En una realización preferida, los compuestos (I) en donde el enlace entre C₇ y C₈ es un enlace doble, que son compuestos de fórmula (I-i), como se define arriba, pueden prepararse como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



La formación del macrociclo puede llevarse a cabo con una reacción de metátesis olefínica en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como v.g. el catalizador basado en Ru consignado por Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799; y Huang et al., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674- 2678; por ejemplo, un catalizador Hoveyda-Grubbs.

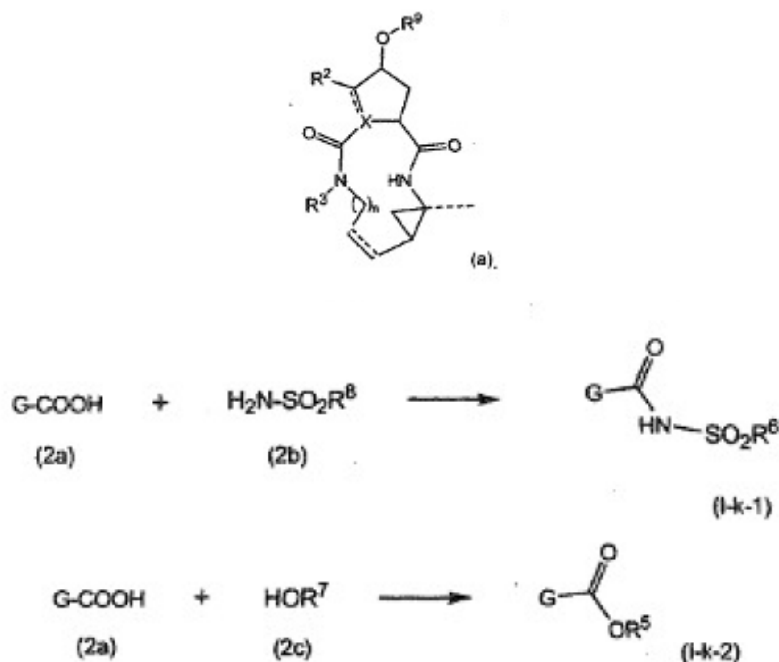
Pueden utilizarse catalizadores de rutenio estables al aire, tales como cloruro de bis(triciclohexilfosfina)-3-fenil-1H-inden-1-ilideno-rutenio (Neolyst M1®) o dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-[(feniltio)metileno]rutenio (IV). Otros catalizadores que pueden utilizarse son los catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación, es decir bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororrutenio y (1,3-bis-[2,4,6-trimetilfenil]-2-imidazolilideno)-dicloro(fenilmetileno)-(triciclohexilfosfina)rutenio, respectivamente. De interés particular son los catalizadores de Hoveyda-Grubbs de primera y segunda generación, que son dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina)-rutenio (II) y 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro (o-isopropoxifenilmetileno)rutenio, respectivamente. Asimismo pueden utilizarse para esta reacción otros catalizadores que contienen otros metales de transición tales como Mo.

Las reacción de metátesis pueden conducirse en un disolvente adecuado tal como por ejemplo éteres, v.g. THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, CHCl₃, 1,2-dicloroetano y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno. En una realización preferida, la reacción de metátesis se conduce en tolueno. Estas reacciones se conducen a temperaturas incrementadas en atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) en los cuales el enlace entre C₇ y C₈ en el macrociclo es un enlace simple, es decir compuestos de fórmula (I-j), se pueden preparar a partir de los

compuestos de fórmula (I-i) por una reducción del enlace doble C7-C8 en los compuestos de fórmula (I-i). Esta reducción se puede conducir por hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble tal como, por ejemplo, Pt, Pd, Rh, Ru o níquel Raney. De particular interés es Rh sobre alúmina. La reacción de hidrogenación se conduce preferiblemente en un disolvente tal como, v.g. un alcohol tal como metanol, etanol, o un éter tal como THF, o mezclas de los mismos. Puede añadirse también agua a estos disolventes o mezclas de disolventes.

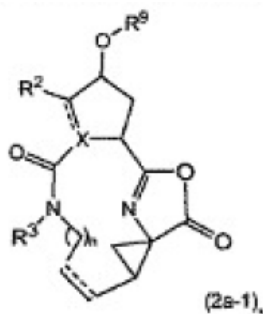
El grupo R^1 puede conectarse al bloque de construcción P1 en cualquier etapa de la síntesis, es decir antes o después de la ciclación, o antes o después de la ciclación y reducción como se describe anteriormente en esta memoria. Los compuestos de fórmula (I) en la cual R^1 representa $-NHSO_2R^8$, compuestos que se representan por la fórmula (I-k-1), se pueden preparar enlazando el grupo R1 a P1 por formación de un enlace amida entre ambos restos. Análogamente, los compuestos de fórmula (I) en la cual R^3 representa $-OR^3$, es decir los compuestos (I-k-2), se pueden preparar por enlace del grupo R^1 a P1 por formación de un enlace éster. En una realización, los grupos $-OR^5$ introducen en el último paso de la síntesis de los compuestos (I) como se reseña en los esquemas de reacción siguientes en los que G representa un grupo:



El compuesto intermedio (2a) puede acoplarse con la amina (2b) por una reacción de formación de amida tal como cualquiera de los procedimientos para la formación de un enlace amida descritos más adelante en esta memoria. En particular, (2a) puede tratarse con un agente de acoplamiento, por ejemplo *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), EEDQ, HDQ, EDCI o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (disponible comercialmente

como PyBOP®), en un disolvente tal como un éter, v.g. THF, o un hidrocarburo halogenado, v.g. diclorometano, cloroformo, dicloroetano, y se hace reaccionar con la sulfonamida (2b) deseada, preferiblemente después de la reacción de (2a) con el agente de acoplamiento. Las reacciones de (2a) con (2b) se conducen preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una trialquilamina tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). El compuesto intermedio (2a) se puede convertir también en una forma activada, v.g. una forma activada de fórmula general G-CO-Z, en donde Z representa halo, o el resto de un éster activo, v.g. Z es un grupo arilo tal como fenoxi, p-nitrofenoxi, pentafluorofenoxi, triclorofenoxi, pentaclorofenoxi y análogos; o Z puede ser el resto de un anhídrido mixto. En una realización, G-CO-Z es un cloruro de ácido (G-CO-Cl) o un anhídrido de ácido mixto (G-CO-O-CO-R o G-CO-O-CO-OR, siendo R en el último v.g. C₁₋₄alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, isobutilo, o bencilo). La forma activada G-CO-Z se hace reaccionar con la sulfonamida (2b).

La activación del ácido carboxílico en (2a) como se describe en las reacciones anteriores puede conducir a una reacción de ciclación interna para dar un compuesto intermedio de azalactona de fórmula



donde X, R², R³, R⁹, y n son como se ha especificado arriba y en donde los centros estereogénicos pueden tener la configuración estereoquímica que se ha especificado arriba, por ejemplo como en (I-a) o (I-b). Los compuestos intermedios (2-a-1) pueden aislarse de la mixtura de reacción, utilizando metodología convencional, y el compuesto intermedio aislado (2-a-1) se hace reaccionar luego con (2b), o la mixtura de reacción que contiene (2a-1) puede hacerse reaccionar ulteriormente con (2b) sin aislamiento de (2a-1). En una realización, en la que la reacción con el agente de acoplamiento se conduce en un disolvente inmiscible con el agua, la mixtura de reacción que contiene (2a-1) puede lavarse con agua o con agua ligeramente básica a fin de eliminar todos los productos secundarios solubles en agua. La solución lavada así obtenida puede hacerse reaccionar luego con (2b) sin pasos de purificación adicionales. El aislamiento de los compuestos intermedios (2a-1), por otra parte, puede proporcionar ciertas ventajas en el sentido de que el producto aislado, después de purificación opcional, adicional puede hacerse reaccionar con (2b), dando lugar a menos productos secundarios y a un acabado más fácil de la reacción.

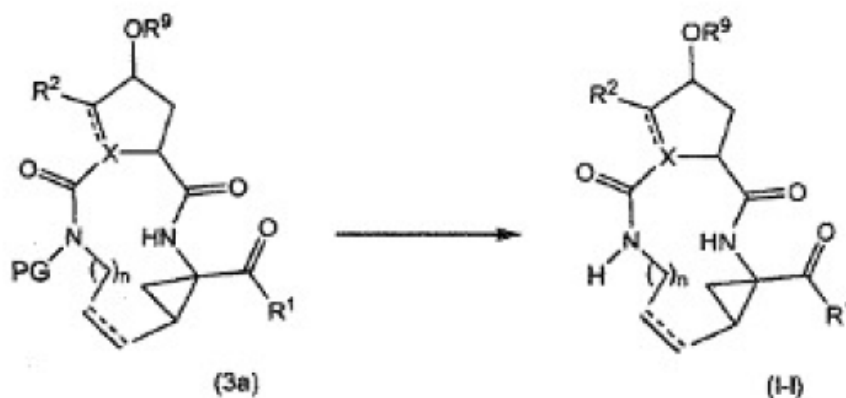
El compuesto intermedio (2a) puede acoplarse con el alcohol (2c) con una reacción de formación de éster. Por ejemplo, (2a) y (2c) se hacen reaccionar juntos con eliminación de agua sea físicamente (v.g. por eliminación azeotrópica del agua, o químicamente por utilización de un agente deshidratante. El compuesto intermedio (2a) puede convertirse

5 también en una forma activada G-CO-Z, tal como las formas activadas mencionadas anteriormente, y hacerse reaccionar ulteriormente con el alcohol (2c). Las reacciones de formación de ésteres se conducen preferiblemente en presencia de una base tal como un carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino, v.g. hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o una amina terciaria tal como las aminas mencionadas en esta memoria en relación

10 con las reacciones de formación de amida, en particular una trialkilamina, v.g. trietilamina. Los disolventes que pueden utilizarse en las reacciones de formación de éster comprenden éteres tales como THF; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, CH₂Cl₂; hidrocarburos tales como tolueno; disolventes apróticos polares tales como DMF, DMSO, DMA; y los disolventes análogos.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la cual R³ es hidrógeno, compuestos que se representan por (I-1), pueden prepararse también por eliminación de un grupo protector PG, de un compuesto intermedio correspondiente protegido en el nitrógeno (3a), como en el esquema de reacción siguiente. El grupo protector PG en particular es cualquiera de los grupos protectores de nitrógeno mencionados más adelante en esta memoria y puede

20 eliminarse utilizando procedimientos mencionados también más adelante:



Los materiales de partida (3a) en la reacción anterior pueden prepararse siguiendo los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero utilizando com-

25 puestos intermedios en los cuales el grupo R³ es PG.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también por reacción de un compuesto intermedio (4a) con el compuesto intermedio (4b) como se reseña en el esquema de reacción siguiente en el cual los diversos radicales tienen los significados arriba especificados:

de enlace carbamato o éster entre P3 y el resto P2 en P2-P1-P3 con cierre concomitante de anillo .

Otra metodología de síntesis alternativa adicional es la formación de un enlace amida entre los bloques de construcción P2 y P3, seguida por el acoplamiento del bloque de construcción P1 al resto P3 en P3-P2, y una formación final de enlace amida entre P1 y P2 en P1-P3-P2 con cierre concomitante de anillo .

Los bloques de construcción P1 y P3 pueden enlazarse a una secuencia P1-P3. Si se desea, el enlace doble entre P1 y P3 puede reducirse. La secuencia P1-P3 así formada, reducida o no, puede acoplarse al bloque de construcción P2 y la secuencia P1-P3-P2 así formada puede ciclarse subsiguientemente, por formación de un enlace amida.

Los bloques de construcción P1 y P3 en cualquiera de los enfoques previos pueden enlazarse por reacción de enlace doble, v.g. por la reacción de metátesis de olefinas descrita más adelante en esta memoria, o una reacción de tipo Wittig. Si se desea, el enlace doble así formado puede reducirse, análogamente a lo descrito con anterioridad para la conversión de (I-i) en (I-j). El doble enlace puede reducirse también en una etapa posterior, es decir después de la adición de un tercer bloque de construcción, o después de la formación del macrociclo. Los bloques de construcción P2 y P1 se enlazan por formación de enlace amida y P3 y P2 se enlazan por formación de carbamato o éster.

La cola P1* puede unirse al bloque de construcción P1 en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo antes o después del acoplamiento de los bloques de construcción P2 y P1; antes o después del acoplamiento del bloque de construcción P3 a P1; o antes o después del cierre de anillo.

Los bloques de construcción individuales pueden prepararse primeramente y acoplarse seguidamente unos a otros o alternativamente, los precursores de los bloques de construcción pueden acoplarse unos a otros y modificarse en una etapa posterior a la composición molecular deseada.

Las funcionalidades en cada uno de los bloques de construcción pueden protegerse para evitar reacciones secundarias.

La formación de enlaces amida puede llevarse a cabo utilizando procedimientos estándar tales como los utilizados para el acoplamiento de aminoácidos en la síntesis de péptidos. Lo último implica el acoplamiento deshidratante de un grupo carboxilo de una sustancia reaccionante con un grupo amino de la otra sustancia reaccionante para formar una unión amídica enlazadora. La formación del enlace amida puede realizarse por reacción de los materiales de partida en presencia de un agente de acoplamiento o por conversión de la funcionalidad carboxilo en una forma activa tal como un éster activo, anhídrido mixto o un cloruro o bromuro de ácido carboxílico. Descripciones generales de tales reacciones de acoplamiento y los reactivos utilizados en ellas pueden encontrarse en libros de texto gene-

rales sobre química de péptidos, por ejemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2nd rev. ed., Springer-Verlag, Berlín, Alemania, (1993).

Ejemplos de reacciones de acoplamiento con formación de enlace amida incluyen el método de la azida, el método del anhídrido de ácido carbónico-carboxílico mixto (cloroformiato de isobutilo), el método de la carbodiimida (diclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, o carbodiimida soluble en agua tal como *N*-etil-*N'*-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida), el método del éster activo (v.g. *p*-nitrofenilo, *p*-clorofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, *N*-hidroxisuccínico-imido y los ésteres afines), el método del reactivo K de Woodward, el método del 1,1-carbonildiimidazol (CDI o *N,N'*-carbonildiimidazol), los reactivos de fósforo o métodos de oxidación-reducción. Algunos de estos métodos pueden mejorarse por adición de catalizadores adecuados, v.g. en el método de la carbodiimida por adición de 1-hidroxibenzotriazol, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), o 4-DMAP. Agentes de acoplamiento adicionales son hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfonio, sea por sí mismo en presencia de 1-hidroxi-benzotriazol o 4-DMAP; o tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio, o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Estas reacciones de acoplamiento pueden realizarse en solución (fase líquida) o en fase sólida.

Una formación preferida de enlace amida se realiza empleando *N*-etiloxycarbonil-2-etiloxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) o *N*-isobutiloxi-carbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (HDQ). Al contrario que el procedimiento clásico del anhídrido, EEDQ y HDQ no requieren base ni temperaturas de reacción bajas. Típicamente, el procedimiento implica hacer reaccionar cantidades equimolares de los componentes carboxilo y amina en un disolvente orgánico (puede utilizarse una gran diversidad de disolventes). A continuación se añade EEDQ o HDQ en exceso y la mixtura se deja en agitación a la temperatura ambiente.

Las reacciones de acoplamiento se conducen preferiblemente en un disolvente inerte, tal como hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, cloroformo, disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, DMSO, HMPT, éteres tales como tetrahidrofurano (THF).

En muchos casos, las reacciones de acoplamiento se realizan en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, v.g. trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, 4-DMAP o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La temperatura de reacción puede variar desde 0° a 50°C, y el tiempo de reacción puede estar comprendido entre 15 min y 24 h.

Los grupos funcionales en los bloques de construcción que están enlazados unos a otros pueden protegerse para evitar la formación de enlaces indeseados. Grupos protectores apropiados que pueden utilizarse se citan por ejemplo en Greene, "Protective Groups in

Organic Chemistry, John Wiley & Sons. New York: (1999) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1987).

Los grupos carboxilo pueden protegerse como un éster que puede escindirse para dar el ácido carboxílico. Grupos protectores que pueden utilizarse incluyen 1) alquilésteres
5 tales como metilo, trimetilsililo y *terc*-butilo; 2) ésteres de arilalquilo tales como bencilo y bencilo sustituido; o 3) ésteres que pueden ser escindidos por una base moderada o medios reductores moderados tales como ésteres de tricloroetilo y fenacilo.

Los grupos amino se pueden proteger por una diversidad de grupos N-protectores, tales como:

- 10 1) grupos acilo tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo, y *p*-toluenosulfonilo;
- 2) grupos carbamato aromáticos tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z) y benciloxicarbonilos sustituidos, y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc);
- 3) grupos carbamato alifáticos tales como *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxi-carbonilo, y aliloxicarbonilo;
- 15 4) grupos alquilcarbamato cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo;
- 5) grupos alquilo tales como trifenilmetilo, bencilo o bencilo sustituido tales como 4-metoxibencilo;
- 6) trialquilsililo tal como trimetilsililo o *t*.Bu-dimetilsililo; y
- 20 7) grupos que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoilo. Grupos protectores de amino interesantes son Boc y Fmoc.

Preferiblemente, el grupo protector de amino se escinde antes del paso de acoplamiento siguiente. La eliminación de los grupos protectores de N puede realizarse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Cuando se utiliza el grupo Boc, los métodos de
25 elección son ácido trifluoroacético, puro o en diclorometano, o HCl en dioxano o en acetato de etilo. La sal de amonio resultante se reutiliza luego antes del acoplamiento o in situ con soluciones básicas tales como tampones acuosos, o aminas terciarias en diclorometano o acetonitrilo o dimetilformamida. Cuando se utiliza el grupo Fmoc, los reactivos de elección son piperidina o piperidina sustituida en dimetilformamida, pero puede utilizarse cualquier
30 amina secundaria. La desprotección se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, usualmente alrededor de 15-25°C, o 20-22°C.

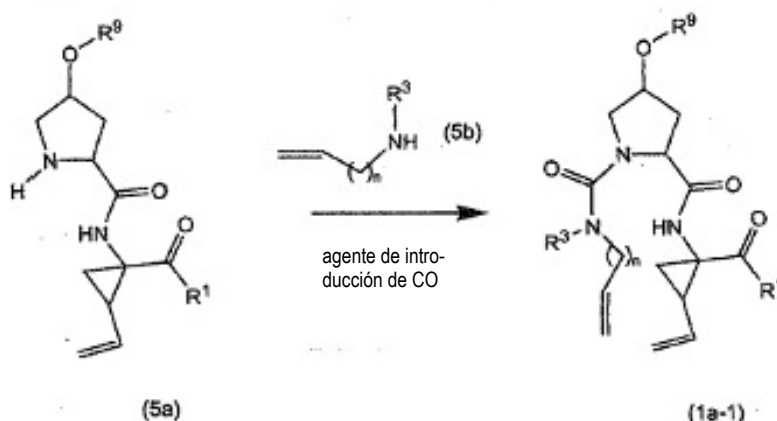
Otros grupos funcionales que pueden interferir en las reacciones de acoplamiento de los bloques de construcción pueden protegerse también. Por ejemplo, los grupos hidroxilo pueden protegerse como éteres bencílicos o éteres bencílicos sustituidos, v.g. 4-
35 metoxibencil-éter, ésteres de benzoílo o ésteres de benzoílo sustituidos, v.g. 4-nitrobenzoil-éster, o con grupos trialquilsililo (v.g. trimetilsililo o *terc*-butildimetilsililo).

Otros grupos amino pueden ser protegidos con grupos protectores que pueden escindirse selectivamente. Por ejemplo, cuando se utiliza Boc como el grupo protector de α -

amino, son adecuados los grupos protectores de la cadena lateral siguientes: pueden utilizarse restos p-toluenosulfonilo (tosilo) para proteger grupos amino ulteriores; pueden utilizarse bencil-(Bn)-éteres para proteger grupos hidroxilo; y pueden utilizarse bencil-ésteres para proteger grupos carboxilo ulteriores. O bien, cuando se selecciona Fmoc para la protección de α -amino, usualmente son aceptables grupos protectores basados en *tert*-butilo. Por ejemplo, puede utilizarse Boc para grupos amino ulteriores; *tert*-butil-éteres para grupos hidroxilo; y *tert*-butil-ésteres para grupos carboxilo ulteriores.

Cualquiera de los grupos protectores puede eliminarse en cualquier etapa del procedimiento de síntesis, pero preferiblemente, los grupos protectores de cualquiera de las funcionalidades no implicadas en los pasos de reacción se eliminan una vez completada la formación del macrociclo. La eliminación de los grupos protectores puede realizarse de cualquier manera que venga dictada por la elección de grupos protectores, maneras que son muy conocidas por los expertos en la técnica.

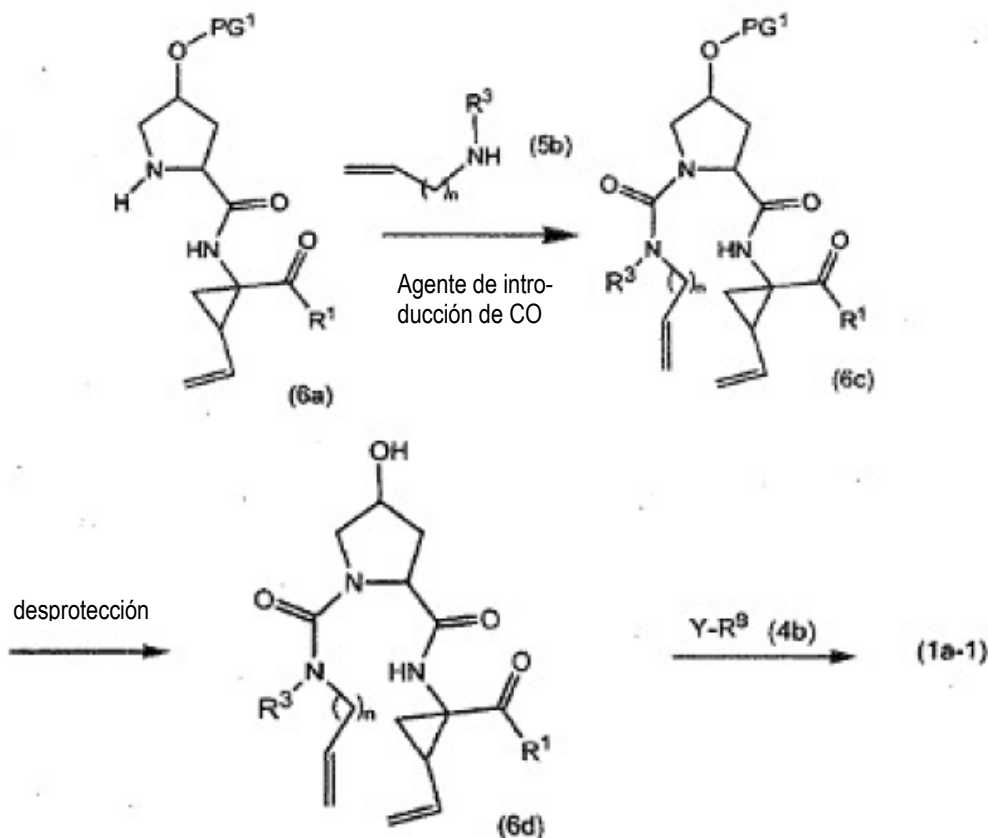
Los compuestos intermedios de fórmula (1a) en los cuales X es N, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (1a-1), pueden prepararse a partir de compuestos intermedios (5a) que se hacen reaccionar con una alquenamina (5b) en presencia de un agente introductor de carbonilo como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



Los agentes introductores de carbonilo (CO) incluyen fosgeno, o derivados de fosgeno tales como carbonil-diimidazol (CDI), y análogos. En una realización se hace reaccionar (5a) con el agente introductor de CO en presencia de una base adecuada y un disolvente, que puede ser las bases y disolventes utilizados en las reacciones de formación de amida que se han descrito arriba. En una realización particular, la base es un hidrogenocarbonato, v.g. NaHCO_3 , o una amina terciaria tal como trietilamina y análogas, y el disolvente es un éter o hidrocarburo halogenado, v.g. THF, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , y análogos. Después de ello, se añade la amina (5b) obteniéndose así los compuestos intermedios (1a-1) como en el esquema anterior. Una ruta alternativa que utiliza condiciones de reacción similares implica

hacer reaccionar primeramente el agente introductor de CO con la alquenamina (5b) y hacer reaccionar luego el compuesto intermedio así formado con (5a).

Los compuestos intermedios (1a-1) pueden prepararse alternativamente como sigue:



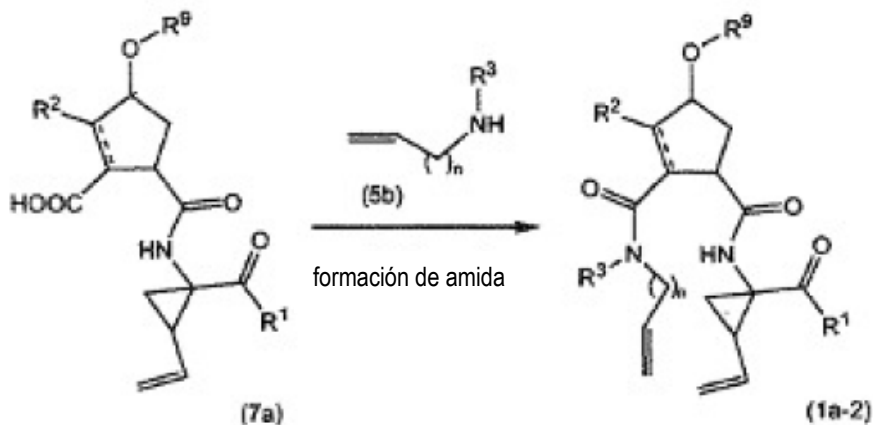
5 PG^1 es un grupo protector en O, que puede ser cualquiera de los grupos mencionados en esta memoria y en particular es un grupo benzoílo o benzoílo sustituido tal como 4-nitrobenzoílo. En el último caso, este grupo puede eliminarse por reacción con un hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), en particular donde PG^1 es 4-nitrobenzoílo, con LiOH, en un medio acuoso que comprende agua y un disolvente orgánico soluble en agua tal como un alcohol (metanol, etanol) y THF.

10 Los compuestos intermedios (6a) se hacen reaccionar con (5b) en presencia de un agente introductor de carbonilo, análogamente a lo arriba descrito, y esta reacción produce los compuestos intermedios (6c). Éstos se desprotegen, en particular utilizando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente. El alcohol resultante (6d) se hace reaccionar con los compuestos intermedios (4b) como se describe arriba para la reacción de (4a)

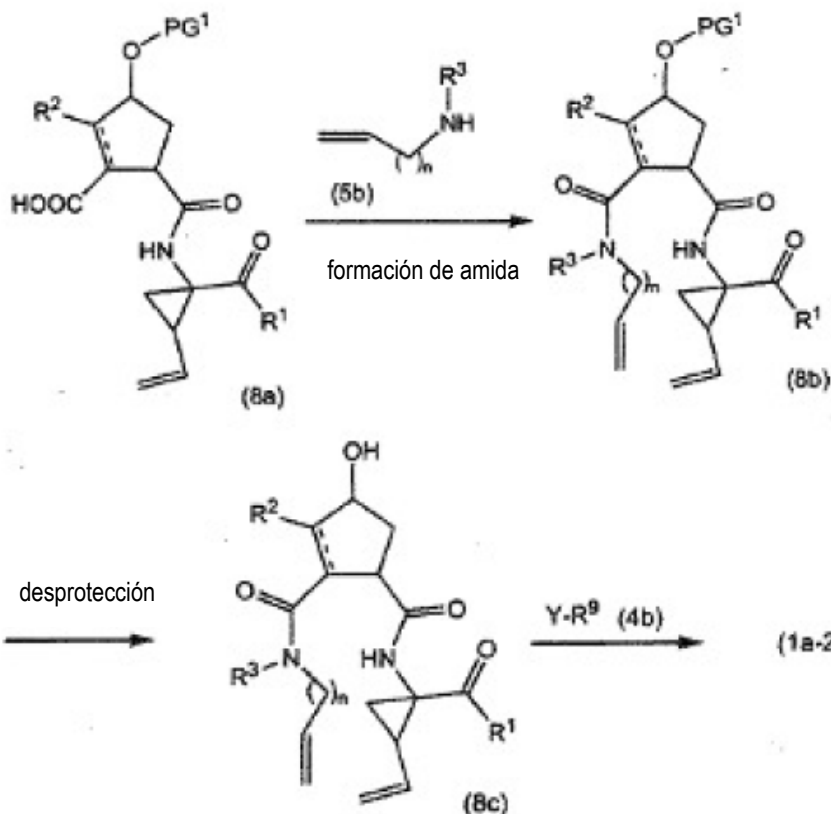
15 con (4b), y esta reacción da como resultado los compuestos intermedios (1a-1).

Los compuestos intermedios de fórmula (1a) en la cual X es C, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (1a-2), se pueden preparar por una reacción de formación de amida a partir de los compuestos intermedios (7a) que se hacen reaccionar con

una amina (5b) como se muestra en el esquema de reacción siguiente, utilizando condiciones de reacción para preparación de amidas tales como las arriba descritas.



Los compuestos intermedios (1a-1) pueden prepararse alternativamente como sigue:

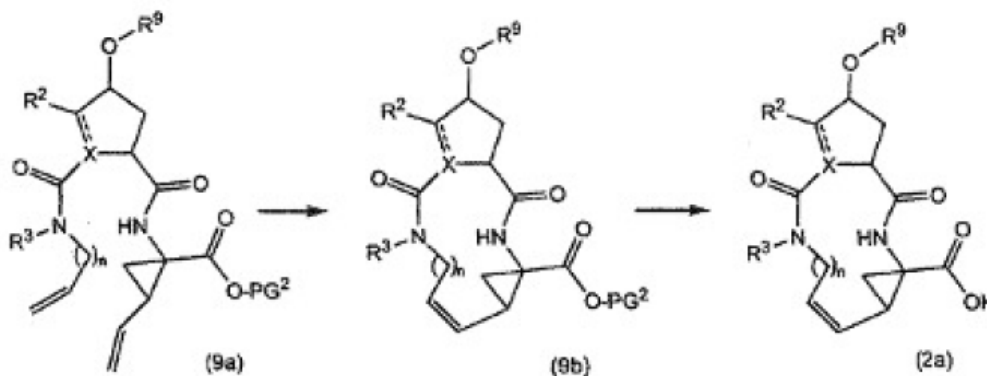


5

PG¹ es un grupo protector de O como se describe arriba. Pueden utilizarse las mismas condiciones de reacción que se han descrito arriba: la formación de amida como se ha descrito arriba, eliminación de PG¹ como en la descripción de los grupos protectores e introducción de R⁹ como en las reacciones de (4a) con los reactivos (4b).

10

Los compuestos intermedios de fórmula (2a) se pueden preparar ciclando primariamente la amida abierta (9a) a un éster macrocíclico (9b), que se convierte a su vez en (2a) como sigue:

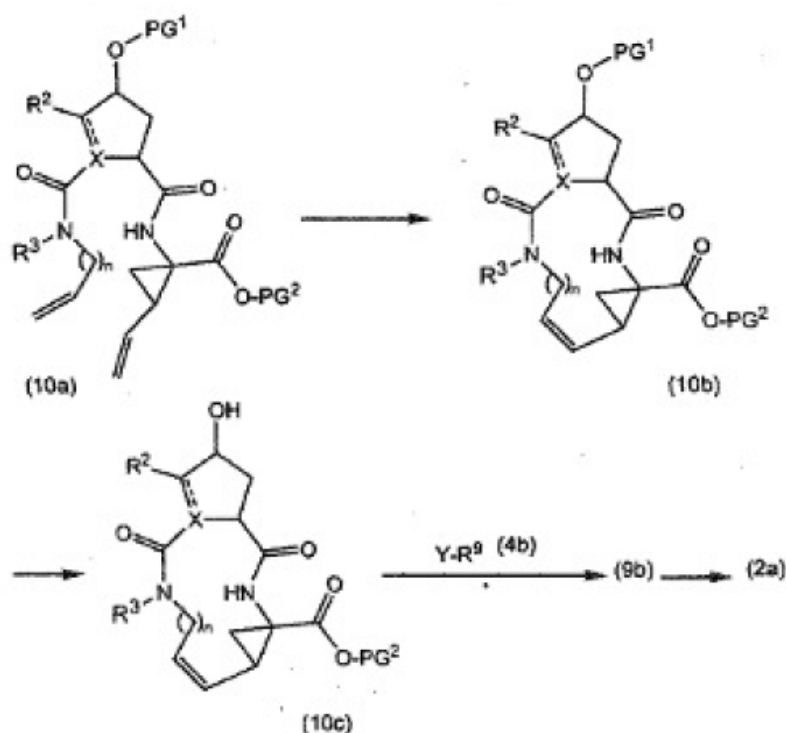


5

PG² es un grupo protector de carboxilo, v.g. uno de los grupos protectores de carboxilo arriba mencionados, en particular un C₁₋₄alquil o bencil-éster, v.g. un metil-, etil- o t-butil-éster. La reacción de (9a) con (9b) es una reacción de metátesis y se conduce como se ha descrito arriba. El grupo PG² se elimina siguiendo procedimientos descritos también anteriormente. Donde PG¹ es un C₁₋₄alquil-éster, el mismo se elimina por hidrólisis alcalina, v.g. con NaOH o preferiblemente LiOH, en un disolvente acuoso, v.g. una mezcla C₁₋₄alcohol/agua. Un grupo bencilo puede eliminarse por hidrogenación catalítica.

10

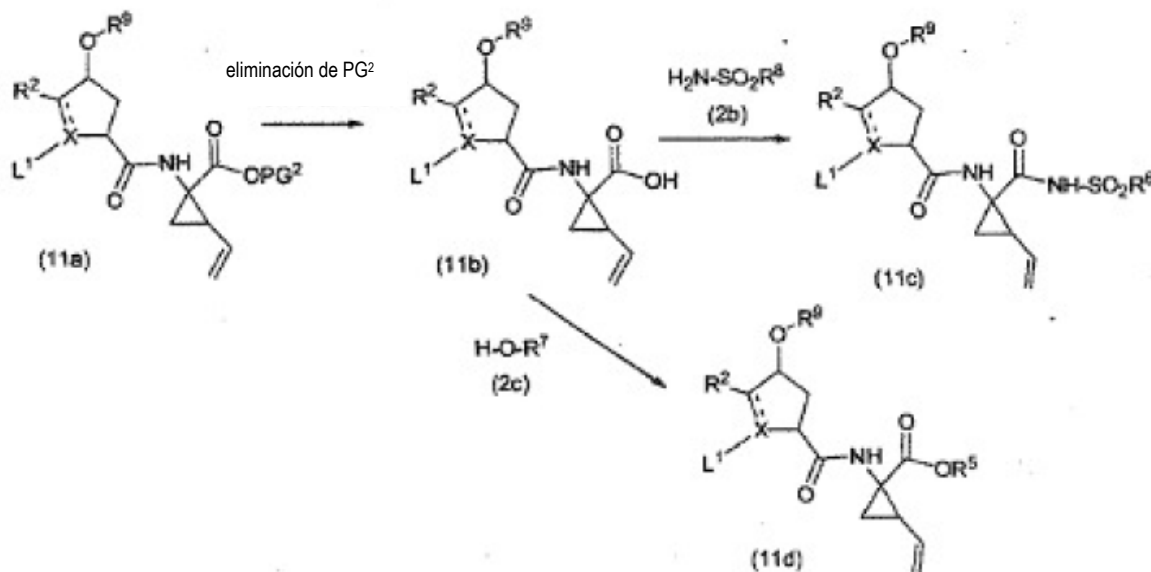
En una síntesis alternativa, los compuestos intermedios (2a) se pueden preparar como sigue:



El grupo PG¹ se selecciona de tal modo que el mismo puede escindirse selectivamente a PG². PG² puede ser v.g. ésteres metílicos o etílicos, que pueden eliminarse por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso, en cuyo caso PG¹ es v.g. t-butilo o bencilo. PG² pueden ser ésteres t-butílicos eliminables en condiciones débilmente ácidas o PG¹ pueden ser ésteres bencílicos eliminables con ácido fuerte o por hidrogenación catalítica; en los dos últimos casos, PG¹ es v.g. un éster benzoico tal como un éster 4-nitrobenzoico.

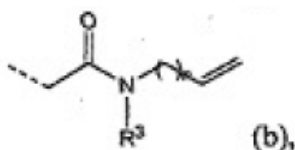
Primeramente, los compuestos intermedios (10a) se ciclan a los ésteres macrocíclicos (10b), se desprotegen los últimos por eliminación del grupo PG¹ a (10c), que se hace reaccionar con los compuestos intermedios (4b), seguido por eliminación del grupo protector de carboxilo PG². La ciclación, desprotección de PG¹ y PG² y el acoplamiento con (4b) son como se describe arriba.

Los grupos R¹ pueden introducirse en cualquier etapa de la síntesis, sea como el último paso como se ha descrito arriba, o anteriormente, antes de la formación del macrociclo. En el esquema siguiente, se introducen los grupos R¹ que son -NH-SO₂S⁸ u -OR⁷ (que son como se ha especificado arriba):



En el esquema anterior, PG^2 es como se define arriba y L^1 es un grupo P3

5



en donde n y R^3 son como se define arriba y donde X es N , L^1 puede ser también un grupo protector de nitrógeno (PG , como se define arriba) y donde X es C , L^1 puede ser también un grupo $-COOPG^{2a}$, en donde el grupo PG^{2a} es un grupo protector de carboxilo similar a PG^2 , pero donde PG^{2a} puede escindirselectivamente en PG^2 . En una realización, PG^{2a} es t.butilo y PG^2 es metilo o etilo.

10

Los compuestos intermedios (11c) y (11d) en donde L^1 representa un grupo (b) corresponden a los compuestos intermedios (1a) y pueden procesarse ulteriormente como se ha especificado con anterioridad.

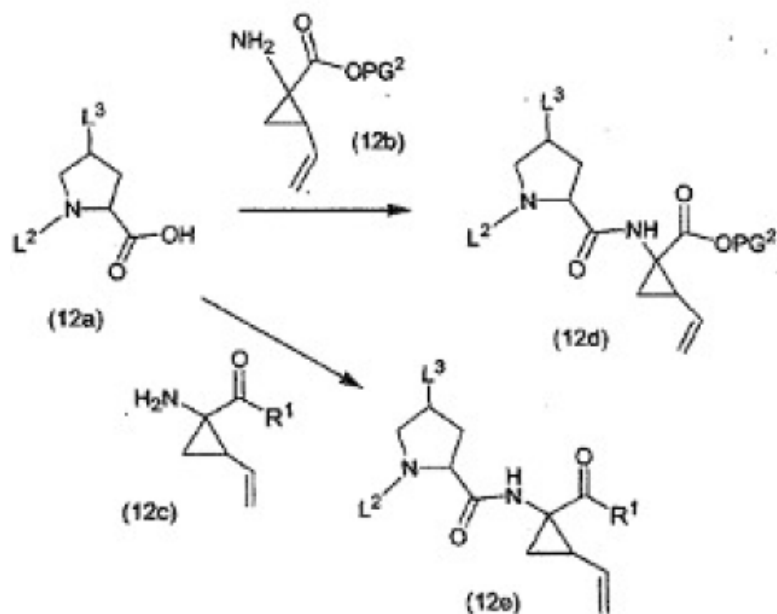
15

Acoplamiento de los bloques de construcción P1 y P2

Los bloques de construcción P1 y P2 se enlazan utilizando una reacción de formación de amida siguiendo los procedimientos arriba descritos. El bloque de construcción P1 puede tener un grupo protector de carboxilo PG^2 (como en (12b)) o puede estar ya enlazado al grupo $P1'$ (como en (12c)). L^2 es un grupo protector de N (PG), o un grupo (b), como se ha especificado arriba. L^1 es hidroxilo, $-OPG^1$ o un grupo $-OR^9$ como se ha especificado arriba. Cuando en cualquiera de los esquemas de reacción siguientes L^3 es hidroxilo, antes de cada paso de reacción, el mismo puede protegerse como un grupo OPG^1 y, si se desea, puede

20

desprotegerse subsiguientemente de nuevo para dar una función hidroxil libre. Análogamente a lo arriba descrito, la función hidroxil puede convertirse en un grupo $-OR^9$.



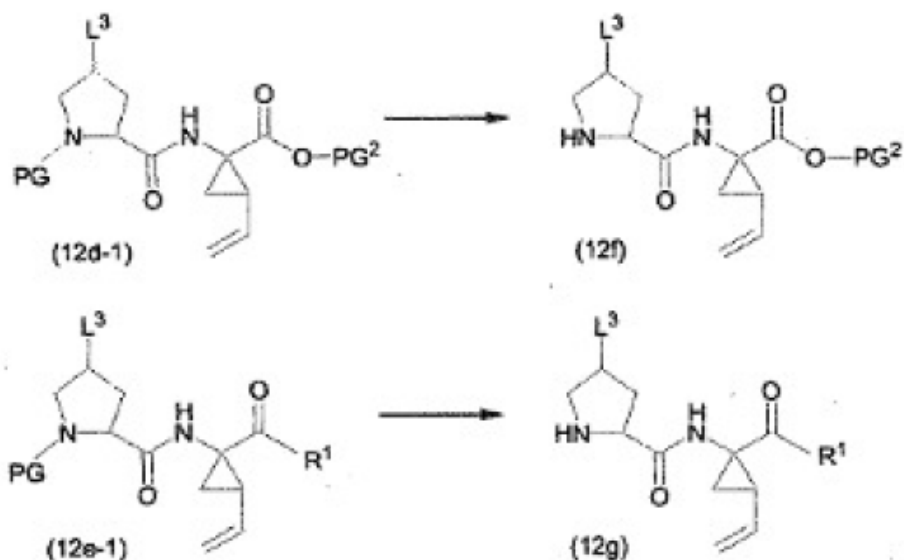
5 En el procedimiento del esquema anterior, un ciclopropil-amino-ácido (12b) o (12c) se acopla a la función ácido del bloque de construcción P2 (12a) con formación de un enlace amida, siguiendo los procedimientos arriba descritos. Se obtienen los compuestos intermedios (12d) o (12e). Donde en el último L^2 es un grupo (b), los productos resultantes son secuencias P3-P2-P1 que abarcan algunos de los compuestos intermedios (11c) u (11d) en el

10 esquema de reacción previo. La eliminación del grupo protector de ácido en (12d), utilizando las condiciones apropiadas para el grupo protector utilizado, seguida por acoplamiento con una amina $H_2N-SO_2R^8$ (2b) o con HOR^7 (2c) como se describe arriba, produce de nuevo los compuestos intermedios (12c), en donde $-COR^1$ son grupos amida o éster. Donde L^2 es un grupo protector de N, el mismo puede eliminarse produciendo los compuestos intermedios

15 (5a) o (6a). En una realización, PG en esta reacción es un grupo BOC y PG^2 es metilo o etilo. En los casos en que adicionalmente L^3 es hidroxil, el material de partida (12a) es Boc-L-hidroxiprolina. En una realización particular, PG es BOC, PG^2 es metilo o etilo y L^3 es $-OR^9$.

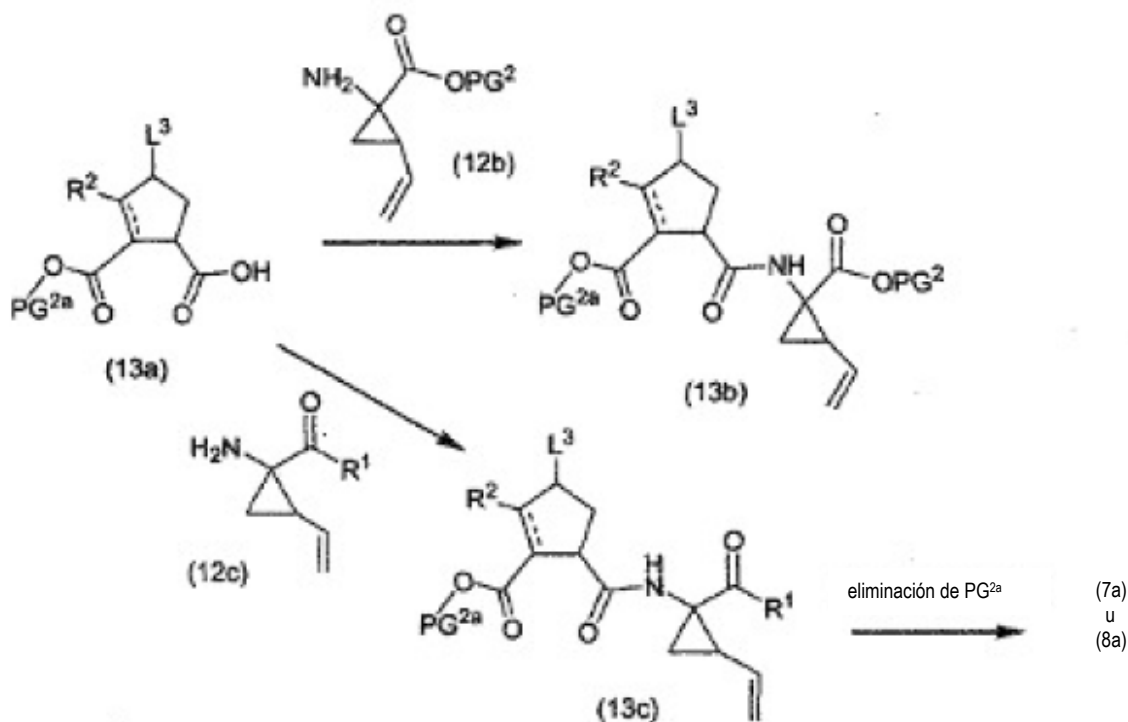
20 En una realización, L^2 es un grupo (b) y estas reacciones implican acoplamiento de P1 a P2-P3, lo que da como resultado los compuestos intermedios (1a-1) o (1a) arriba mencionados. En otra realización, L^2 es un grupo PG protector de N, que es como se especifica anteriormente, y la reacción de acoplamiento da como resultado los compuestos intermedios (12d-1) o (12e-1), de los cuales puede eliminarse el grupo PG, utilizando condiciones de reacción arriba mencionadas, obteniéndose compuestos intermedios (12f) o respectiva-

mente (12g), que abarcan los compuestos intermedios (5a) y (6a) como se ha especificado arriba:

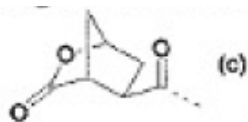


5 En una realización, el grupo L³ en los esquemas anteriores representa grupo -O-PG¹ que puede introducirse en un material de partida (12a), en donde L³ es hidroxilo. En este caso, PG¹ se elige de tal modo que el mismo puede escindirse selectivamente para dar un grupo L² que es PG.

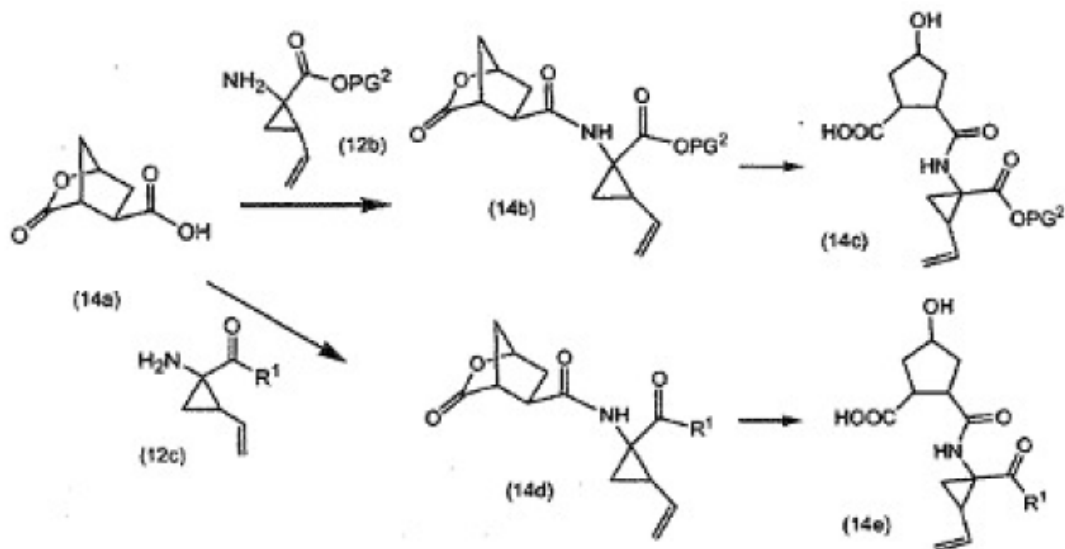
10 De manera similar, los bloques de construcción P2 en los cuales X es C, que son derivados de ciclopentano o ciclopenteno, pueden enlazarse a bloques de construcción P1 como se reseña en el esquema siguiente en el cual R¹, R², L³ son como se especifican anteriormente y PG² y PG^{2a} son grupos protectores de carboxilo. PG^{2a} se selecciona típicamente de tal manera que el mismo es escindible selectivamente a un grupo PG². La eliminación del grupo PG^{2a} en (13c) proporciona los compuestos intermedios (7a) u (8a), que pueden
15 hacerse reaccionar con (5b) como se ha descrito arriba.



En una realización particular, donde X es C, R² es H, y donde X y el carbono que lleva R² están unidos por un enlace simple (siendo P2 un resto ciclopentano), PG^{2a} y L³ considerados juntos forman un enlace y el bloque de construcción P2 se representa por la fórmula:



El ácido bicíclico (14a) se hace reaccionar con (12b) o (12c) análogamente a lo arriba descrito para (14b) y (14c) respectivamente, en donde la lactona se abre proporcionando los compuestos intermedios (14c) y (14e). Las lactonas pueden abrirse utilizando procedimientos de hidrólisis de ésteres, por ejemplo utilizando las condiciones de reacción arriba descritas para la eliminación alcalina de un grupo PG¹ en (9b), en particular utilizando condiciones básicas tales como un hidróxido de metal alcalino, v.g. NaOH, KOH, y en particular LiOH.

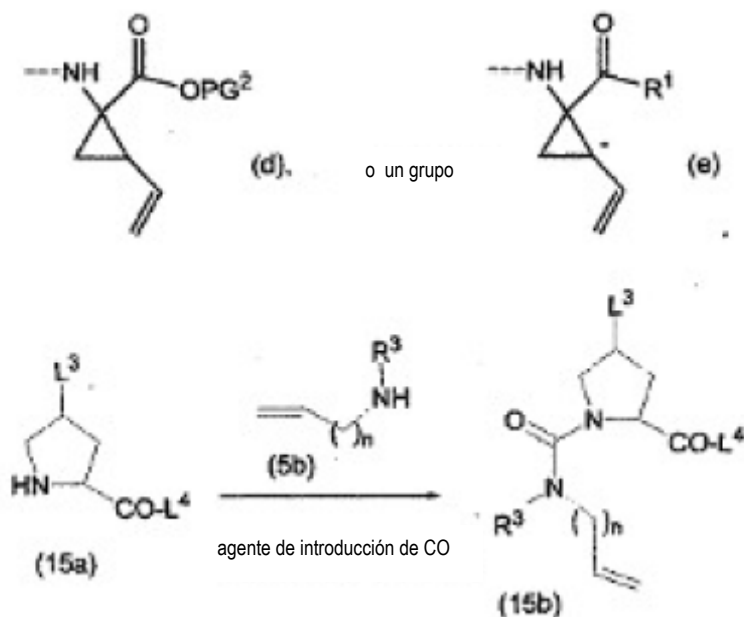


Los compuestos intermedios (14c) y (14e) pueden procesarse ulteriormente como se describe más adelante en esta memoria.

Acoplamiento de los bloques de construcción P3 y P2

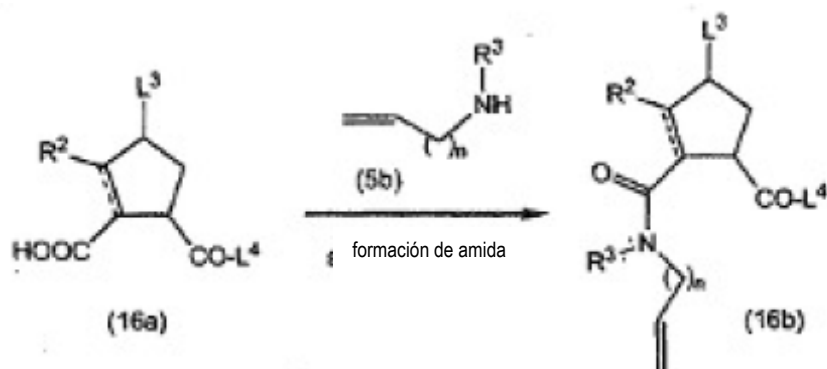
Para los bloques de construcción P2 que tienen un resto pirrolidina, los bloques de construcción P3 y P2 o P3 y P2-P1 se enlazan utilizando una reacción de formación de carbamato siguiendo los procedimientos arriba descritos para el acoplamiento de (5a) con (5b).

Un procedimiento general para acoplamiento de los bloques P2 que tienen un resto pirrolidina se representa en el esquema de reacción siguiente en el que L³ es como se ha especificado arriba y L⁴ es un grupo -O-PG², un grupo

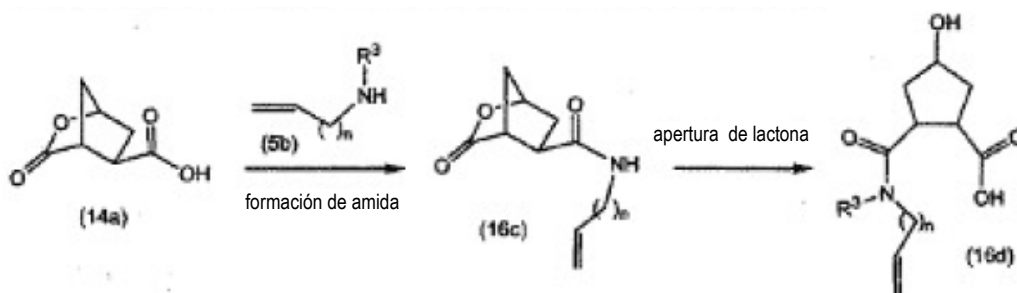


En una realización, L^4 en (15a) es un grupo $-O-PG^2$, el grupo PG^2 puede eliminarse y el ácido resultante acoplarse con ciclopropil-aminoácidos (12a) o (12b), produciéndose los compuestos intermedios (12d) o (12e), en los cuales L^2 es un radical o (e).

5 Un procedimiento general para acoplar los bloques P3 con un bloque P2 o con un bloque P2-P1 en donde el P2 es un ciclopentano o ciclopenteno se muestra en el esquema siguiente. L^3 y L^4 son como se ha especificado arriba.



10 En una realización particular L^3 y L^4 , considerados juntos, pueden formar un puente de lactona como en (14a), y el acoplamiento de un bloque P3 con un bloque P2 es como sigue:



15 La lactona bicíclica (14a) se hace reaccionar con (5b) en una reacción de formación de amida para dar la amida (16c) en la cual el puente lactona se abre a (16d). Las condiciones de reacción para la formación de amida y apertura de lactona son como se ha descrito arriba o como se define más adelante en esta memoria. El compuesto intermedio (16d), a su vez, puede acoplarse a un grupo P1 como se ha descrito arriba.

20 Las reacciones en los esquemas anteriores se conducen utilizando los mismos procedimientos que se han descrito arriba para las reacciones de (5a), (7a) u (8a) con (5b) y en particular las reacciones anteriores en las cuales L^4 es un grupo (d) o (e) corresponden a las reacciones de (5a), (7a) u (8a) con (5b), como se ha descrito arriba.

Los bloques de construcción P1, P1', P2 y P3 utilizados en la preparación de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar partiendo de compuestos intermedios cono-

cidos en la técnica. Cierto número de síntesis de este tipo se describen más adelante con mayor detalle.

Los bloques de construcción individuales pueden prepararse primeramente y acoplarse subsiguientemente unos a otros o, alternativamente, los precursores de los bloques de construcción pueden acoplarse unos a otros y modificarse en una etapa posterior para dar la composición molecular deseada.

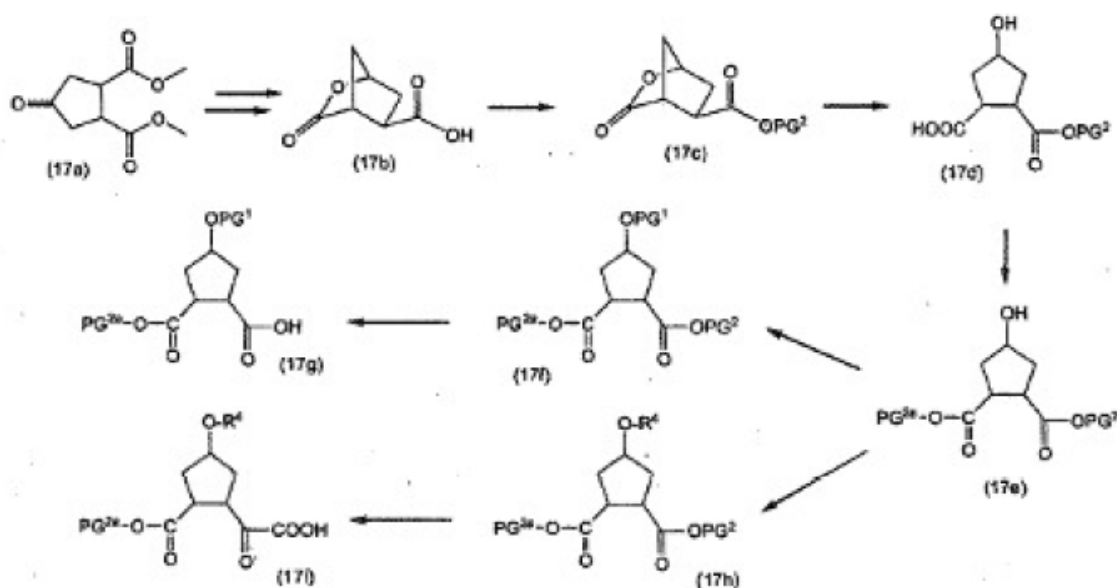
Las funcionalidades en cada uno de los bloques de construcción pueden protegerse para evitar reacciones secundarias.

Síntesis de los bloques de construcción P2

Los bloques de construcción P2 contienen un resto pirrolidina, un resto ciclopentano o un resto ciclopenteno sustituido con un grupo $-OR^4$.

Los bloques de construcción P2 que contienen un resto pirrolidina pueden derivarse de hidroxi-prolina disponible comercialmente.

La preparación de los bloques de construcción P2 que contienen un anillo ciclopentano puede realizarse como se muestra en el esquema siguiente.

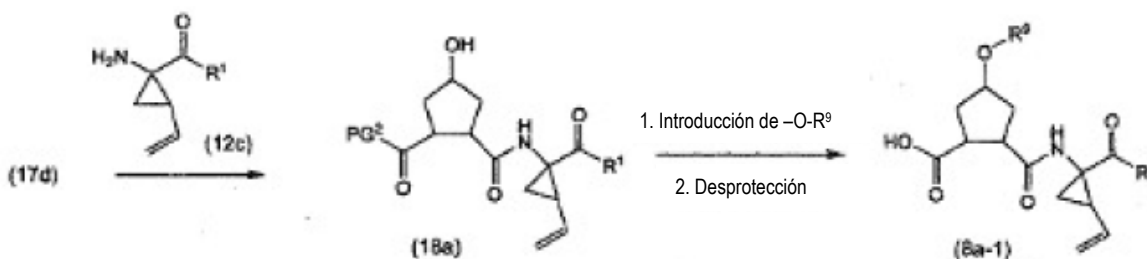


El ácido bicíclico (17b) puede prepararse, por ejemplo, a partir de una 3,4-bis(metoxicarbonil)-ciclopentanona (17a), como ha sido descrito por Rosenquist et al. en Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. Un primer paso en este procedimiento implica la reducción del grupo ceto con un agente reductor como borohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol, seguido por hidrólisis de los ésteres y finalmente cierre de anillo para dar la lactona bicíclica (17b) utilizando procedimientos de formación de lactonas, en particular utilizando anhídrido acético en presencia de una base débil tal como piridina. La funcionalidad ácido carboxílico en (17b) puede protegerse luego por introducción de un grupo protector de carboxilo apropiado, tal como un grupo PG^2 , que es como se ha especificado

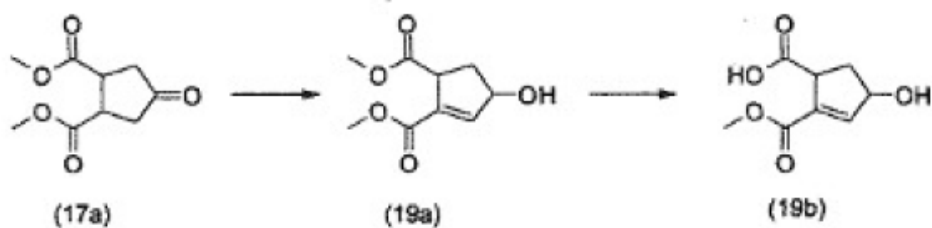
arriba, proporcionando así el éster bicíclico (17c). El grupo PG^2 en particular es lábil en medio ácido tal como un grupo t.butilo y se introduce v.g. por tratamiento con isobuteno en presencia de un ácido de Lewis o con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como una amina terciaria como dimetilaminopiridina o trietilamina en un disolvente tal como diclorometano. La apertura de la lactona de (17c) utilizando las condiciones de reacción arriba descritas, en particular con hidróxido de litio, proporciona el ácido (17d), que puede utilizarse en reacciones de acoplamiento con los bloques de construcción P1. El ácido libre en (17d) puede protegerse también, preferiblemente con un grupo protector de ácido PG^{2a} que es selectivamente escindible a PG^2 , y la función hidroxilo puede convertirse en un grupo $-OPG^1$ o en un grupo $-OR^9$. Los productos obtenidos después de la eliminación del grupo PG^2 son compuestos intermedios (17g) y (17i) que corresponden a los compuestos intermedios (13a) o (16a) especificados anteriormente.

Los compuestos intermedios con estereoquímica específica pueden prepararse por resolución de los compuestos intermedios en la secuencia de reacción anterior. Por ejemplo, (17b) puede resolverse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica, v.g. por reacción de la forma de sal con una base ópticamente activa o por cromatografía quiral, y los estereoisómeros resultantes pueden procesarse ulteriormente como se ha descrito arriba. Los grupos OH y COOH en (17d) están en posición *cis*. Los análogos *trans* pueden prepararse por inversión de la estereoquímica en el carbono que lleva la función OH utilizando reactivos específicos en las reacciones de introducción de OPG^1 u OR^9 que invierten la estereoquímica, tal como, v.g., por aplicación de una reacción de Mitsunobu.

En una realización, los compuestos intermedios (17d) se acoplan a bloques P1 (12b) o (12c), reacciones de acoplamiento que corresponden al acoplamiento del (13a) o (16a) con los mismos bloques P1, utilizando las mismas condiciones. La introducción subsiguiente de un sustituyente $-OR^9$ como se describe arriba, seguida por eliminación del grupo de protección de ácido PG^2 , proporciona compuestos intermedios (8a-1), que son una subclase de los compuestos intermedios (7a), o parte de los compuestos intermedios (16a). Los productos de reacción de la eliminación de PG^2 pueden acoplarse ulteriormente a un bloque de construcción P3. En una realización, PG^2 en (17d) es t.butilo que puede eliminarse en condiciones ácidas, v.g. con ácido trifluoroacético.

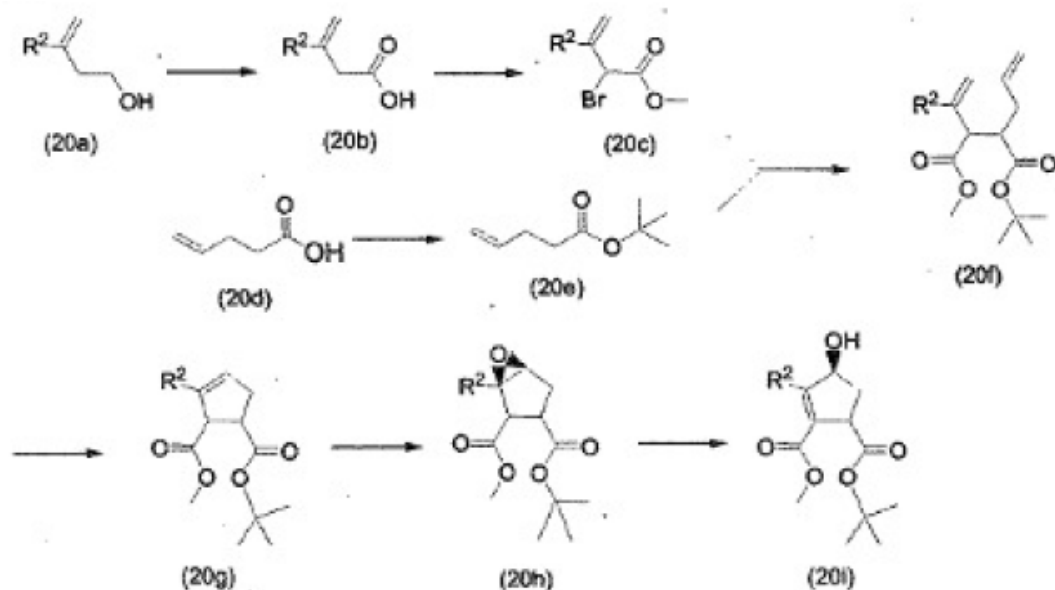


Un bloque de construcción P2 insaturado, es decir un anillo de ciclopenteno, puede prepararse como se ilustra en el esquema siguiente:



- 5 Una reacción de bromación-eliminación de 3,4-bis(metoxicarbonil)ciclopentanona (17a) como se describe por Dolby et al. en *Org. Chem.* 36 (1971) 1277-1285, seguida por reducción de la funcionalidad ceto con un agente reductor como borohidruro de sodio proporciona el ciclopentenol (19a). La hidrólisis selectiva del éster utilizando por ejemplo hidróxido de litio en un disolvente como una mezcla de dioxano y agua, proporciona el monoéster-ciclopentenol sustituido con hidroxilo (19b).
- 10

Un bloque de construcción P2 insaturado en el cual R^2 puede ser también distinto de hidrógeno, puede prepararse como se muestra en el esquema siguiente:



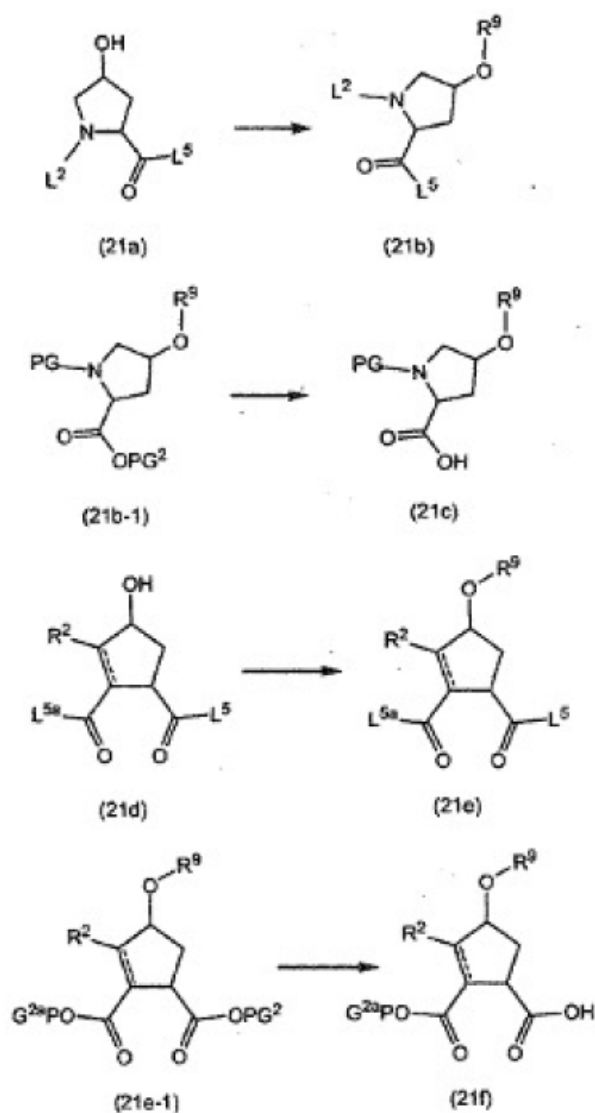
- 15 La oxidación de 3-metil-3-buten-1-ol (20a), disponible comercialmente, en particular por un agente oxidante tal como clorocromato de piridinio, proporciona (20b), que se convierte en el metiléster correspondiente, v.g. por tratamiento con cloruro de acetilo en metanol, seguido por una reacción de bromación con bromo, obteniéndose el α -bromo-éster (20c). El último puede condensarse luego con el alquenoil-éster (20e), obtenido a partir de (20d) por una reacción de formación de éster. El éster en (20e) es preferiblemente un t-butil-éster que puede prepararse a partir del ácido comercialmente disponible correspondiente
- 20

(20d), v.g. por tratamiento con dicarbonato de di-*terc*-butilo en presencia de una base como dimetilaminopiridina. El compuesto intermedio (20e) se trata con una base tal como litio-diisopropilamida en un disolvente como tetrahidrofurano, y se hace reaccionar con (20c) para dar el alquenil-diéster (20f). La ciclación de (20f) por una reacción de metátesis de olefinas, realizada como se ha descrito arriba, proporciona el derivado de ciclopenteno (20g). La epoxidación estereoselectiva de (20g) puede llevarse a cabo utilizando el método de epoxidación asimétrica de Jacobsen para obtener el epóxido (20h). Finalmente, una reacción de apertura del epóxido en condiciones básicas, v.g. por adición de una base, en particular DBN (1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-eno), proporciona el alcohol (20i). Opcionalmente, el enlace doble en el compuesto intermedio (20i) puede reducirse, por ejemplo por hidrogenación catalítica utilizando un catalizador como paladio sobre carbono, obteniéndose el compuesto de ciclopentano correspondiente. El *t*-butil-éster puede eliminarse para dar el ácido correspondiente, que subsiguientemente se acopla a un bloque de construcción P1.

El grupo $-R^9$ puede introducirse en los anillos de pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno en cualquier etapa conveniente de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Un enfoque consiste en introducir primeramente el grupo $-R^9$ en dichos anillos y añadir subsiguientemente los otros bloques deseados, es decir P1 (opcionalmente con la cola P1') y P3, seguido por la formación del macrociclo. Otro enfoque consiste en acoplar los bloques de construcción P2, que no llevan sustituyente $-O-R^9$ alguno, con cada uno de P1 y P3, y añadir el grupo $-R^9$ antes o después de la formación del macrociclo. En el último procedimiento, los restos P2 tienen un grupo hidroxilo, que puede protegerse por un grupo protector de hidroxilo PG^1 .

Los grupos R^9 pueden introducirse en los bloques de construcción P2 por reacción de compuestos intermedios hidroxilo-sustituidos (21a) o (21b) con los compuestos intermedios (4b) análogamente a lo arriba descrito para la síntesis de (I) a partir de (4a). Estas reacciones se representan en los esquemas siguientes, en los cuales L^2 es como se ha especificado arriba y L^5 y L^{5a} , independientemente uno de otro, representan hidroxilo, un grupo protector de carboxilo $-OPG^2$ u $-OPG^{2a}$, o L^5 puede representar también un grupo P1 tal como un grupo (d) o (e) como se ha especificado arriba, o L^{5a} puede representar también un grupo P3 tal como un grupo (b) como se ha especificado arriba. Los grupos PG^2 y PG^{2a} son como se ha especificado arriba. Donde los grupos L^5 y L^{5a} son PG^2 o PG^{2a} , los mismos se seleccionan de tal manera que cada grupo puede escindirse selectivamente para dar el otro. Por ejemplo, uno de L^5 y L^{5a} puede ser un grupo metilo o etilo y el otro un grupo bencilo o *t*-butilo.

En una realización en (21a), L^2 es PG y L^5 es $-OPG^2$, o en (21d), L^{5a} es $-OPG^2$ y L^5 es $-OPG^2$ y los grupos PG^2 se eliminan como se ha descrito arriba.

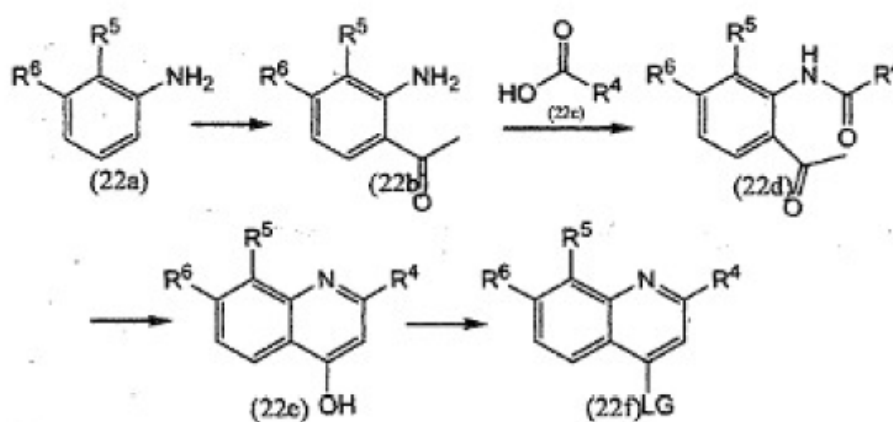


Alternativamente, cuando se manipulan análogos de ciclopentano hidroxi-sustituidos, el sustituyente de quinolina puede introducirse por la vía de una reacción de Mitsunobu similar por reacción del grupo hidroxilo del compuesto (2a') con el alcohol deseado (3b) en presencia de trifenilfosfina y un agente activador como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o análogos.

En otra realización, el grupo L^2 es BOC, L^5 es hidroxilo y el material de partida (21a) es BOC-hidroxirolina disponible comercialmente, o cualquier otra forma estereoisómera del mismo, v.g. BOC-L-hidroxirolina, en particular el isómero trans de la última. Donde L^5 en (21b) es un grupo protector de carboxilo, el mismo puede eliminarse siguiendo procedimientos como se han descrito arriba para dar (21c). En otra realización adicional, PG en (21b-1) es Boc y PG^2 es un alquiléster inferior, en particular un metil- o etil-éster. La hidrólisis del último éster para dar el ácido puede realizarse por procedimientos estándar, v.g. hidrólisis

ácida con ácido clorhídrico en metanol o con un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, en particular con LiOH. En otra realización, análogos de ciclopentano o ciclopenteno hidroxisustituídos (21d) se convierten en (21e), que, donde L^5 y L^{5a} son $-OPG^2$ o $-OPG^{2a}$, puede convertirse en los ácidos correspondientes (21f) por eliminación del grupo PG^2 . La eliminación de PG^{2a} en (21e-1) conduce a compuestos intermedios similares.

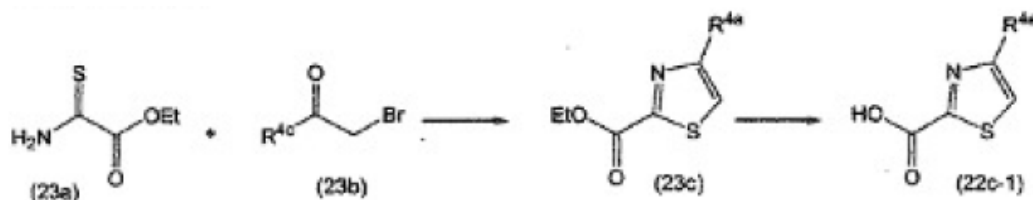
Los compuestos intermedios $Y-R^9$ (4b) pueden prepararse siguiendo métodos conocidos en la técnica utilizando materiales de partida conocidos. Cierta número de caminos de síntesis para tales compuestos intermedios se describirán a continuación con algo más de detalle. Por ejemplo, la preparación de las quinolinas intermedias arriba mencionadas se muestra a continuación en el esquema siguiente:



La acilación Friedel-Crafts de una anilina sustituida adecuada (22a), disponible sea comercialmente o por procedimientos conocidos en la técnica, utilizando un agente de acilación tal como cloruro de acetilo o análogos en presencia de uno o más ácidos de Lewis tales como tricloruro de boro y tricloruro de aluminio en un disolvente como diclorometano proporciona (22b). El acoplamiento de (22b) con un ácido carboxílico (22c), preferiblemente en condiciones básicas, por ejemplo en piridina, en presencia de un agente activador para el grupo carboxilato, por ejemplo $POCl_3$, seguido por cierre de anillo y deshidratación en condiciones básicas como *tert*-butóxido de potasio en *tert*-butanol proporciona el derivado de quinolina (22c). El último puede convertirse en (22f) en donde LG es un grupo lábil, v.g. por reacción de (22e) con un agente de halogenación, por ejemplo cloruro de fosforilo o análogo, o con un cloruro de arilsulfonilo, v.g. con cloruro de tosilo. El derivado de quinolina (22e) puede acoplarse en una reacción de Mitsunobu a un alcohol como se ha descrito arriba, o la quinolina (22f) puede hacerse reaccionar con (1a) en una reacción de arilación en O como se ha descrito arriba.

Una diversidad de ácidos carboxílicos con la estructura general (22c) pueden utilizarse en la síntesis anterior. Estos ácidos están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica. Un ejemplo de la preparación de

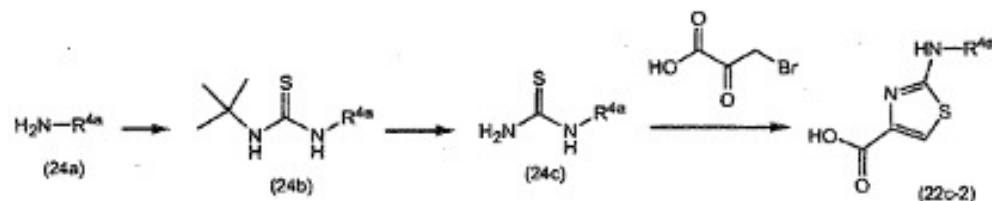
derivados de aminocarboxiaminotiazol sustituidos en posición 2 (23a-1), siguiendo el procedimiento descrito por Berdikhina et al. en Chem. Heterocycl. Compd. (traducción al inglés) (1991), 427-433, se muestra en el esquema de reacción siguiente que ilustra la preparación de 2-carboxi-4-isopropiltiazol (22c-1):



10 Se hace reaccionar tiooxamato de etilo (23a) con la β -bromocetona (23b) para formar el éster del ácido tiazolil-carboxílico (23c), que se hidroliza al ácido correspondiente (25c-1). El éster etílico en estos compuestos intermedios puede reemplazarse por otros grupos protectores de carboxilo PG², como se ha definido arriba. En el esquema anterior, R^{4a} es como se ha definido arriba en particular es C₁₋₄alquilo, de modo más particular isopropilo.

15 La bromocetona (23b) puede prepararse a partir de 3-metil-butan-2-ona (MIK) con un agente de sililación (tal como TLSCL) en presencia de una base adecuada (en particular LiHMS) y bromo.

La síntesis de ácidos carboxílicos adicionales (22c), en particular de ácidos aminotiazolcarboxílicos sustituidos (25a-2) se ilustra a continuación:

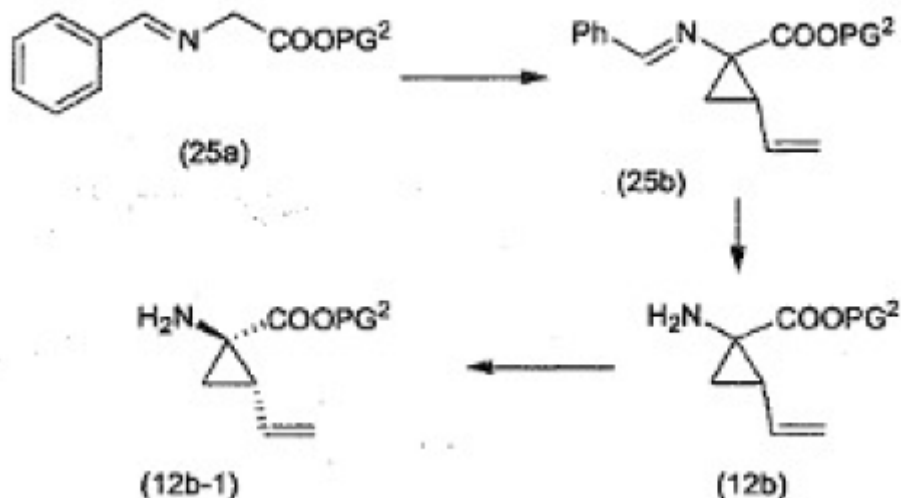


25 La tiourea (24c) con diversos sustituyentes R^{4a}, que en particular son C₁₋₆alquilo, puede formarse por reacción de la amina apropiada (24a) con *tert*-butilisocianato en presencia de una base como diisopropiletilamina en un disolvente como diclorometano seguido por eliminación del grupo *tert*-butilo en condiciones ácidas. La condensación subsiguiente del derivado de tiourea (24c) con ácido 3-bromopirúvico proporciona el ácido tiazolcarboxílico (22c-2).

Síntesis de los Bloques de Construcción P1

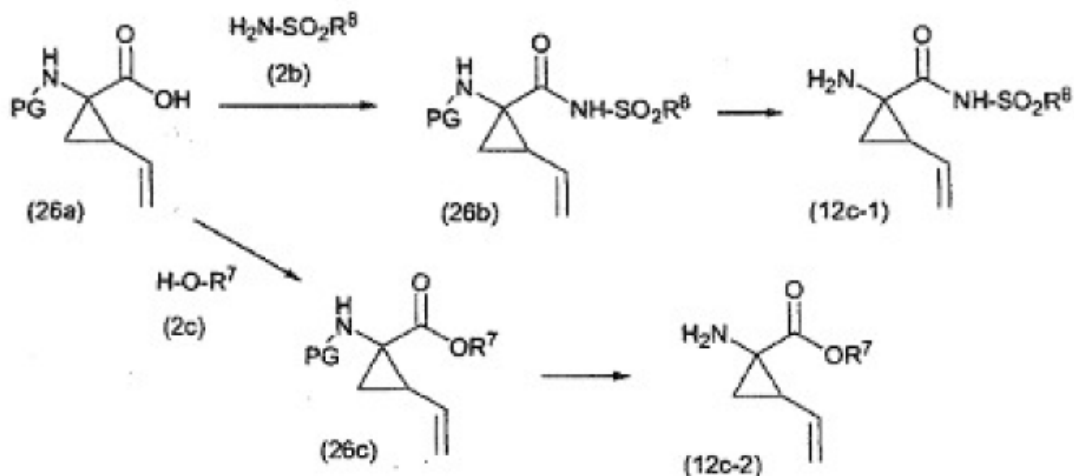
30 El ciclopropano-aminoácido utilizado en la preparación del fragmento P1 está disponible comercialmente o se puede preparar utilizando procedimientos conocidos en la técnica.

En particular, el éster amino-vinil-ciclopropilético (12b) puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 00/09543 o como se ilustra en el esquema siguiente, en donde PG² es un grupo protector de carboxilo como se ha especificado arriba:



El tratamiento de la imina disponible comercialmente u obtenible fácilmente (25a) con
 5 1,4-dihalobuteno en presencia de una base produce (25b) que, después de hidrólisis, pro-
 porciona el ciclopropilaminoácido (12b), que tiene el sustituyente alilo en configuración *syn*
 respecto al grupo carboxilo. La resolución de la mezcla enantiomérica (12b) da como resul-
 tado (12b-1). La resolución se realiza utilizando procedimientos conocidos en la técnica
 tales como separación enzimática; cristalización con un ácido quiral; o derivatización quími-
 ca; o por cromatografía quiral en columna. Los compuestos intermedios (12b) o (12b-1)
 10 pueden acoplarse a los derivados P2 apropiados como se ha descrito arriba.

Los bloques de construcción P1 para la preparación de compuestos de acuerdo con
 la fórmula general (I) en donde R^1 es $-OR^7$ o $-NH-SO_2R^8$ pueden prepararse por reacción de
 los aminoácidos (23a) con el alcohol o amina apropiado respectivamente en condiciones
 15 estándar para formación de ésteres o amidas. Los ciclopropil-aminoácidos (23a) se prepa-
 ran por introducción de un grupo PG protector en N, y eliminación de PG^2 y los aminoáci-
 dos (a) se convierten en las amidas (12c-1) o ésteres (12c-2), que son subgrupos de los
 compuestos intermedios (12c), como se reseña en el esquema de reacción siguiente, en
 donde PG es como se ha especificado arriba.



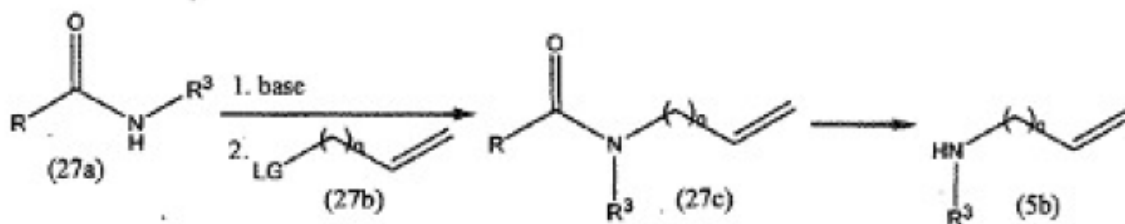
La reacción de (26a) con la amina (2b) es un procedimiento de formación de amidas. La reacción similar con (2c) es una reacción de formación de ésteres. Ambas pueden realizarse siguiendo los procedimientos arriba descritos. Esta reacción produce compuestos intermedios (26b) o (26c), de los cuales se elimina el grupo protector de amino por métodos estándar tales como los arriba descritos. Esto da como resultado a su vez el compuesto intermedio deseado (12c-1). Los materiales de partida (26a) pueden prepararse a partir de los compuestos intermedios (12b) arriba mencionados por introducción primeramente de un grupo PG protector de N y eliminación subsiguiente del grupo PG².

En una realización, la reacción de (26a) con (2b) se realiza por tratamiento del aminoácido con un agente de acoplamiento, por ejemplo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) o análogos, en un disolvente como THF seguido por reacción con (2b) en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Alternativamente, el aminoácido puede tratarse con (2b) en presencia de una base como diisopropiletilamina seguido por tratamiento con un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidino-fosfonio (disponible comercialmente como PyBOP[®]) para efectuar la introducción del grupo sulfonamida.

Los compuestos intermedios (12c-1) o (12c-2) pueden acoplarse a su vez a los derivados apropiados de prolina, ciclopentano o ciclopenteno como se ha descrito arriba.

Síntesis de los bloques de construcción P3

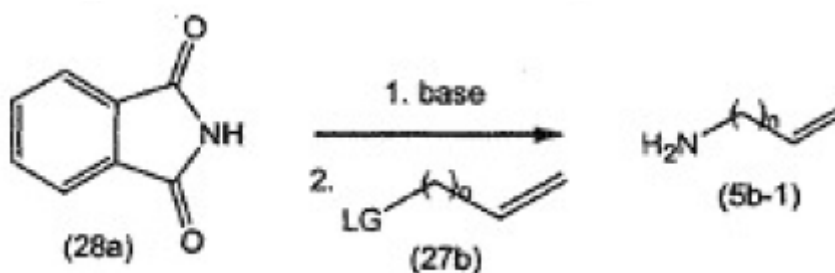
Los bloques de construcción P3 están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con metodologías conocidas por los expertos en la técnica. Una de estas metodologías se muestra en el esquema siguiente y utiliza aminas monoaciladas tales como trifluoroacetamida o una amina protegida con Boc.



En el esquema anterior, R junto con el grupo CO forma un grupo protector de N, en particular R es *t*-butoxi, trifluorometilo; R³ y n son como se define arriba y LG es un grupo lábil, en particular halógeno, v.g. cloro o bromo.

Las aminas monoaciladas (27a) se tratan con una base fuerte tal como hidruro de sodio y se hacen reaccionar subsiguientemente con un reactivo LG-C₅₋₈alquenilo (27b), en particular haloC₅₋₈alquenilo, para formar las aminas protegidas correspondientes (27c). La desprotección de (27c) proporciona (5b), que son bloques de construcción P3. La desprotección dependerá del grupo funcional R; así, si R es *t*-butoxi, la desprotección de la amina protegida con Boc correspondiente puede realizarse con un tratamiento ácido, v.g. ácido trifluoroacético. Alternativamente, cuando R es por ejemplo trifluorometilo, la eliminación del grupo R se realiza con una base, v.g. hidróxido de sodio.

El esquema siguiente ilustra otro método adicional para preparar un bloque de construcción P3, a saber una síntesis de Gabriel de C₅₋₈alquenilaminas primarias, que puede llevarse a cabo por el tratamiento de una ftalimida (28a) con una base, tal como NaOH o KOH, y con (27b), que es como se ha especificado arriba, seguido por hidrólisis de la N-alquenil-imida intermedia para generar una C₅₋₈alquenilamina primaria (5b-1).



En el esquema anterior, n es como se ha definido arriba.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse unos en otros siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, los grupos amino pueden alquilarse en N, los grupos nitro pueden reducirse a grupos amino, un átomo halo puede intercambiarse por otro halo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno

trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de oxidación en *N* puede llevarse a cabo generalmente por reacción del material de partida de fórmula (I) con un peróxido apropiado orgánico o inorgánico. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halo-sustituido, v.g. ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, v.g. etanol y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Las formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros pueden separarse por métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, v.g., distribución en contracorriente, cromatografía líquida y análogas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse como mixturas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I), que son suficientemente básicos o ácidos, pueden convertirse en las correspondientes formas de sal diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado, o respectivamente una base quiral. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de ellas por álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto puede sintetizarse por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos pueden emplear ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se especifica en esta memoria, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifican en esta memoria, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para actuar profilácticamente contra, para estabilizar o para reducir la infección viral, y en particular infección por el virus HCV, en individuos infectados o individuos que se encuentran en riesgo de ser infectados. En otro aspecto adicional, esta invención se refiere

a un proceso de preparación de una composición farmacéutica como se especifica en esta memoria, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se especifica en esta memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifican en esta memoria.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente para administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o complejo metálico, como el ingrediente activo, se combina en mixtura íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, particularmente, para administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones, o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas, y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso pueden emplearse obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse por ejemplo soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mixtura de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y análogos apropiados. Se incluyen asimismo preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco tiempo antes de su utilización, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo importante en la piel.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por inhalación oral o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleadas en la técnica para administración por esta vía. Así, en general, los compuestos de la presente invención pue-

den administrarse a los pulmones en la forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una solución. Cualesquiera sistemas desarrollados para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación oral o insuflación son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

5 Así pues, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica adaptada para administración por inhalación o insuflación a través de la boca que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por inhalación de una solución en dosis nebulizadas o aerosolizadas.

10 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosis unitaria tal como se utiliza en esta memoria hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, pastillas, soluciones o suspensiones inyectables, y múltiples segregados de las mismas.

15 Los compuestos de fórmula (I) exhiben propiedades antivirales. Las infecciones virales y sus enfermedades asociadas que pueden tratarse con los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones causadas por HCV y otros flavivirus patógenos tales como la fiebre Amarilla, la fiebre del Dengue (tipos 1-4), la encefalitis de St. Louis, la encefalitis japonesa, la encefalitis del valle de Murray, el virus del Nilo Occidental y el virus Kunjin. Las enfermedades asociadas con HCV incluyen fibrosis, inflamación y necrosis hepática progresiva que conduce a cirrosis, enfermedad hepática de etapa final, y HCC; y para los otros flavivirus patógenos las enfermedades incluyen fiebre Amarilla, fiebre del Dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Algunos de los compuestos de esta invención son además activos contra cepas mutadas de HCV. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención exhiben un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades
20 atractivas en términos de biodisponibilidad, con inclusión de una semi-vida aceptable, AUC (área bajo la curva), y valores pico y ausencia de fenómenos desfavorables tales como comienzo rápido insuficiente y retención tisular. La actividad antiviral *in vitro* contra HCV de los compuestos de fórmula (I) se testó en un sistema de replicación del HCV celular basado en Lohmann et al. (1999) Science 285: 110-113, con las modificaciones ulteriores descritas por
25 Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, que se ilustra adicionalmente en la sección de ejemplos. Este modelo, si bien no es un modelo completo de infección para HCV, está aceptado generalmente como el más robusto y eficiente modelo de replicación autónoma del RNA de HCV disponible actualmente. Los compuestos que exhiben actividad
30
35

anti-HCV en este modelo celular se consideran como candidatos para desarrollo ulterior en el tratamiento de las infecciones por HCV en los mamíferos. Se apreciará que es importante distinguir entre compuestos que interfieren específicamente con las funciones del HCV de aquéllas que ejercen efectos citotóxicos y citostáticos en el modelo del replicón del HCV, y como consecuencia causan una disminución en la concentración de RNA de HCV o de enzimas informadoras ligadas. Se conocen ensayos en este campo para la evaluación de la citotoxicidad celular basados por ejemplo en la actividad de enzimas mitocondriales utilizando tintes fluorógenos rédox tales como resazurina. Adicionalmente, existen filtros contadores de células para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad de genes informadores ligados, tales como la luciferasa de luciérnaga. Tipos de célula apropiados pueden equiparse por transfección estable con un gen informador de luciferasa cuya expresión es dependiente de un promotor génico constitutivamente activo, y tales células pueden utilizarse como contrafiltro para eliminar los inhibidores no selectivos.

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-HCV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición y formas estereoquímicamente isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos que sufren una infección viral, particularmente una infección por HCV, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular flavivirus tales como HCV.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden utilizarse por tanto como medicamentos. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a los individuos infectados por virus o a individuos propensos a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las condiciones asociadas con la infección viral, en particular la infección por HCV.

La presente invención se refiere también al uso de los presentes compuestos o cualquier subgrupo de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, particularmente infección por HCV.

La presente invención se refiere adicionalmente a un método de tratamiento de un animal de sangre caliente infectado por un virus, o que se encuentra en riesgo de verse infectado por un virus, en particular por HCV, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad anti-viral eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se especifica en esta memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), como se especifica en esta memoria.

Asimismo, la combinación de un compuesto anti-HCV previamente conocido, tal como, por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y/o ribavirina, y un compuesto de fórmula (I) puede utilizarse como medicamento en una terapia de combinación. El término "terapia de combinación" se refiere a un producto que contiene obligatoriamente (a) un

compuesto de fórmula (I), y (b) opcionalmente otro compuesto anti-HCV, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de las infecciones de HCV, en particular, el tratamiento de las infecciones de HCV.

5 Los compuestos anti-HCV abarcan agentes seleccionados de un inhibidor de la polimerasa de HCV, un inhibidor de la proteasa de HCV, un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV, y un agente inmunomodulador, un agente antiviral, y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de la HCV-polimerasa incluyen, pero sin carácter limitante, NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, HCV-371, HCV-086, HCV-796 y R-1479.

10 Los inhibidores de las proteasas de HCV (inhibidores NS2-NS3 e inhibidores NS3-NS4A) incluyen, pero sin carácter limitante, los compuestos de WO 02/18369 (véase, v.g. página 273, líneas 9-22 y página 274, línea 4 a página 276, línea 11); BILN-2061, VX-950, GS-9132 (ACH-806), SCH-503034, y SCH-6. Agentes adicionales que pueden utilizarse son los descritos en WO-98/17679, WO-00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO
15 99/07734, (Boehringer Ingelheim J, WO 2005/073216, WO2005073195 (Medivir) y agentes estructuralmente similares.

Inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del HCV incluyen la helicasa NS3; inhibidores de metaloproteasas; inhibidores oligonucleotídicos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y análogos; siRNA's tales como SIRPLEX-140-N y análogos; RNA de horquilla corta codificado por vector (shRNA); DNAzimas; ribozimas específicas del HCV tales como heptazima, RPL13919 y análogas; inhibidores de entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y análogos; inhibidores de alfa-glucosidasas tales como celgosivir, UT-231B y análogos; KPE-02003002; y BIVN 401.

25 Agentes inmunomoduladores incluyen, pero sin carácter limitante: compuestos de isoformas de interferón naturales y recombinantes, con inclusión de α -interferón, β -interferón, γ -interferón, ω -interferón y análogos, tales como Intron A®, Roferon-A®, Canferon-A300®, Advaferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta®, Feron® y análogos; compuestos de interferón derivados con polietilenglicol (pegilados), tales como PEG-interferón- α -2a (Pegasys®), PEG-interferón- α -2b (PG-Intron®), IFN- α -con1
30 pegilado y análogos; formulaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón tales como el interferón-albuferón α fusionado con albúmina y análogos; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, tales como resiquimod y análogos; interleuquinas; compuestos que mejoran el desarrollo de la respuesta de las células T adyuvantes tipo I; tales como SCV-07 y análogos; agonistas de los receptores de tipo
35 PEAJE tales como CpG-10101 (actilón), isatoribina y análogos; timosina- α -1; ANA-245; ANA-246; dihidrocloruro de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligén; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y análogos; y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, HCV E1E2/MP9 y análogas.

Otros agentes antivirales incluyen, pero sin carácter limitante, ribavirina, amantadina, viramidina, nitazoxamida; telbivudina; NOV-205; tarihavirina; inhibidores de la entrada de ribosomas internos; inhibidores virales de amplio espectro, tales como inhibidores IMPDH (v.g., compuestos de US5.807.876, US6.498.178, US6.344.465, US6.054.472, 5 WO97/40028, wo98/40381, WO00/56331 y ácido micofenólico y derivados del mismo, con inclusión, pero sin carácter limitante, de VX-950, merimepodib (VX-497), VX-148, y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

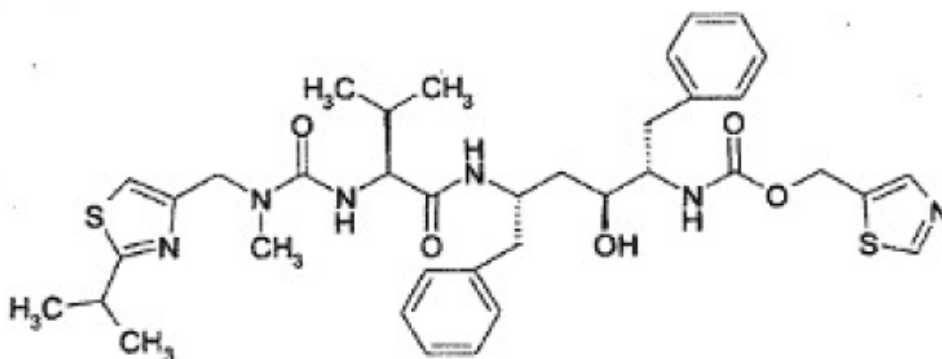
Así, para combatir o tratar las infecciones de HCV, los compuestos de fórmula (I) pueden co-administrarse en combinación con, por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α 10 pegilado y/o ribavirina, así como agentes terapéuticos basados en anticuerpos direccionados contra epítopes de HCV, RNA interferente pequeño (Si RNA), ribozimas, DNazimas, RNA antisentido, antagonistas de moléculas pequeñas de, por ejemplo, la proteasa NS3, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B.

De acuerdo con ello, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de 15 fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo como se define arriba para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad de HCV en un mamífero infectado con virus HCV, en donde dicho medicamento se utiliza en una terapia de combinación, comprendiendo preferiblemente dicha terapia de combinación un compuesto de fórmula (I) y otro compuesto inhibidor de HCV, v.g. IFN- α (pegilado) y/o ribavirina.

En otro aspecto adicional, se proporcionan combinaciones de un compuesto de 20 fórmula (I) como se especifica en esta memoria y un compuesto anti-HCV. Los últimos son preferiblemente aquellos inhibidores de HIV que tienen un efecto positivo sobre el metabolismo y/o la farmacocinética de los fármacos que mejoran la biodisponibilidad. Un ejemplo de un inhibidor de HIV de este tipo es ritonavir.

Como tal, la presente invención proporciona adicionalmente una combinación que 25 comprende (a) un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto ritonavir, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y méto- 30 dos para su preparación se describen en WO94/14436. Para formas de dosificación preferidas de ritonavir, véase US6.037.157, y los documentos citados en el mismo; US5.484.801, US08/402.690, y WO95/07696 y WO95/09614. Ritonavir tiene la fórmula siguiente:



En una realización adicional, la combinación que comprende (a) un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende adicionalmente un compuesto anti-HCV adicional seleccionado de los compuestos que se describen en esta memoria.

En una realización de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar una combinación como se describe en esta memoria, que comprende el paso de combinar un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización alternativa de la invención proporciona un proceso en el cual la combinación comprende uno o más agentes adicionales como se describen en esta memoria.

Las combinaciones de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos. Dicha utilización como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a individuos infectados por HCV de una cantidad eficaz para combatir las condiciones asociadas con HCV y otros flavi- y pestivirus patógenos. Por consiguiente, las combinaciones de la presente invención pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento útil para tratar, prevenir o combatir una infección o enfermedad asociada con infección por HCV en un mamífero, en particular para tratar condiciones asociadas con HCV y otros flavi- y pestivirus patógenos.

En una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descritas en esta memoria y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, la composición farmacéutica comprende además un agente adicional seleccionado de un inhibidor de la polimerasa de HCV, un in-

hibidor de la proteasa de HCV, un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV, y un agente inmunomodulador, un agente antiviral, y combinaciones de los mismos.

Las composiciones pueden formularse en formas de dosificación farmacéutica adecuadas tales como las formas de dosificación descritas anteriormente. Cada uno de los ingredientes activos puede formularse por separado y las formulaciones pueden co-administrarse o puede proporcionarse una formulación que contiene ambos y, en caso deseado, otros ingredientes activos.

Como se utiliza en esta memoria, debe entenderse que el término "composición" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que sea resultado, directo o indirecto, de la combinación de los ingredientes especificados.

En una realización, las combinaciones proporcionadas en esta memoria pueden formularse también como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia del HIV. En dicho caso, el compuesto de fórmula general (I) o cualquier subgrupo de los mismos, se formula en una composición farmacéutica que contiene otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y el ritonavir se formula por separado en una composición farmacéutica que contiene otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Convenientemente, estas dos composiciones farmacéuticas separadas pueden formar parte de un kit para uso simultáneo, separado o secuencial.

Así, los componentes individuales de la combinación de la presente invención pueden administrarse por separado, en momentos diferentes durante el curso de la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación divididas o simples. Por consiguiente, debe entenderse que la presente invención abarca la totalidad de dichos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administración" debe interpretarse de acuerdo con ello. En una realización preferida, las formas de dosificación separadas se administran aproximadamente al mismo tiempo.

En una realización, la combinación de la presente invención contiene una cantidad de ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es suficiente para mejorar clínicamente la biodisponibilidad del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) con relación a la biodisponibilidad cuando dicho inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) se administra solo.

En otra realización, la combinación de la presente invención contiene una cantidad de ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es suficiente para aumentar al menos una de las variables farmacocinéticas del inhibidor de la proteasa NS3/4a del HCV de fórmula (I) seleccionada de $t_{1/2}$, C_{min} , C_{max} , C_{ss} , AUC a las 12 horas, o AUC a las 24 horas, con relación a dicha al menos una variable farmacocinética cuando el inhibidor de la proteasa NS3/4a del HCV de fórmula (I) se administra solo.

Una realización adicional se refiere a un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV que comprende administrar a un individuo que se encuentra en necesidad de dicha mejora una combinación como se define en esta memoria, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cada componente de dicha combinación.

En una realización adicional, la invención se refiere al uso de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un mejorador de al menos una de las variables farmacocinéticas de un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) seleccionada de $t_{1/2}$, C_{min} , C_{max} , C_{ss} , AUC a las 12 horas, o AUC a las 24 horas; con la salvedad de que dicho uso no se realiza en el cuerpo humano o animal.

El término "individual", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

La biodisponibilidad se define como la fracción de la dosis administrada que alcanza la circulación sistémica. $t_{1/2}$ representa la semi-vida o tiempo requerido para que la concentración en plasma descienda a la mitad de su valor original. C_{ss} es la concentración en estado estacionario, es decir la concentración para la cual la tasa de entrada de fármaco es igual a la tasa de eliminación. C_{min} se define como la concentración más baja (mínima) medida durante el intervalo de dosificación. C_{max} representa la concentración más alta (máxima) medida durante el intervalo de dosificación. AUC se define como el área bajo la curva concentración en plasma-tiempo durante un periodo definido de tiempo.

Las combinaciones de esta invención pueden administrarse a humanos en intervalos de dosificación específicos para cada componente comprendido en dichas combinaciones. Los componentes comprendidos en dichas combinaciones pueden administrarse juntos o por separado. Los inhibidores de la proteasa NS3/4a de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, y ritonavir o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden tener niveles de dosificación del orden de 0,02 a 5,0 gramos por día.

Cuando el inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) y Ritonavir se administran en combinación, la relación en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir está comprendida convenientemente en el intervalo de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 1:15, o desde aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:15, o desde aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:15, como valor típico desde aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, y de modo más general desde aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8. Son útiles también relaciones en peso de los inhibidores de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir comprendidas entre aproximadamente 6:1 y aproximadamente 1:6, desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, o desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, o desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, o desde aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente

1:1,5. En un aspecto, la cantidad en peso de los inhibidores de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) es igual a o mayor que la de ritonavir, estando comprendida la relación en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir convenientemente en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, como valor típico desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, y como valor más típico desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1. Son útiles también relaciones en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a de CV de fórmula (I) a ritonavir comprendidas entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 6:1, o desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, o desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, o desde aproximadamente 3:2 a aproximadamente 3:1, o desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1 o desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se utiliza en esta memoria significa aquella cantidad de compuesto o componente o agente farmacéutico activo que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que se pretende, en el contexto de la presente invención, por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad que se esté tratando. Dado que la presente invención se refiere a combinaciones que comprenden dos o más agentes, la "cantidad terapéuticamente eficaz" es aquella cantidad de los agentes considerados juntos tal que el efecto combinado provoca la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende (a) el compuesto de fórmula (I) y (b) ritonavir, sería aquella cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de ritonavir que, cuando se administran juntos, tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz.

En general, se contempla que una cantidad antiviral diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, conteniendo 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La dosificación y la frecuencia exactas de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la condición particular que se esté tratando, la gravedad de la condición que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y la condición física general del paciente particular así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en esta memoria son por tanto sólo líneas orientativas.

De acuerdo con una realización, el inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) y ritonavir pueden co-administrarse una o dos veces al día, preferentemente por vía oral, siendo la cantidad de los compuestos de fórmula (I) por dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 2500 mg, y la cantidad de ritonavir por dosis es de 1 a aproximadamente 2500 mg. En otra realización, las cantidades por dosis para una o dos co-administraciones diarias son de aproximadamente 50 a aproximadamente 1500 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 50 a aproximadamente 1500 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 100 a aproximadamente 800 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son de aproximadamente 150 a aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula (I) y de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son desde aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 20 a aproximadamente 300 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son desde aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 40 a aproximadamente 100 mg de ritonavir.

Combinaciones ilustrativas del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para dosificación una o dos veces al día incluyen 50/100, 100/100, 150/100, 200/100, 250/100, 300/100, 350/100, 400/100, 450/100, 50/133, 100/133, 150/133, 200/133, 250/133, 300/133, 50/150, 100/150, 150/150, 200/150, 250/150, 50/200, 100/200, 150/200, 200/200, 250/200, 300/200, 50/300, 80/300, 150/300, 200/300, 250/300, 300/300, 200/600, 400/600, 600/600, 800/600, 1000/600, 200/666, 400/666, 600/666, 800/666, 1000/666, 1200/666, 200/800, 400/800, 600/800, 800/800, 1000/800, 1200/800, 200/1200, 400/1200, 600/1200, 800/1200, 1000/1200, y 1200/1200. Otras combinaciones ilustrativas del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para dosificación una o dos veces al día incluyen 1200/400, 800/400, 600/400, 400/200, 600/200, 600/100, 500/100, 400/50, 300/50, y 200/50.

En una realización de la presente invención, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección de HCV o para inhibir la proteasa NS3 de HCV; y material de empaquetamiento que comprende un marcador que indica que la composición puede utilizarse para tratar infección por el virus de la hepatitis C; en donde la composición comprende un compuesto de la fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo, o la combinación que se describe en esta memoria.

Otra realización de la presente invención concierne a un kit o envase que comprende un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de la misma, o una combinación de acuerdo con la invención que combina un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para utilización como un estándar o reactivo en un test o ensayo para determinación de la capacidad de productos farmacéuticos potenciales para inhibir la proteasa NS3/4a de HCV, el crecimiento de HCV, o ambas cosas. Este aspecto de la invención puede encontrar su utilización en programas de investigación farmacéutica.

Los compuestos y combinaciones de la presente invención pueden utilizarse en ensayos de analitos diana de alta capacidad tales como los destinados a medir la eficacia de dicha combinación en el tratamiento del HCV.

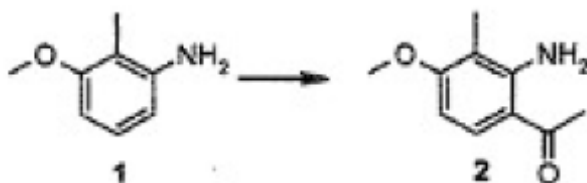
Ejemplos

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar la presente invención y no limitar la invención a los mismos.

Ejemplo 1: Preparación de compuestos intermedios representativos

Síntesis de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolina (4)

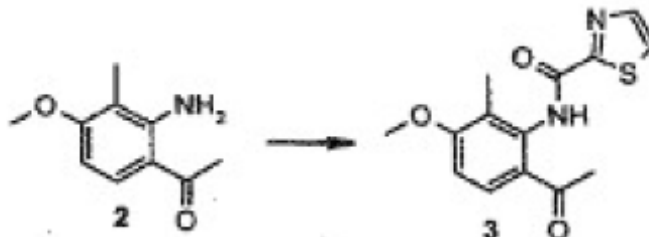
Paso A



Una solución de BCl_3 (1,0M en CH_2Cl_2 , 194 ml) se añadió gota a gota mediante una cánula durante 20 min, bajo presión de argón, a 0°C a una solución de 3-metoxi-2-metilaminilina (25,4 g, 185 mmoles) en xileno (300 ml). La temperatura se mantuvo entre 0°C y 10°C hasta que se completó la adición. Después de 30 min adicionales a 0°C , se añadió gota a gota acetonitrilo (12,6 ml, 241 mmol) bajo argón a 0°C . Después de 30 min a 0°C , la suspensión resultante se transfirió a un embudo de goteo, y se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml). Esta mezcla se añadió a 0°C bajo argón durante 20 min a una suspensión de AlCl_3 (25,9 g, 194 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 ml). La solución de color anaranjado resultante se calentó en un baño de aceite a 70°C en corriente de nitrógeno durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron agua enfriada en hielo y CH_2Cl_2 . Esta mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, y se enfrió luego a la temperatura ambiente. Después de 12 h, el pH se ajustó a 3 a 0°C con NaOH 6N. La solución se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó sucesivamente con agua, NaOH 1N, y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró a la temperatura ambiente en diisopropil-éter (50 ml) durante 0,5 h. A continuación, se enfrió la suspensión a 0°C , se filtró,

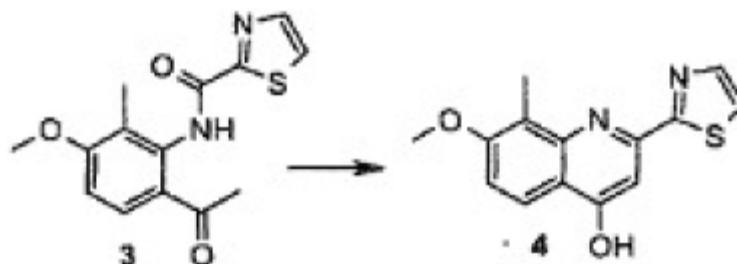
y se lavó con una pequeña porción de diisopropil-éter, y se secó a alto vacío para dar 15,4 g (46%) del producto deseado **2**: $m/z = 180$ (M+H)⁺.

Paso B



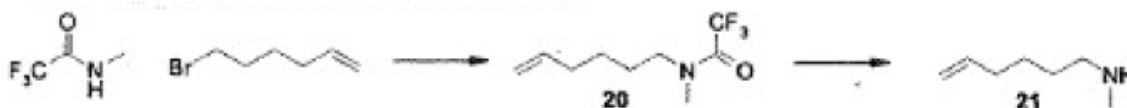
- 5 Se añadieron EDCI (257 mg, 1,34 mmoles) y HOAt (152 mg, 1,12 mmoles) a una solución agitada de **2** (200 mg, 1,12 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) y DMF seca (1 ml). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ 1N. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NH₄Cl 1N y con agua, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó. La purificación por cromatografía flash (gradiente AcOEt/heptano, 10:90 a 50:50), proporcionó 62 mg (19%) del producto diana; $m/z = 291$ (M+H)⁺.

Paso C



- 15 Se añadió *t*BuOK (50 mg, 0,448 mmoles) a una suspensión de acetofenona **3** (62 mg, 0,213 mmoles) en *t*BuOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante una noche, y se enfrió luego a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se acidificó con KHSO₄, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 43 mg (74%) del producto diana como un polvo blanco: $m/z = 273$ (M+H)⁺.

- 20 Síntesis de (hex-5-enil)(metil)amina (**21**):



Paso A

- 25 Se añadió lentamente hidruro de sodio (1,05 eq) a 0°C a una solución de *N*-metiltrifluoroacetamida (25 g) en DMF (140 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A continuación, se añadió gota a gota una solución de bromo-

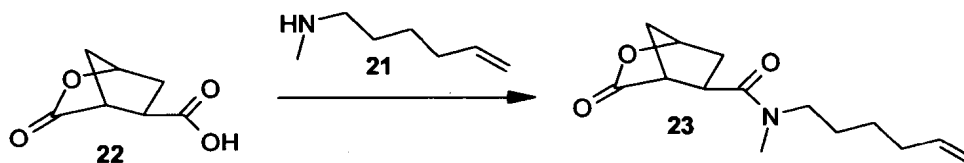
hexeno (32,1 g) en DMF (25 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 35 g del producto diana **20** como un aceite amarillento que se utilizó sin purificación ulterior en el paso final.

5 Paso B

Una solución de hidróxido de potasio (187,7 g) en agua (130 ml) se añadió gota a gota a una solución de **20** (35 g) en metanol (200 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se vertió luego la mezcla de reacción en agua (100 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se destiló el éter a la presión atmosférica. El aceite resultante se purificó por destilación a vacío (presión de 13 mmHg, 50°C) para dar 7,4 g (34%) del producto del título **21** como un aceite incoloro: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5,8 (m, 1 H), 5 (ddd, *J* = 17,2 Hz, 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1 H), 4,95 (m, 1H), 2,5 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (br s, 1H).

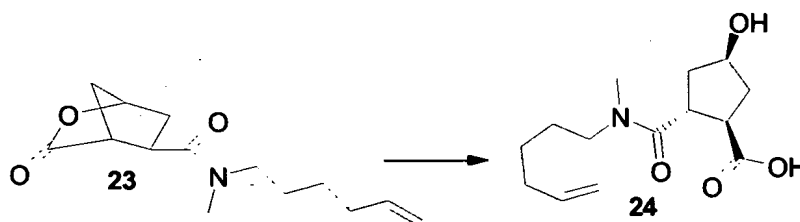
10 Ejemplo 2: Preparación de ácido 17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**)

15 Paso A



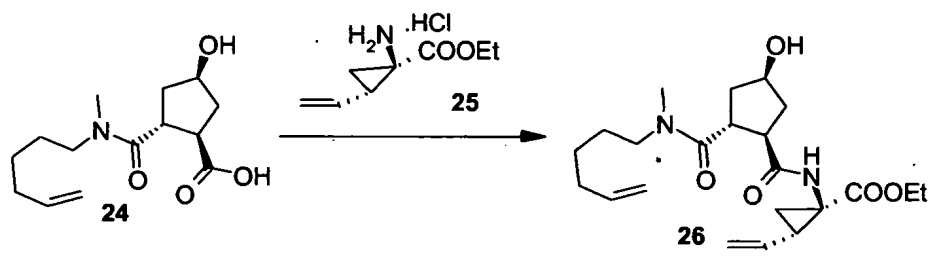
Se añadió ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico **22** (500 mg, 3,2 mmoles) en 4 ml de DMF a 0°C a HATU (1,34 g, 3,52 mmoles) y *N*-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3,84 mmoles) en DMF (3 ml), seguido por DIPEA. Después de agitar durante 40 min a 0°C, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h. Se evaporó luego el disolvente, se disolvió el residuo en EtOAc (70 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron. La purificación por cromatografía flash (EtOAc/éter de petróleo, 2:1) proporcionó 550 mg (68%) del producto diana **23** como un aceite incoloro: *m/z* = 252 (M+H)⁺.

25 Paso B



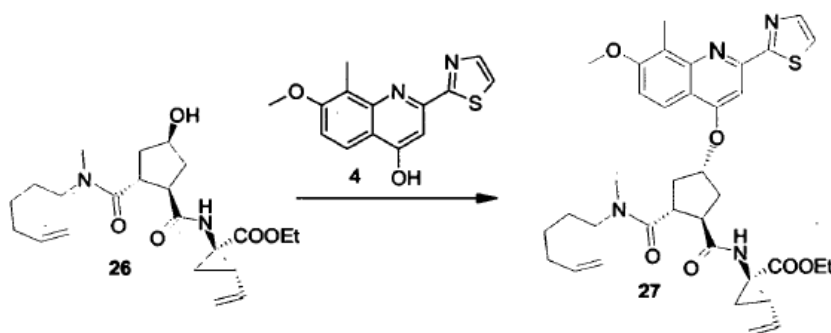
Una solución de LiOH (105 mg en 4 ml de agua) se añadió a 0°C a la lactona-amida **23**. Después de 1 h, la conversión era completa (HPLC). La mixtura se acidificó a pH 2-3 con HCl 1N, se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄), se evaporó, se coevaporó varias veces con tolueno, y se secó a alto vacío durante una noche para dar 520 mg (88%) del producto diana **24**: $m/z = 270$ (M+H)⁺.

Paso C

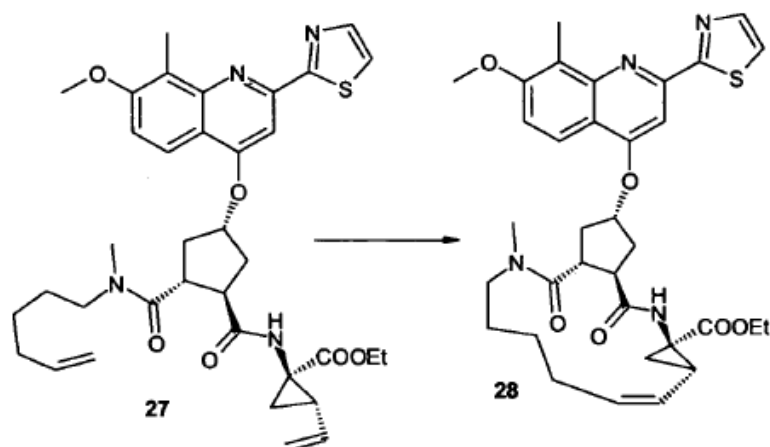


El hidrocloreuro del éster etílico del ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico **25** (4,92 g, 31,7 mmoles), y HATU (12,6 g, 33,2 mmoles) se añadieron a **24** (8,14 g, 30,2 mmoles). La mixtura se enfrió en un baño de hielo bajo argón, y se añadieron luego sucesivamente DMF (100 ml) y DIPEA (12,5 ml, 11,5 mmoles). Después de 30 min a 0°C, la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas más. A continuación, la mixtura de reacción se repartió entre EtOAc y agua, se lavó sucesivamente con HCl 0,5N (20 ml) y NaCl saturado (2 x 20 ml, y se secó (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía flash (AcOEt/CH₂Cl₂/éter de petróleo, 1:1:1) proporcionó 7,41 g (60%) del producto diana **26** como un aceite incoloro: $m/z = 407$ (M+H)⁺.

Paso D



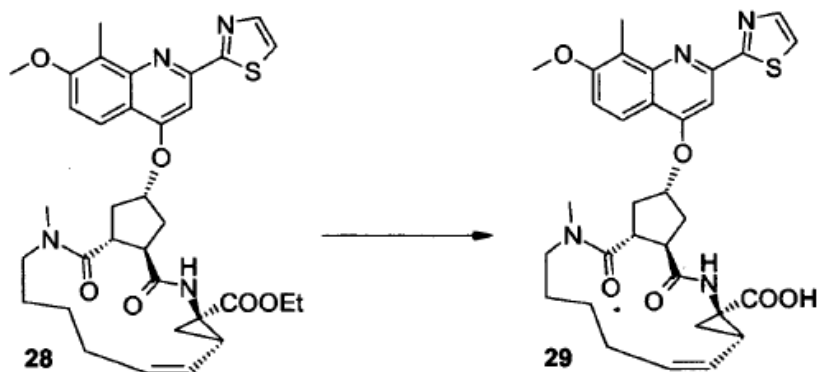
Se añade DIAD (218 μ l, 1,11 mmoles) a -20°C en atmósfera de nitrógeno a una solución de **26** (300 mg, 0,738 mmoles), quinolina **4** (420 mg, 1,03 mmoles) y trifenilfosfina (271 mg, 1,03 mmoles) en THF seco (15 ml). La reacción se calienta luego hasta la temperatura ambiente. Después de 1,5 h, se evapora el disolvente y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna flash (gradiente de éter de petróleo/CH₂Cl₂/éter, 3:1,5:0,5 hasta 1:1:1) para dar el producto diana **27**: $m/z = 661$ (M+H)⁺.

Paso E

Una solución de **27** (200 mg, 0,30 mmoles) y catalizador de primera generación
 5 Hoveyda-Grubbs (18 mg, 0,030 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco y desgasificado (300 ml)
 se calienta a 70°C bajo nitrógeno durante 12 h. A continuación, se evapora el disolvente y el
 residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/CH₂Cl₂/Et₂O; 3:1:1)
 para dar el producto diana **28**: $m/z = 633$ (M+H)⁺.

Paso F

10

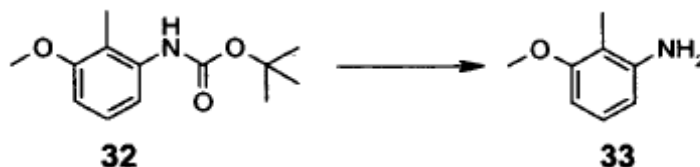


Una solución de LiOH (327 mg) en agua (3 ml) se añade a una solución agitada de **28**
 (150 mg, 0,237 mmoles) en THF (15 ml) y MeOH (10 ml). Después de 48 h, se evapora el
 15 disolvente y el residuo se reparte entre agua y éter. La capa acuosa se acidifica (pH = 3) y
 se extrae con AcOEt, se seca (MgSO₄) y se evapora. El residuo se cristaliza en éter para
 dar el compuesto diana **29**: $m/z = 605$ (M+H)⁺.

Ejemplo 3: Preparación de *N*-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-
 2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida
 20 (**30**)

te se mantuvo a reflujo durante 7 h. La solución se enfrió a la temperatura ambiente y se lavó luego sucesivamente con agua, HCl 0,5N, NaOH 0,5N y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó para dar 67 g del producto diana: $m/z = 237$ (M)⁺.

Paso 2: Síntesis de 3-metoxi-2-metil-anilina (**33**)

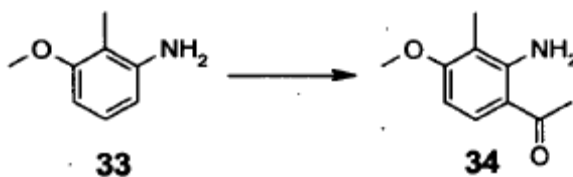


5

Se añadió TFA (40,7 ml, 548 mmoles) a una solución de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-3-metoxi-2-metil-anilina en diclorometano (500 ml). Después de 2 h a la temperatura ambiente, se añadió TFA (40,7 ml, 548 mmoles) y la mixtura resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se evaporaron luego las materias volátiles. El residuo se trituró con tolueno (100 ml) y diisopropiléter (250 ml), se filtró y se lavó con diisopropiléter (100 ml) para dar 56,3 g del producto del título como una sal de TFA: $m/z = 138$ (M+H)⁺. La sal de TFA se transformó en la anilina libre por tratamiento con NaHCO_3 .

10

Paso 3: Síntesis de (2-amino-4-metoxi-3-metilfenil)(metil)cetona (**34**)



15

Una solución de BCl_3 (1,0M, 200 ml, 200 mmoles) en CH_2Cl_2 se añadió lentamente bajo nitrógeno a una solución de 3-metoxi-2-metil-anilina (26,0 g, 190 mmoles) en xileno (400 ml). La temperatura se monitorizó durante la adición y se mantuvo por debajo de 10°C . La mixtura de reacción se agitó a 5°C durante 0,5 h. A continuación, se añadió acetonitrilo seco (13 ml, 246 mmoles) a 5°C . Después de 0,5 h a 5°C , la solución se transfirió a un embudo de goteo y se añadió lentamente a 5°C a una suspensión de AlCl_3 (26,7 g, 200 mmoles) en CH_2Cl_2 (150 ml). Después de 45 min a 5°C , la mixtura de reacción se calentó a 70°C en corriente de nitrógeno. Después de evaporación de CH_2Cl_2 , la temperatura de la mixtura de reacción alcanzó 65°C . Después de 12 horas a 65°C , la mixtura de reacción se enfrió a 0°C , se vertió en hielo (300 g), y se calentó lentamente a reflujo durante 7 h. Después de 2 días a la temperatura ambiente, se añadió NaOH 6N (50 ml). El pH de la solución resultante era 2-3. La capa de xileno se decantó. La capa orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas de xileno y CH_2Cl_2 se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua, NaOH 1N, y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se trituró en diisopropiléter a 0°C , se filtró

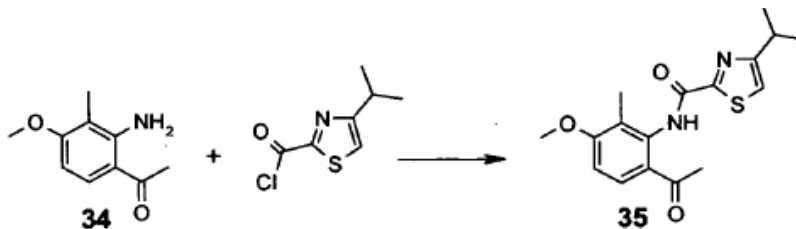
20

25

30

y se lavó con diisopropiléter para dar 13,6 g (40%) del producto del título como un sólido amarillento: $m/z = 180 (M+H)^+$.

Paso 4: Síntesis de 2'-[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-4'-metoxi-3'-metilacetofenona (**35**)

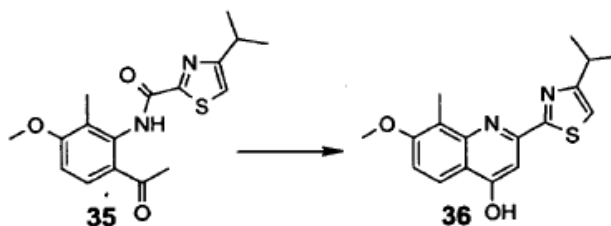


5

Una solución de (2-amino-4-metoxi-3-metilfenil)(metil)cetona (18,6 g, 104 mmoles) en dioxano (50 ml) se añadió bajo nitrógeno a una suspensión de cloruro de 4-isopropiltiazol-2-carbonilo en dioxano (250 ml). Después de 2 a la temperatura ambiente, la mixtura de reacción se concentró a sequedad. A continuación, el residuo se repartió entre una solución acuosa de NaHCO_3 y AcOEt , se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó. El residuo se trituró en diisopropiléter, se filtró y se lavó con diisopropiléter para dar 30,8 g (90%) del producto del título **35**.

10

Paso 5: Síntesis de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**)

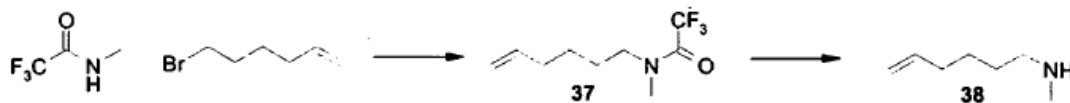


15

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (21,8 g, 195 mmoles) a una suspensión de 2'-[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-4'-metoxi-3'-metilacetofenona (**35**, 30,8 g, 92,7 mmoles) en *tert*-butanol. La mixtura de reacción resultante se calentó a 100°C durante una noche. A continuación, la mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con éter (100 ml). El precipitado se separó por filtración y se lavó con Et_2O para dar un polvo (fracción A). Las aguas madres se concentraron a vacío, se trituraron en éter, se separaron por filtración, y se lavaron con éter para dar un polvo (fracción 2). Las fracciones 1 y 2 se mezclaron y se vertieron en agua (250 ml). El pH de la solución resultante se ajustó a 6-7 (control con papel de pH) con HCl 1N. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. A continuación, el sólido se trituró en diisopropiléter, se filtró y se secó para dar 26 g (88%) del producto del título **36** como un sólido pardusco: $m/z = 315 (M+H)^+$.

20

25

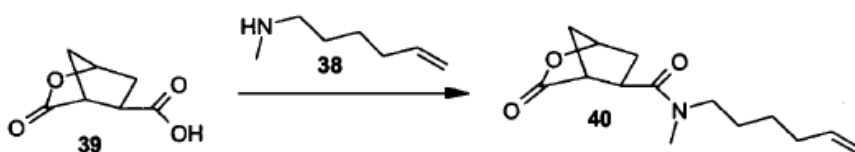
Síntesis de (hex-5-enil)(metil)amina (38)Paso A:

Se añadió lentamente hidruro de sodio (1,05 eq) a 0°C a una solución de *N*-metiltrifluoroacetamida (25 g) en DMF (140 ml). La mixtura se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. A continuación, se añadió gota a gota una solución de bromohexeno (32,1 g) en DMF (25 ml) y la mixtura se calentó a 70°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 35 g del producto diana **37** como un aceite amarillento que se utilizó sin purificación ulterior en el paso siguiente.

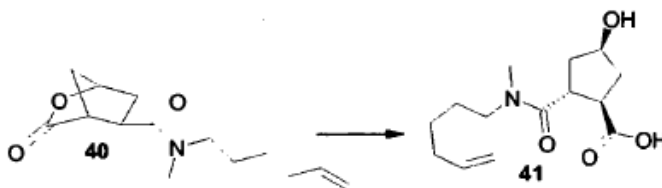
Paso B:

Una solución de hidróxido de potasio (187,7 g) en agua (130 ml) se añadió gota a gota a una solución de **37** (35 g) en metanol (200 ml). La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mixtura de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se destiló el éter a la presión atmosférica. El aceite resultante se purificó por destilación a vacío (presión de 13 mmHg, 50°C) para dar 7,4 g (34%) del producto del título **38** como un aceite incoloro: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5,8 (m, 1 H), 5 (ddd, *J* = 17,2 Hz, 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1 H), 4,95 (m, 1H), 2,5 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (br s, 1 H).

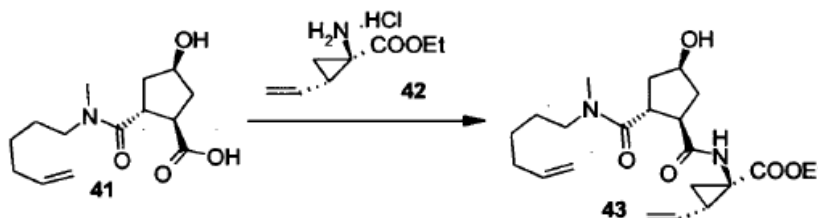
Preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**)

Paso A

Se añadió ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico **39** (500 mg, 3,2 mmoles) en 4 ml de DMF a 0°C a HATU (1,34 g, 3,52 mmoles) y *N*-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3,84 mmoles) en DMF (3 ml), seguido por DIPEA. Después de agitar durante 40 min a 0°C, la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en EtOAc (70 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron. La purificación por cromatografía flash (EtOAc/éter de petróleo, 2:1) proporcionó 550 mg (68%) del producto diana **40** como un aceite incoloro: *m/z* = 252 (M+H)⁺.

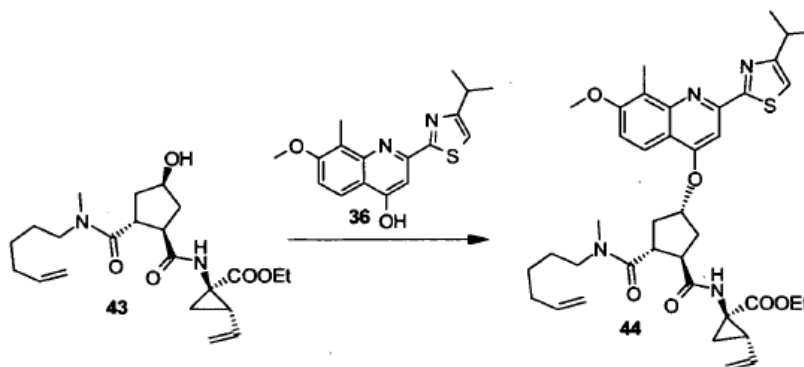
Paso B

Se añadió una solución de LiOH (105 mg en 4 ml de agua) a 0°C a la lactona-amida
 5 **40**. Después de 1 h, se completó la conversión (HPLC). La mezcla se acidificó a pH 2-3 con
 HCl 1N, se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄), se evaporó, se coevaporó varias veces
 con tolueno, y se secó a alto vacío durante una noche para dar 520 mg (88%) del producto
 diana **41**: $m/z = 270$ (M+H)⁺.

Paso C

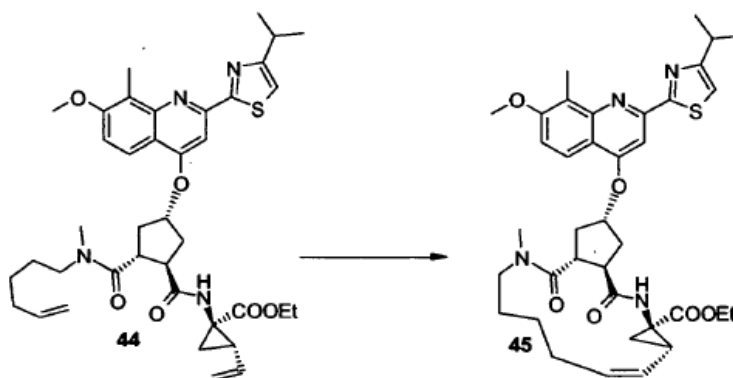
10

El hidrocloreuro del éster etílico del ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico **42**
 (4,92 g, 31,7 mmoles) y HATU (12,6 g, 33,2 mmoles) se añadieron a **41** (8,14 g, 30,2 mmoles).
 La mezcla se enfrió en un baño de hielo bajo argón, y se añadieron luego sucesiva-
 15 mente DMF (100 ml) y DIPEA (12,5 ml, 11,5 mmoles). Después de 30 min a 0°C, la solución
 se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas más. A continuación, la mezcla de reac-
 ción se repartió entre EtOAc y agua, se lavó sucesivamente con HCl 0,5N (20 ml) y NaCl
 saturado (2 x 20 ml), y se secó (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía flash (AcO-
 Et/CH₂Cl₂/éter de petróleo, 1:1:1) proporcionó 7,41 g (60%) del producto diana **43** como un
 20 aceite incoloro: $m/z = 407$ (M+H)⁺.

Paso D

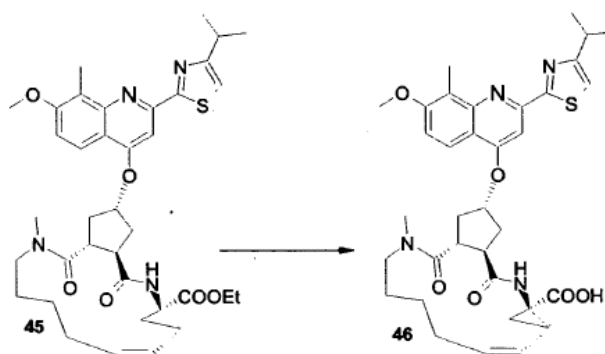
Se añadió DIAD (1,02 ml, 5,17 mmoles) a -15°C en atmósfera de nitrógeno a una solución de **43** (1,5 g, 3,69 mmoles), quinolina **36** (1,39 g, 4,43 mmoles) y trifenilfosfina (1,26 g, 4,80 mmoles) en THF seco (40 ml). Después de 4,5 h, a -15°C , la mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo y AcOEt, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente de petróleo/AcOEt/ CH_2Cl_2 , 1:9 a 2:8) para dar 1,45 g (56%) del producto diana **44**: $m/z = 703$ ($M+H$)⁺.

Paso E



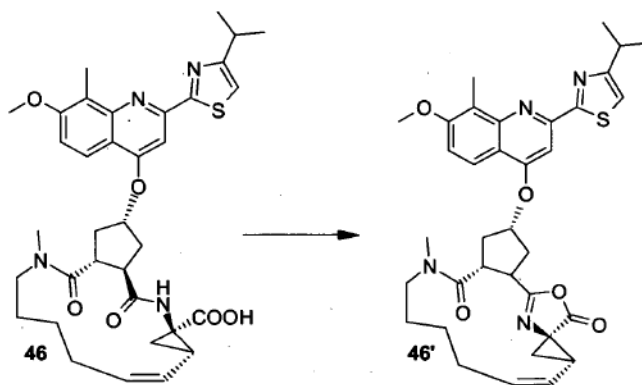
Una solución de **44** (1,07 g, 1,524 mmoles) y catalizador de primera generación Hoveyda-Grubbs (33 mg, 0,03 eq) en 1,2-dicloroetano seco y desgasificado (900 ml) se calentó a 75°C bajo nitrógeno durante 12 h. A continuación se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (25% EtOAc en CH_2Cl_2). Se obtuvieron 620 mg (60%) del macrociclo puro **45**. $m/z = 674$ ($M+H$)⁺. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1,18-1,39 (m, 12H), 1,59 (m, 1 H), 1,70-2,08 (m, 5H), 2,28 (m, 1 H), 2,38 (m, 1 H), 2,62 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,83 (m, 1 H), 3,06 (s, 3H), 3,19 (sept, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 3,97 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 4,65 (td, $J = 4$ Hz, 14 Hz, 1H), 5,19 (dd, $J = 4$ Hz, 10 Hz, 1 H), 5,31 (m, 1 H), 5,65 (td, $J = 4$ Hz, 8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,46 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 8,03 (d, $J = 9$ Hz, 1 H).

Paso F



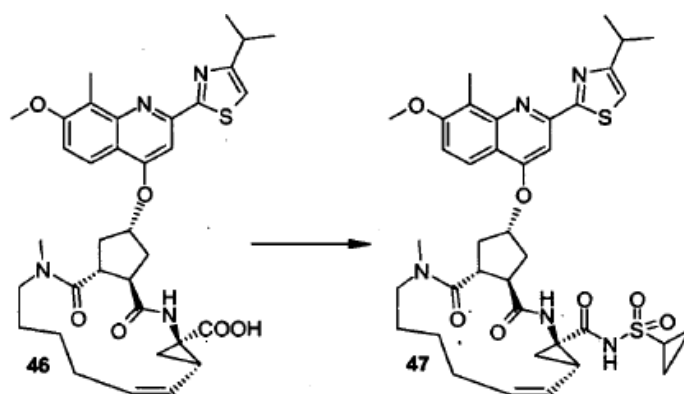
Una solución de hidróxido de litio (1,65 g, 38,53 mmoles) en agua (15 ml) se añadió a una solución agitada del éster **45** (620 mg, 0,920 mmoles) en THF (30 ml) y MeOH (20 ml). Después de 16 h a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extinguió con NH₄Cl sat., se concentró a presión reducida, se acidificó a pH 3 con HCl 1N y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar 560 mg (88%) de ácido carboxílico **46**: $m/z = 647$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 1,11-1,40 (m, 8H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,56 (dt, $J = 4$ Hz, 12 Hz, 1H), 5,23 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 10$ Hz, 1H).

Paso G



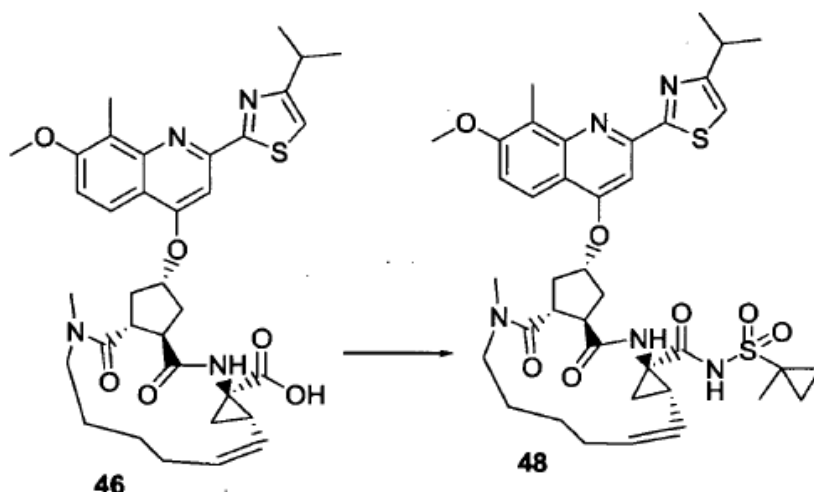
Una solución de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico **46** (138,3 mg, 0,214 mmoles) preparada de acuerdo con el procedimiento arriba descrito, y carbonildiimidazol (96,9 mg, 0,598 mmoles) en THF seco (5 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El sólido se trituró a continuación en isopropil-éter para obtener **46'** como un polvo blanco: $m/z = 629$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,99-1,00 (m, 1H), 1,20-1,35 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,55-1,7 (m, 1H), 1,9-2 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,3-2,60 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,82-2,9 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,28-4,4 (m, 1H), 5,32-5,46 (m, 2H), 5,85-5,95 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H).

Ejemplo 5: Preparación de N-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**47**)



Una solución de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-1,4-carboxílico **46** (560 mg, 1,90 mmoles) en THF seco (10 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (400 mg, 3,301 mmoles) y DBU (286 mg, 1,881 mmoles). Esta solución se calentó a 50°C durante 15 h. A continuación, la mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y HCl 1N, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía flash (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en CH₂Cl₂) proporcionó 314 mg de un sólido blanquecino que se lavó ulteriormente con agua, a continuación con isopropiléter, y se secó en el horno de vacío para proporcionar 282 mg (40%) del producto puro **47** del título como un polvo blanco: *m/z* = 750 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃): 0,99-1,52 (m, 14H), 1,64-2,05 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,60 (t, *J* = 13 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* = 11 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 10,82 (s ancho, 1H),

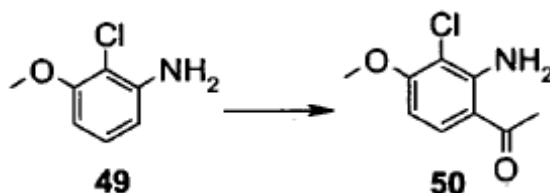
Ejemplo 6: Preparación de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-ona-4-carbonil](1-metilciclopropil)sulfonamida (**48**)



Una solución de ácido carboxílico **46** (240 mg, 0,38 mmoles) y carbonildiimidazol (2 eq) en THF seco (5 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadieron 1-metilciclopropilsulfonamida (2 eq) y DBU (2 eq). Esta solución se calentó a 50°C durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y HCl 1N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía flash (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en CH₂Cl₂) proporcionó 170 mg (58%) del compuesto **48** del título como un sólido blanquecino que se lavó ulteriormente con agua, a continuación con isopropiléter, y se secó en el horno de vacío: $m/z = 764$ (M+H)⁺. ¹H NMR (acetona-d₆): 0,86 (m, 2H), 1,15-1,78 (m, 19H), 1,87 (m, 2H), 2,13-2,54 (m, 3H), 2,57-2,71 (m, 4H), 2,96-3,25 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,58 (t, $J = 13$ Hz, 1 H), 5,04 (m, 1 H), 5,46 (m, 1 H), 5,62 (m, 1 H), 7,31 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 8,19 (s ancho, 1H), 11,44 (s ancho, 1H).

Ejemplo 7: Preparación de ácido 17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**25**)

Paso A: Síntesis de (2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)(metil)cetona (**50**)

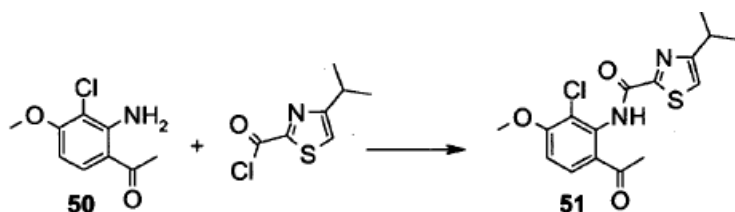


20

Una solución de BCl₃ (1,0M, 138 ml, 138 mmoles) en CH₂Cl₂ se añadió lentamente bajo nitrógeno a una solución de 2-cloro-3-metoxianilina **49** (20,6 g, 131 mmoles) en xileno (225 ml). La temperatura se monitorizó durante la adición y se mantuvo por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 0,5 h. A continuación, se añadió acetonitrilo

seco (9,0 ml, 170 mmoles) a 5°C. Después de 0,5 horas a 5°C, la solución se transfirió a un embudo de goteo y se añadió lentamente a 5°C a una suspensión de AlCl₃ (18,4 g, 138 mmoles) en CH₂Cl₂ (80 ml). Después de 45 min a 10°C, la mezcla de reacción se calentó a 70°C en corriente de nitrógeno. Después de la evaporación del CH₂Cl₂, la temperatura de la
 5 mezcla de reacción alcanzó 65°C. Después de 12 horas a 65°C, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se vertió en hielo (200 g) y se calentó lentamente a reflujo durante 7 h. Después de 2 días a la temperatura ambiente, se añadieron NaOH 6N (25 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se filtró, el filtrado se lavó con CH₂Cl₂. La capa orgánica se decantó, y se lavó sucesivamente con agua, NaOH 1N, y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El
 10 residuo se trituró en diisopropiléter a 0°C, se filtró y se lavó con diisopropiléter para dar 19,0 g (73%) del producto **50** del título (como un sólido blanco: $m/z = 200$ (M+H)⁺).

Paso B: Síntesis de 2'-[[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-3'-cloro-4'-metoxiacetofenona (**51**).

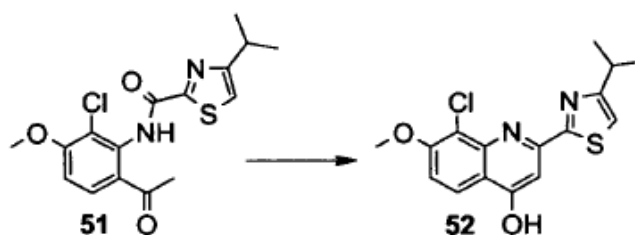


15

El producto **51** del título se preparó (79%) a partir de (2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)-(metil)cetona (**50**) siguiendo el procedimiento consignado para 2'-[[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-4'-metoxi-3'-metilacetofenona (**35**): $m/z = 353$ (M+H)⁺.

Paso C: Síntesis de 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**52**)

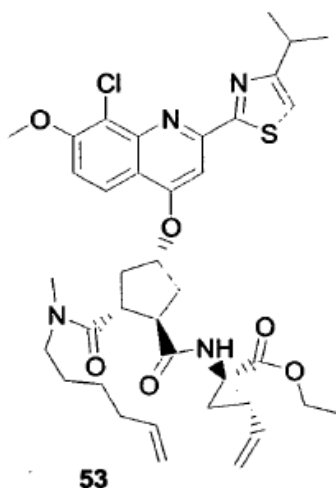
20



El producto **52** se preparó (58%) a partir de 2'-[[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-3'-cloro-4'-metoxiacetofenona (**51**) siguiendo el procedimiento consignado para 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**): $m/z = 335$ (M+H)⁺.

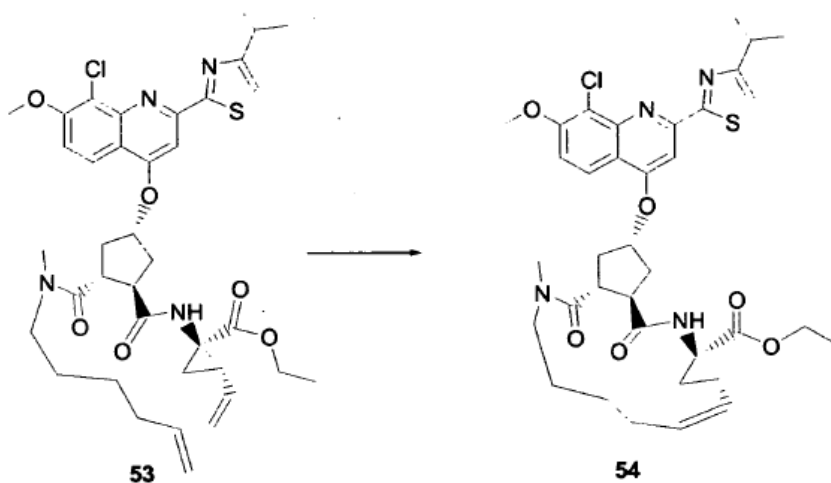
25

Paso D: Preparación del compuesto **53**



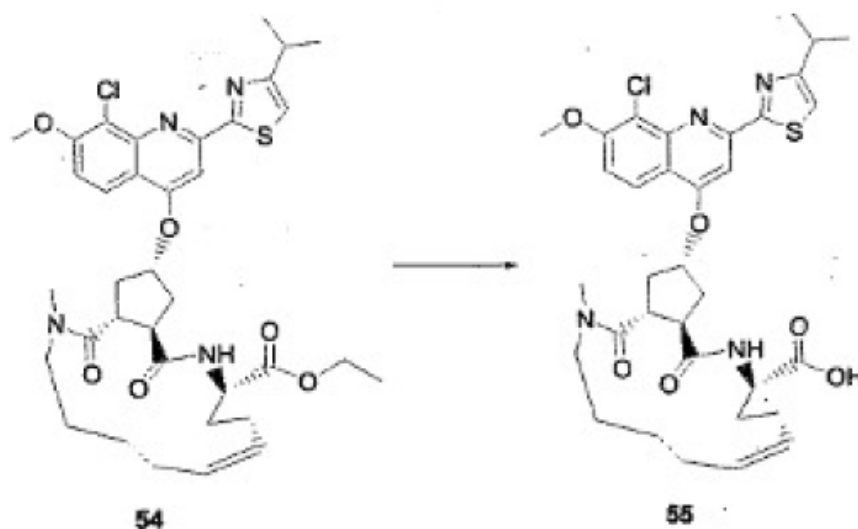
El compuesto **53** se preparó a partir del alcohol **43** y 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-quinolina (**52**) siguiendo el procedimiento descrito para **44**: $m/z = 723 (M+H)^+$.

Paso E: Preparación del compuesto **54**



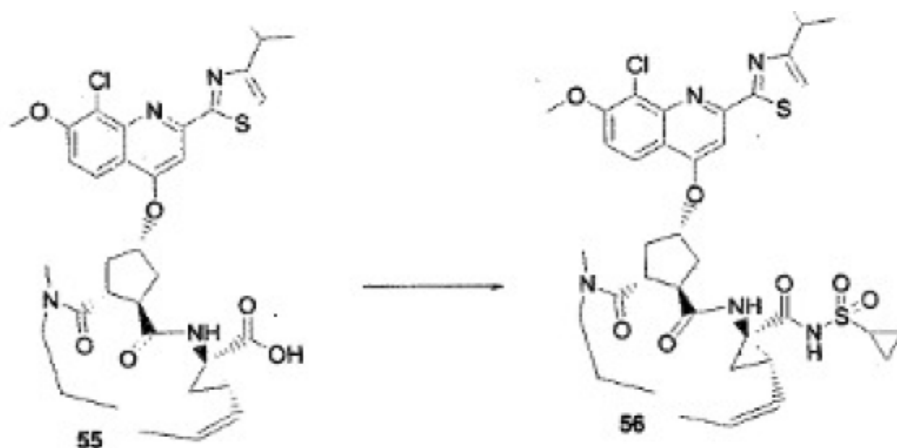
El compuesto **54** se preparó a partir de **53** siguiendo el procedimiento descrito para **45**: $m/z = 695 (M+H)^+$.

Paso F: Preparación del compuesto **55**



Una solución de hidróxido de litio (3,85 g, 90,1 mmoles) en agua (30 ml) se añadió a una solución agitada del éster **54** (1,64 g, 2,36 mmoles) en THF (55 ml) y MeOH (40 ml).
 5 Después de 16 h a la temperatura ambiente, se añadió más LiOH (1,0 g). Después de 20 h a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de NH₄Cl, se concentró a presión reducida, se acidificó a pH 5 con HCl 1N, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar 1,37 g (87%) del ácido carboxílico **55**. *m/z* = 667 (M+H)⁺.

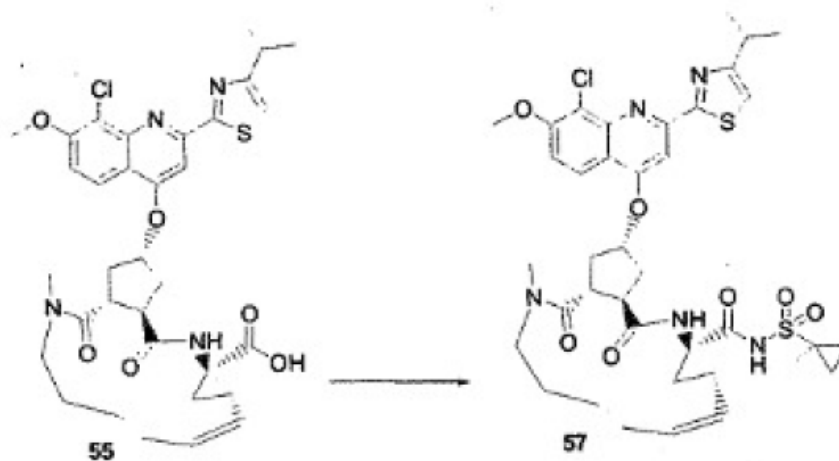
10 Ejemplo 8: Preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**)



15 Una solución del ácido carboxílico **55** (1,37 g, 2,52 mmoles) y carbonildiimidazol (2 eq) en THF seco (75 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (2 eq) y DBU (2 eq). Esta solución se calentó a 50°C durante 36 h. A continuación, la mezcla de reacción se

enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía flash (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en CH₂Cl₂) proporcionó 880 mg (55%) del compuesto del título **56** como un sólido blanquecino: $m/z = 770$ (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃, rotámero principal): 0,93-1,52 (m, 13H), 1,60-2,07 (m, 5H), 2,21-2,64 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 13$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 11$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,3 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 10,81 (s ancho, 1H).

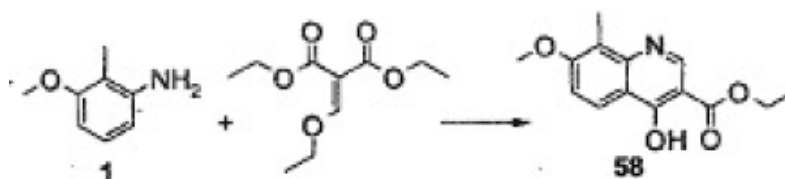
Ejemplo 9: Preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](1-metilciclopropil)sulfonamida (**57**):



Una solución de ácido carboxílico **55** (49 mg, 0,073 mmoles) y carbonildiimidazol (2 eq) en THF seco (5 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadieron 1-metilciclopropilsulfonamida (2 eq) y BDU (2 eq). Esta solución se calentó a 50°C durante 15 h. A continuación, la mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía flash (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en DCM) proporcionó 10 mg (20%) del compuesto del título **57**: $m/z = 784$ (M+H)⁺.

Ejemplo 10: Preparación de ácido 17-[2-(3-isopropiltiazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**65**)

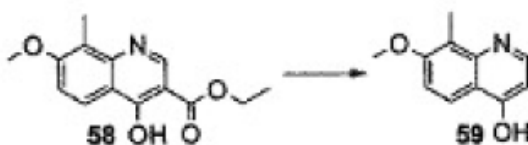
Paso 1: Síntesis de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina-3-carboxilato de etilo (**58**)



25

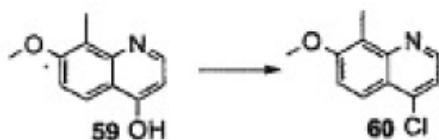
Se añadió etoximetilenomalonato de dietilo (17,2 g, 79,6 mmoles) a 2-metil-*m*-anisidina (8,4 g, 61,2 mmoles) (reacción exotérmica). A continuación, se añadió dietiléter (100 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo se redisolvió en éter (50 ml), se filtró, se lavó con heptano y se secó para dar 14 g de un compuesto intermedio. Este compuesto intermedio se añadió poco a poco a difenil-éter (50 ml) precalentado a 130°C. La mezcla de reacción se calentó sucesivamente a 250°C durante 1,5 h, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con heptano (200 ml). El precipitado se separó por filtración, y se lavó sucesivamente con heptano y éter para dar 9,2 g (57,5%) del producto diana **58** como un polvo amarillo: $m/z = 262$ (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**59**)



Una suspensión de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina-3-carboxilato de etilo (**58**, 9,2 g, 35,2 mmoles) en NaOH 5N (150 ml) se mantuvo a reflujo durante 1,5 h (hasta que se obtuvo una solución clara). A continuación, se enfrió la solución a 0°C y se ajustó el pH a 2-3 con HCl concentrado. El sólido se filtró y se lavó sucesivamente con agua, acetona y éter. Este polvo se añadió en pequeñas porciones a difeniléter (40 ml), precalentado a 250°C. La suspensión resultante se convirtió en una solución después de 20 min (se observó formación de CO₂). Después de 1 h a 250°C, la solución parda se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con heptanos (200 ml). El precipitado se separó por filtración y se lavó con heptanos y éter para dar 6,4 g (96%) del producto diana **59** como un polvo amarillo: $m/z = 190$ (M+H)⁺.

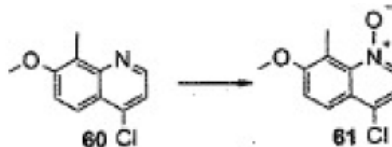
Paso 3: Síntesis de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**60**)



Una solución de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**59**, 6,4 g, 33,8 mmoles) en POCl₃ (17,2 g, 111,6 mmoles) se calentó a reflujo durante 1 hora bajo nitrógeno. A continuación, la solución resultante se enfrió a la temperatura ambiente y el exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre NaOH 1N enfriada en hielo y AcO-Et. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), y se evaporó. El residuo se purificó por filtración con

gel de sílice (AcOEt/CH₂Cl₂/heptano, 4:4:2) para dar 6,5 g (92,5%) del producto diana **60** como agujas amarillas: $m/z = 208$ (M+H)⁺.

Paso 4: Síntesis de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina, *N*-óxido (**61**)

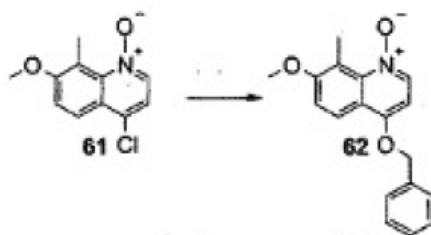


5

Se añadió ácido metacloroperbenzoico (90,2 g, 366,0 mmoles) poco a poco durante 3 horas a una solución de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**60**, 15,2 g, 73,2 mmoles) en CHCl₃ (1 l). A continuación, la solución se repartió entre NaOH 1N enfriado en hielo y CH₂Cl₂ (8 extracciones sucesivas). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de AcOEt/CH₂Cl₂, 1:2 a 1:0) para dar 3,0 g (18,3%) del producto del título **61** como un polvo amarillo pálido: $m/z = 224$ (M+H)⁺.

10

Paso 5: Síntesis de 4-benciloxi-7-metoxi-8-metilquinolina, *N*-óxido (**62**)



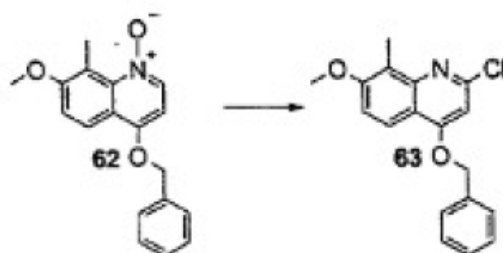
15

Se añadió NaH (973 mg, 60% en aceite mineral, 24,3 mmoles) a 0°C, en atmósfera inerte, a alcohol bencílico (2,96 ml, 28,6 mmoles) en DMF (10 ml). Después de 5 min a 0°C, se calentó la solución a la temperatura ambiente. Después de 10 min a la temperatura ambiente, se añadió en una sola porción 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina *N*-óxido (**61**, 3,2 g, 14,3 mmoles). La solución negra resultante se agitó a la temperatura ambiente en atmósfera inerte durante otros 30 min, se vertió luego en agua enfriada con hielo, y se extrajo 4 veces con AcOEt. Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 1:1 a 1:0, y luego AcOEt/MeOH 9:1) para dar 2,5 g (59%) del producto diana **62** como un polvo amarillo: $m/z = 296$ (M+H)⁺.

20

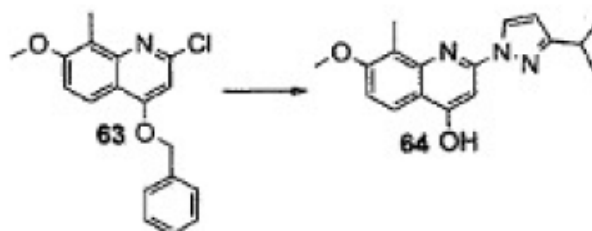
25

Paso 6: Síntesis de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**).



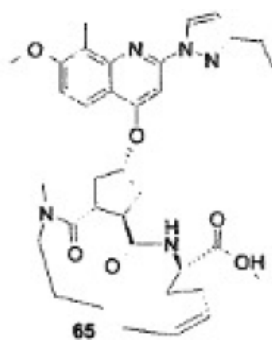
Se añadió POCl_3 bajo atmósfera inerte a -78°C a 4-benciloxi-7-metoxi-8-metilquinolina N-óxido (**62**, 2,5 g, 8,47 mmoles). Se dejó calentar luego la mixtura de reacción a la temperatura ambiente, y se calentó después a reflujo. Al cabo de 35 min, la solución se enfrió a la temperatura ambiente y el exceso de POCl_3 se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre agua enfriada con hielo y AcOEt , se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se trituró en éter, se filtró luego y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de metanol y éter para dar 2,4 g (90,4%) de producto diana **63** como un polvo blanco: $m/z = 314$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso 7: Síntesis de 4-hidroxi-2-(3-isopropiltiazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**)



Una mixtura de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**, 1,00 g, 3,19 mmoles) y 3-isopropilpirazol se calentó a 155°C durante 12 horas. A continuación, la mixtura de reacción se repartió entre AcOEt y agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1) para dar 900 mg (95%) del producto diana **64** como un polvo amarillento: $m/z = 298$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso 8: Síntesis de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**65**).

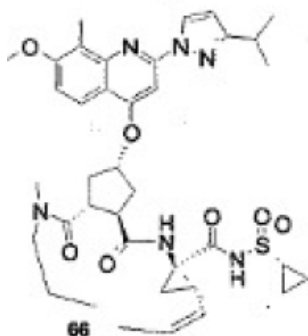


El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**) y compuesto intermedio **26** siguiendo el procedimiento (Pasos

5 D-F) consignado para la preparación de 17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**): $m/z = 630$ (M+H)⁺.

Ejemplo 11: Preparación de *N*-[17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**66**).

10



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-

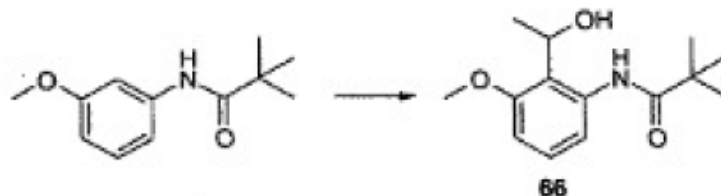
15 eno-4-carboxílico (**65**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento consignado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida

(**56**): $m/z = 733$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,80-1,50 (m, 12H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,79-2,05 (m, 4H), 2,15-2,31 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,49-2,63 (m, 5H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,26-5,46 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,37 (br s, 1H), 7,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 10,88 (br s, 1H).

20

Ejemplo 12: Preparación de ácido 17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**70**)

Paso 1: Síntesis de *N*-[2-(1-hidroxi-etil)-3-metoxifenil]pivaloilamida (**66**)

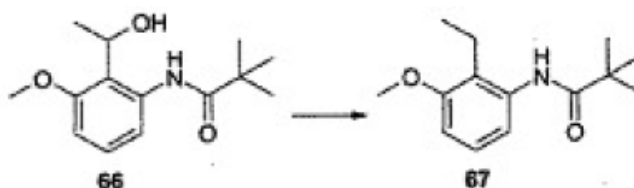


5

Una solución de *N*-butil-litio (2,5M en hexanos, 4,4 ml, 11,1 mmoles) se añadió gota a gota a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de *N*-(3-metoxifenil)-pivaloilamida. Después de 1 h a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. Se añadió luego una solución de acetaldehído (544 µl, 9,64 mmoles) en THF (1 ml). Después de 10 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre AcOEt y agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar 500 mg (45%) del producto diana **66** como un sólido amarillo: $m/z = 252 (M+H)^+$.

10

Paso 2: Síntesis de *N*-[2-etil-3-metoxifenil]pivaloilamida (**67**)

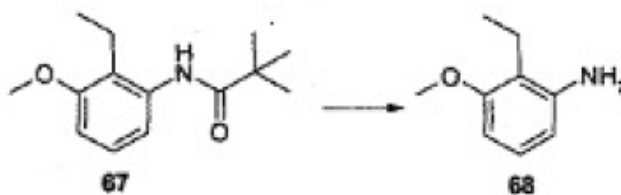


15

Una mezcla de *N*-[2-(1-hidroxi-etil)-3-metoxifenil]pivaloilamida (**66**, 42 g, 167 mmoles), Pd/C (10%, 2,00 g) y H₂SO₄ (10 ml) en ácido acético (400 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción resultante se hidrogenó durante 4 días, después de lo cual el catalizador se eliminó por filtración sobre diatomita. El filtrado se concentró a 300 ml, y se vertió luego en 1,0 l de agua. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua para dar el producto diana **67** como un sólido amarillo: $m/z = 236 (M+H)^+$.

20

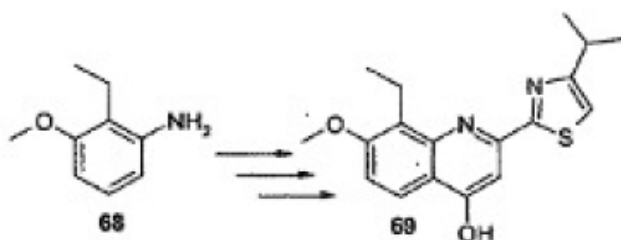
Paso 3: Síntesis de 2-etil-*m*-anisidina (**68**)



25

Una solución de *N*-[2-etil-3-metoxifenil]pivaloilamida (**67**, 167 mmoles) y 37% de HCl (700 ml) en EtOH (700 ml) se mantuvo a reflujo durante 48 h. A continuación, la mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida (1/3 en volumen). Esta solución se mantuvo a 5°C durante 6 h. El sólido que apareció se separó por
 5 filtración, y se lavó con diisopropiléter para dar 22,35 g del producto diana como su sal con HCl. La base libre se generó por tratamiento con K₂CO₃ para dar 20,85 g (83%) del producto diana **68**: $m/z = 152$ (M+H)⁺.

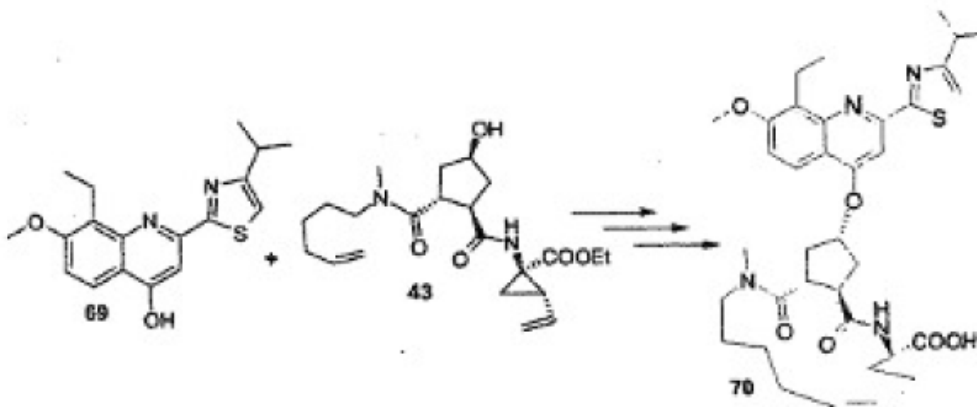
Paso 4: Síntesis de 8-etil-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**69**)



10

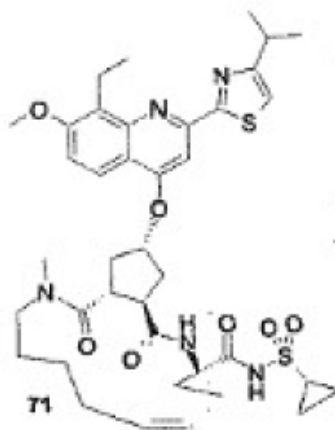
El compuesto del título se preparó a partir de 2-etil-*m*-anisidina (**68**) siguiendo el procedimiento (Pasos 3-5) consignado para la preparación de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**): $m/z = 329$ (M+H)⁺.

15 Paso 5: Síntesis de ácido 17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**70**).



20 El compuesto del título se preparó a partir de 8-etil-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolína (**69**) y el compuesto intermedio **43** siguiendo el procedimiento (Pasos C-F) consignado para la preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolín-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**): $M/Z = 661$ (M+H)⁺.

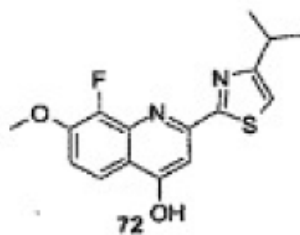
Ejemplo 13: *N*-[17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**71**)



5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 17-[8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**70**) y ciclopropilsulfonamida, siguiendo el procedimiento consignado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**):
10 $m/z = 764 (M+H)^+$.

Ejemplo 14: Preparación de ácido 17-[8-fluoro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**73**)

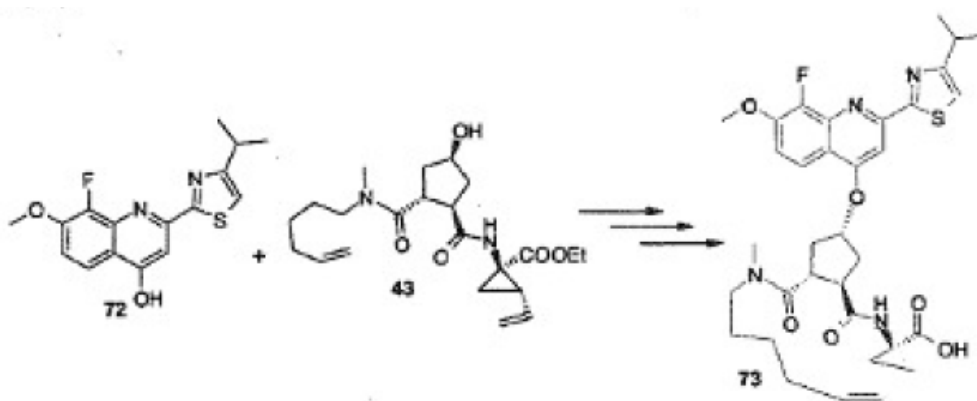
Paso 1: 8-Fluoro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**72**).



15

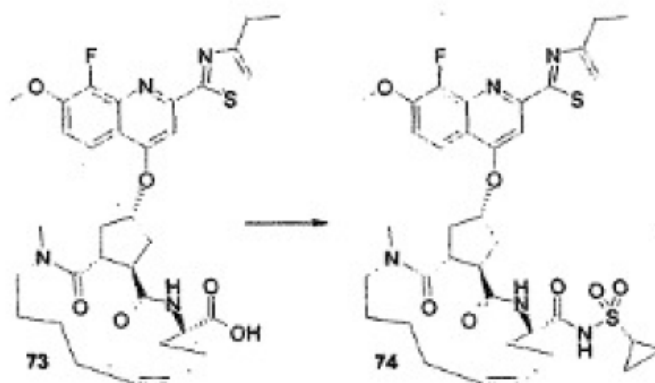
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico siguiendo el procedimiento (Pasos 1-5) consignado para la preparación de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**): $m/z = 319 (M+H)^+$.

20 **Paso 2:** Síntesis de ácido 17-[8-fluoro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**73**)



El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolona (**72**) y alcohol **43** siguiendo el procedimiento (Pasos D-F) consignado para la preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**): $m/z = 651$ (M+H)⁺.

Ejemplo 15: *N*-[17-[8-fluoro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**74**).



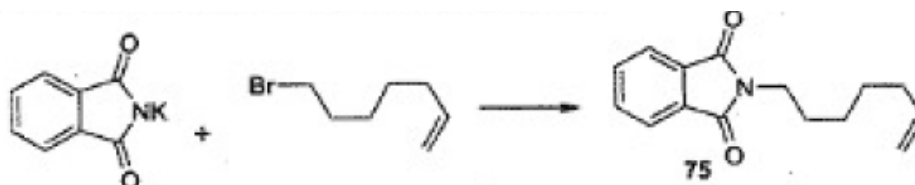
10

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 17-[8-fluoro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**73**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento consignado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 754$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,75-1,52 (m, 15H), 1,64-2,05 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1 H), 3,40 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,60 (m, 1 H), 5,05 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 10,77 (s ancho, 1H).

20

Ejemplo 16: Ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (80)

Paso 1: Síntesis de N-hept-6-enilftalimida (75)

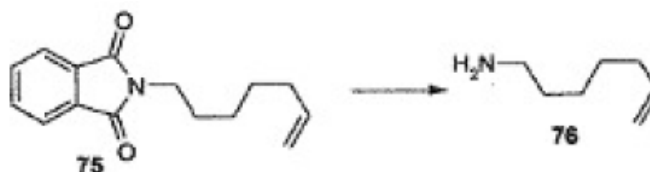


5

Una solución de ftalimida de potasio (627 mg, 3,38 mmoles) y 7-bromohept-1-eno en DMF seca (10 ml) se agitó a 100°C bajo nitrógeno durante 1 h. A continuación, la mixtura de reacción se enfrió sucesivamente a la temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con éter, y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto diana **75** como un aceite, que se utilizó sin purificación ulterior en el paso siguiente: $m/z = 244$ (M+H)⁺.

10

Paso 2: Síntesis de 6-heptenilamina (76).



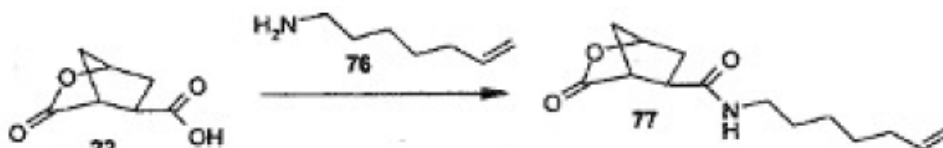
15

Una solución de N-(hept-6-enil)ftalimida (**75**, 66,2 g, 272 mmoles) e hidrato de hidracina (19,8 mm, 408 mmoles) en MeOH (1,0 l) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el sólido se desechó por filtración. El filtrado se diluyó con éter y el sólido formado se desechó por filtración. El éter se evaporó a presión reducida. A continuación, se añadió HCl 5N (50 ml) y la mixtura resultante se agitó a reflujo. Después de 45 min, la mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el sólido formado se filtró. El pH del filtrado se ajustó a 3 a 0°C con NaOH. A continuación, la mixtura de reacción se extrajo con éter, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto bruto se purificó por destilación para dar 34,57 g del producto diana **76** como un aceite: $m/z = 114$ (M+H)⁺.

20

25

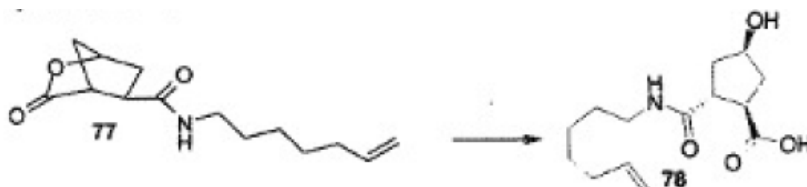
Paso 3. Síntesis del compuesto intermedio 77.



El compuesto del título se preparó a partir de 6-heptenilamina (**76**) y ácido 3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (**22**) siguiendo el procedimiento consignado para la preparación del compuesto intermedio **23**: $m/z = 252$ ($M+H$)⁺. Se preparó también el compuesto del título (82% de rendimiento aislado) utilizando otras condiciones de acoplamiento (EDCI.HCl (1,1 eq.), HOAt (1,1 eq.) y diisopropiletilamina en DMF seca).

5

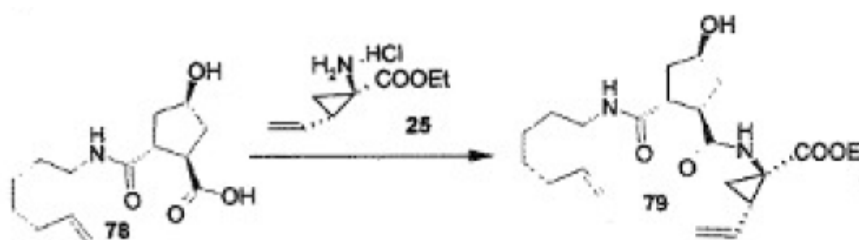
Paso 4. Síntesis del compuesto intermedio **78**.



El compuesto del título se preparó (65%) a partir del compuesto intermedio **77** y LiOH siguiendo el procedimiento consignado para la preparación del compuesto intermedio **24**: $m/z = 270$ ($M+H$)⁺.

10

Paso 5. Síntesis del compuesto intermedio **79**

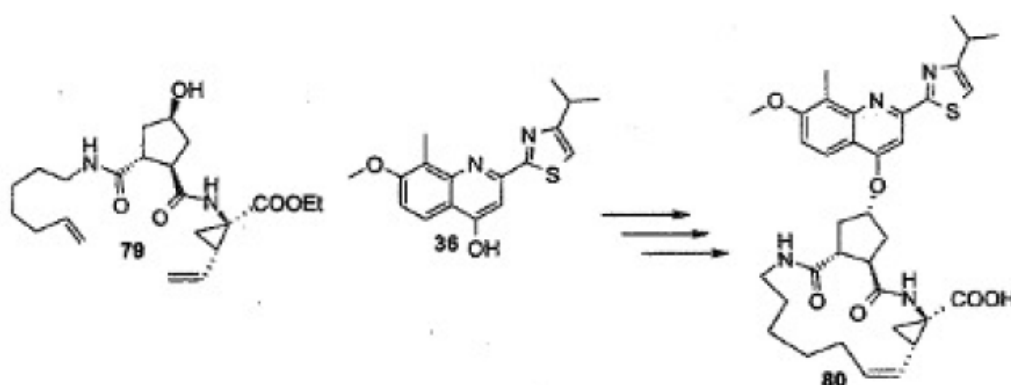


15

El compuesto del título se preparó (65%) a partir del compuesto intermedio **78** e hidroclicuro del éster etílico del ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico **25** siguiendo el procedimiento consignado para la preparación del compuesto intermedio **26**: $m/z = 407$ ($M+H$)⁺.

20

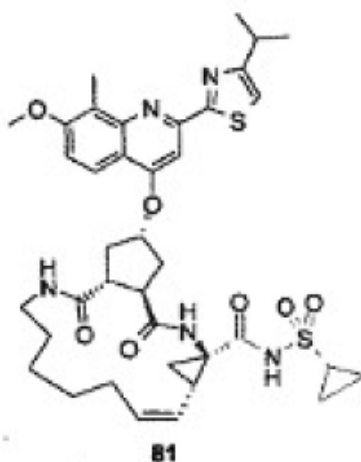
Paso 6. Síntesis del ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**80**).



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio **79** y quinolina **36** siguiendo el procedimiento (Pasos D-F) consignado para la preparación del ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-

diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**); $m/z = 647$ (M+H)⁺.

Ejemplo 17: *N*-[18-[2-(4-Isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**81**).



10

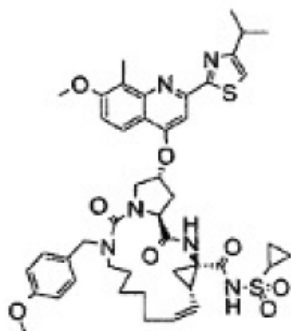
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**80**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento consignado para la preparación de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-

15

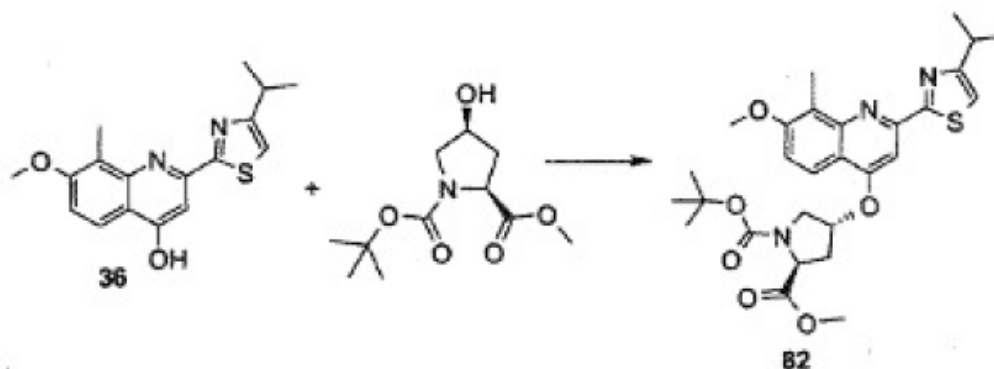
dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**47**): $m/z = 750$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,90-0,96 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,4-1,55 (m, 5H), 1,80-1,92 (m, 5H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,09 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 4,61 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 4,99 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,51-

5,53 (m, 1H), 5,71 (dd, $J = 18,6$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 9,40 (br s, 1 H).

Ejemplo 18: *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (**90**)



Paso A: Síntesis del compuesto intermedio **82**.

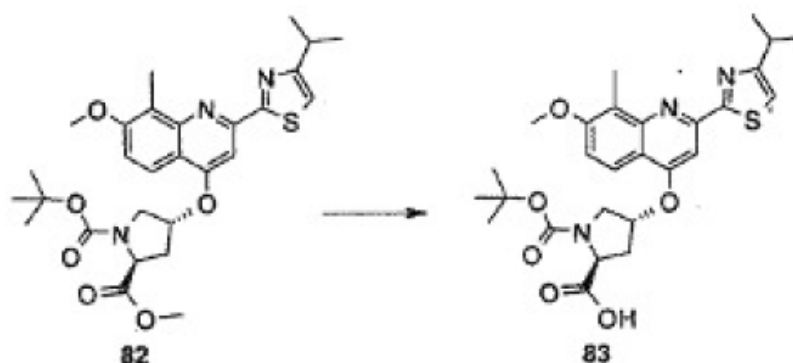


10

Se secaron a alto vacío éster metílico de Boc-*cis*-hidroxi-L-prolina (500 mg, 2,04 mmoles), 4-hidroxi-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**, 769 mg, 2,04 mmoles) y 2-difenilfosfanilpiridina (751 mg, 2,86 mmoles) durante 1 hora. Se añadió luego THF seco bajo nitrógeno y la mixtura de reacción resultante se enfrió a -15°C . A continuación, se añadió gota a gota DIAD. Después de 1 hora a -5°C , se dejó calentar la solución a la temperatura ambiente. Después de 16 h, la mixtura de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo y AcOEt. La capa orgánica se lavó sucesivamente de modo enérgico con HCl 1M y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente AcOEt/ CH_2Cl_2 , 0:10 a 5:95) proporcionó 940 mg (85%) del producto deseado **82** como un aceite incoloro: $m/z = 542$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

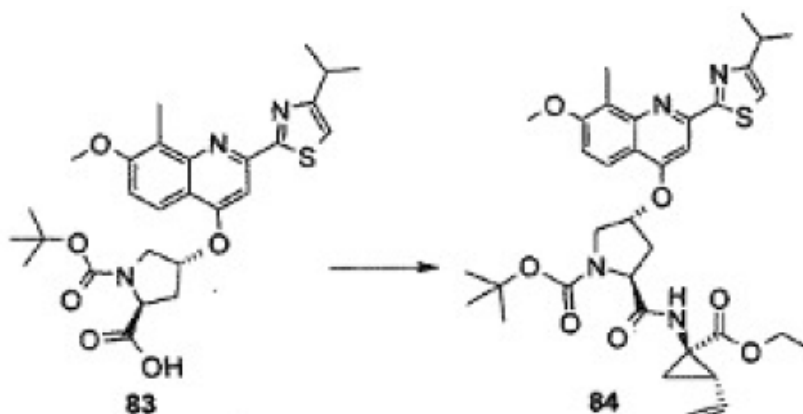
Paso B: Síntesis del compuesto intermedio **83**.



Se añadió una solución de LiOH (592 mg, 13,8 mmoles) en agua a una solución de compuesto intermedio **82** (1,5 g, 2,77 mmoles) en MeOH/THF 1:1. Después de 16 horas a la temperatura ambiente, la mixtura de reacción se acidificó a pH 3-4 con HCl diluido, se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 1:9 a 4:6) para dar 1,26 g (86%) del producto del título **83** como un aceite de color anaranjado: $m/z = 528$ (M+H)⁺.

Paso C: Síntesis del compuesto intermedio **84**.

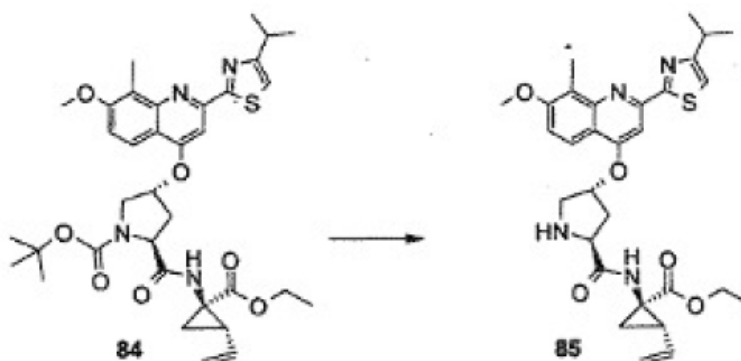
10



A una solución agitada del ácido carboxílico **83** (1,26 g, 2,39 mmoles) en DMF seca (20 ml) se añadieron tosilato del éster etílico del ácido (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (860 mg, 2,63 mmoles) y diisopropiletilamina (1,04 ml, 5,98 mmoles). A continuación, se añadió HATU (999 mg, 2,63 mmoles) a 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, y luego a la temperatura ambiente. Después de 4 h, la mixtura de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 0:1 a 2:8) proporcionó 1,44 g (90%) del producto del título **84** como un sólido blanco: $m/z = 665$ (M+H)⁺.

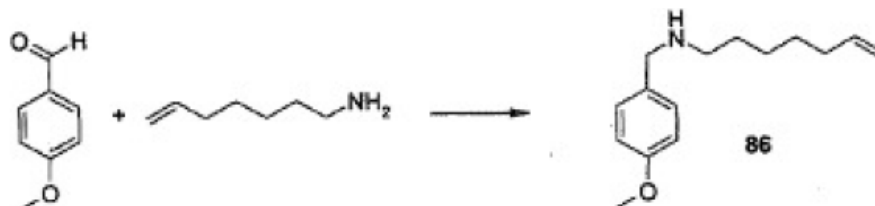
20

Paso D: Síntesis del compuesto intermedio **85**.



5 A una solución agitada del derivado de prolina protegido con Boc **84** (1,44 g, 2,16 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). Después de 2 h a la temperatura ambiente, la mixtura de reacción se concentró y el residuo se repartió entre solución saturada de NHCO₃ y CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 1,0 g (81%) del producto del título **85** como un aceite incoloro: $m/z = 565$ (M+H)⁺.

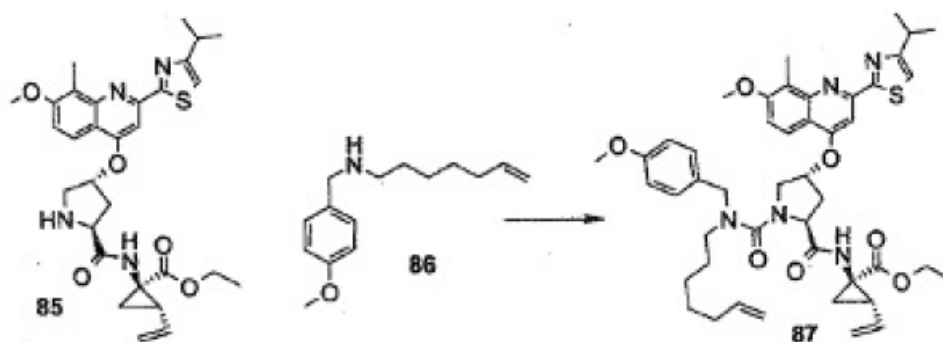
10 Paso E: Síntesis de *N*-(hept-6-enil)-*N*-(4-metoxibencil)amina **86**.



15 Una solución de hept-6-enilamina (2,0 g, 13,4 mmoles) y anisaldehído (1,79 ml, 14,7 mmoles) en EtOH (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadió NaBH₄ (556 mg, 14,7 mmoles) a 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, la mixtura de reacción se repartió entre agua enfriada en hielo y CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂ 0:1 a 2:8, y luego CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para dar 1,8 g (34%) de producto del título **86** como un aceite incoloro: $m/z = 234$ (M+H)⁺.

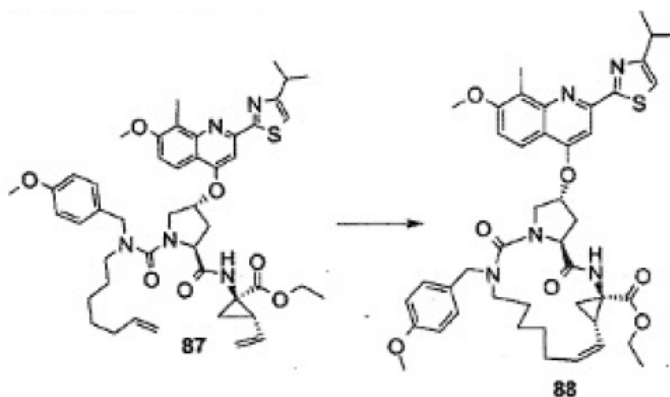
20

Paso F: Síntesis del compuesto intermedio **87**.



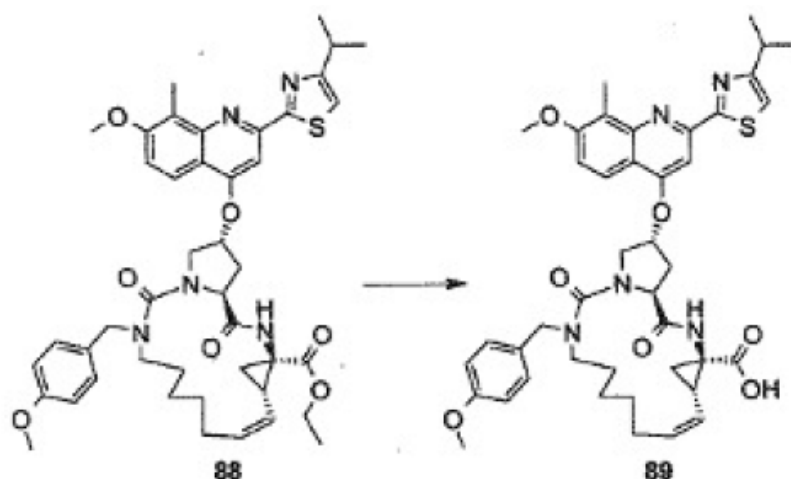
A una solución del derivado de prolina **85** en THF (50 ml) se añadió NaHCO_3 (1,0 g).
 A continuación, se añadió fosgeno (4,7 ml, solución al 20% en tolueno) a 0°C bajo nitrógeno.
 5 Después de 1,5 h, el sólido blanco se filtró y se lavó con THF y CH_2Cl_2 . A continuación,
 se concentró el filtrado a presión reducida y el residuo se redisolvió en diclorometano seco
 (50 ml). A esta solución, se añadieron sucesivamente NaHCO_3 (1,0 g) y la amina protegida
86. Después de 16 h a la temperatura ambiente, la mixtura de reacción se separó por filtra-
 ción. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía
 10 con sílice (gradiente $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0:1 a 2:8) para dar 1,36 g (90%) del producto del
 título **87**. $m/z = 824$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso G: Síntesis del compuesto intermedio **88**.



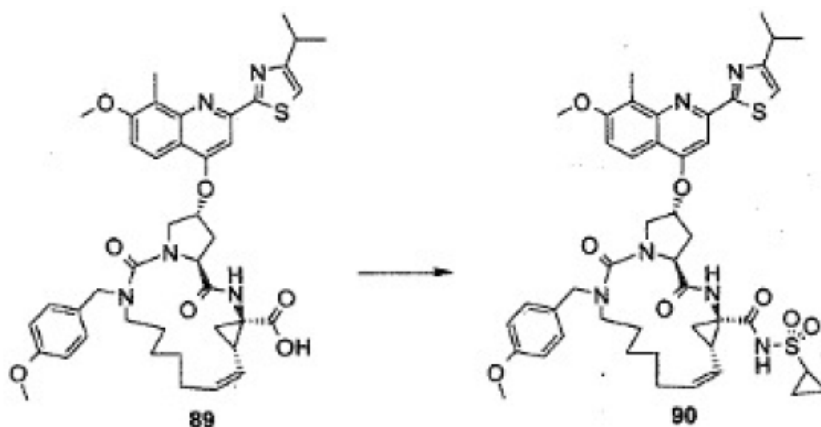
Se añadió catalizador de primera generación Hoveyda-Grubbs (50 mg, 0,082 mmoles)
 15 a una solución desgasificada del dieno **87** (1,36 g, 1,65 mmoles) en tolueno (170 ml). La
 solución resultante se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 4 h. A continuación, la mixtura
 de reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash (gradiente $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0:1
 a 2:8) para dar 900 mg (75%) del producto del título **88** como una espuma pardusca: $m/z =$
 796 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 Paso H: Síntesis del compuesto intermedio **89**.



Una solución de LiOH (242 mg, 5,65 mmoles) en agua (20 ml) se añadió a una solución del éster **88** (900 mg, 1,13 mmoles) en MeOH/THF 1:1. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h, se enfrió luego a la temperatura ambiente, se acidificó a pH 3,4 con HCl diluido, y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron sucesivamente, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar 840 mg (97%) del producto **89** del título como un sólido ligeramente amarillo: *m/z* = 768 (M+H)⁺.

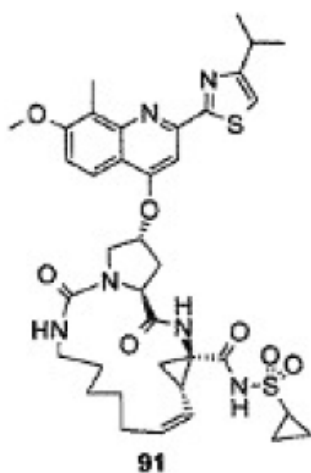
Paso I: Síntesis de *N*-[(18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**90**)



Una solución de ácido carboxílico **65** (830 mg, 1,03 mmoles) y carbonildiimidazol (333 mg, 2,06 mmoles) en THF seco (20 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (249 mg, 2,06 mmoles) y DBU (313 mg, 2,06 mmoles). La solución resultante se agitó a 50°C durante 12 horas, y se enfrió luego a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con HCl diluido,

se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/EtOAc, 80/20) y se recrystalizó en CH₂Cl₂/éter para dar 450 mg (50%) del producto **90** del título como un polvo blanco: $m/z = 871$ (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 1,05-1,61 (m, 18H), 2,00 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 5H), 2,96 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 4H), 4,54 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 5,08 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,76 (br s, 1H), 10,15 (br s, 1H).

Ejemplo 19: *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**91**)

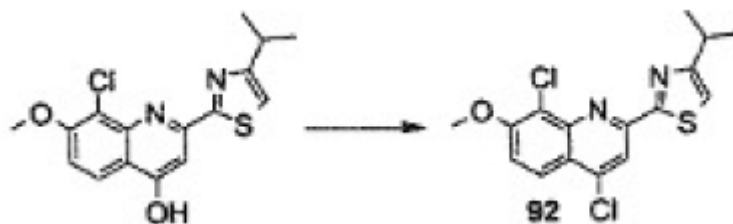


Se añadió TFA (10 ml) a una solución de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14-,16-

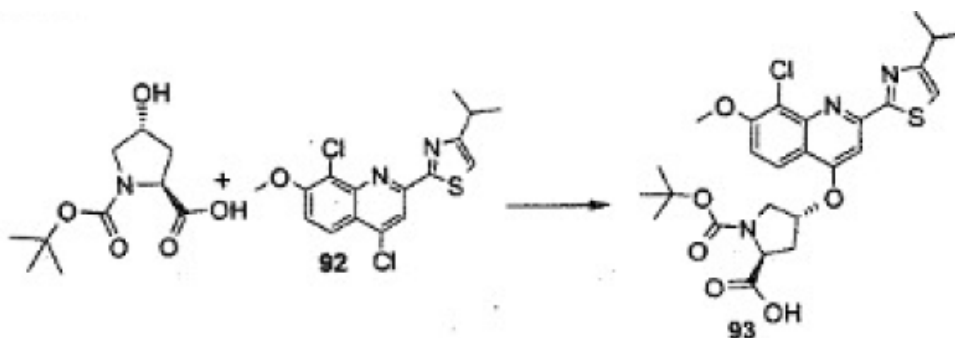
15 triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**90**) en DCM (20 ml). Después de 30 min a la temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml) a la mixtura de reacción y el pH se ajustó a 3-4 con NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente MeOH/CH₂Cl₂, 0:1 a 1:99, y a continuación AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1) para proporcionar

20 313 mg (73%) del producto del título deseado **91** como un sólido amarillento: $m/z = 751$ (M+H)⁺, ¹H-NMR (CDCl₃): 0,88-1,64 (m, 16H), 1,96 (m, 2H), 2,52 (m, 1 H), 2,68 (m s, 5H), 2,79-2,92 (m, 3H), 3,18 (m, 1 H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,34 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,03 (s, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,26 (br s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 10,20 (br s, 1 H).

Ejemplo 20: *N*-[[18-[8-cloro-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**94**).

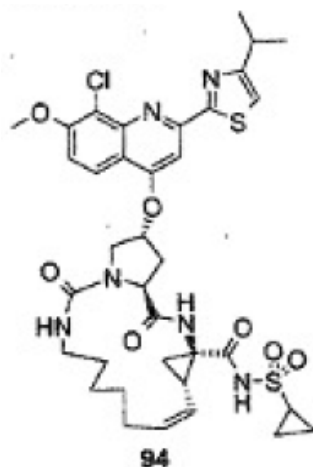
Paso A: Síntesis de 4,8-dicloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (92)

Una solución de 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol(2-il)-7-metoxi-quinolina (2,0 g, 5,97 mmoles) en POCl₃ (10 ml) se calentó a 85°C durante 30 min. A continuación, la mixtura de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), se ajustó el pH a 10 con NaOH al 50%, y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó para dar 2,05 g (97%) del compuesto del título **92** como un sólido amarillo: *m/z* = 353 (M+H)⁺.

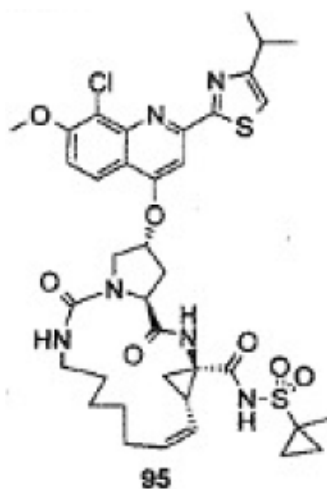
Paso B: Síntesis del compuesto intermedio 93

Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 679 mg, 17,0 mmoles) bajo nitrógeno a una solución de Boc-*trans*-hidroxi-L-prolina-OH (2,0 g, 5,661 mmoles) en DMF seca (50 ml). Después de 30 min a la temperatura ambiente, se añadió una solución de 4,8-dicloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**92**, 1,38 g, 5,94 mmoles) en DMF seca y la solución resultante se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación, la mixtura de reacción se extinguió con HCl diluido hasta pH 2, se extrajo dos veces con AcOEt, y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 0:1 a 1:1) para dar 2,35 g (75%) del compuesto del título **93**: *m/z* = 548 (M+H)⁺.

Paso C: Síntesis de N-[[18-[8-cloro-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (94**)**

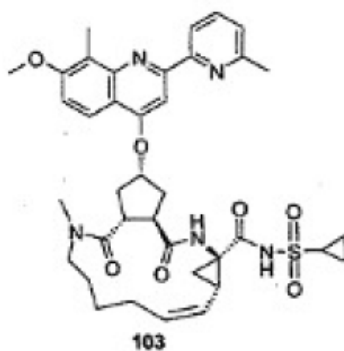


- El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto intermedio **93** siguiendo el
- 5 procedimiento (pasos C-I) consignado para *N*-[[18-[2-[4-(isorpopil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-0,14,16-triazatriciclo-
- [14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**90**) y para *N*-[[18-[2-[4-
- (isopropil)tiazol-2-il]-4-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-
- tríciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**91**): $m/z = 771$ (M)⁺;
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): 0,93 (m, 1H), 1,06-1,63 (m, 15H), 1,92 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,64 (m, 2H),
- 2,76 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,20 (m, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 4,00
- (dd, $J = 4,0$ Hz, 10,1 Hz, 1 H), 4,04 (s, 3H), 4,42 (m, 1 H), 4,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 5,05 (dd,
- $J = 8,3$ Hz, 9,9 Hz, 1 H), 5,51 (m, 1 H), 5,79 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,22 (d, J
- = 9,3 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H).
- 15 Ejemplo 21: *N*-[[18-[8-cloro-2-[4-(isopropil)tiazol-2-]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-
- 3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](1-metilciclopropil)sulfonamida
- (**95**)

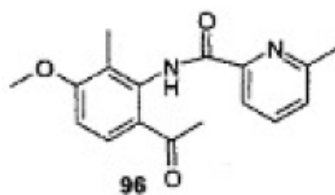


El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto intermedio **93** y 1-metil-ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento (pasos C-I) consignado para *N*-[[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (**90**) y para *N*-[[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**91**): $m/z = 785$ (M)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,90 (m, 1H), 1,12-1,60 (m, 16H), 1,74 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 4H), 2,51 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,20 (m, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,96-4,00 (m, 1 H), 4,01 (s, 3H), 4,46 (m, 1 H), 4,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 5,09 (t, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 5,50 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 10,08 (br s, 1H).

Ejemplo 22: {17-[2-(6-Metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}-amida del ácido ciclopropanosulfónico (**103**).



Paso A: Síntesis de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)-amida del ácido 6-metilpiridina-2-carboxílico (**96**).



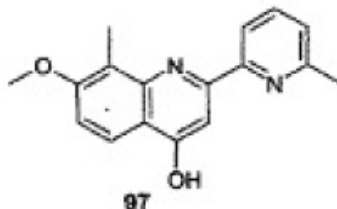
20

Se disolvió ácido 6-metilpicolínico (1,12 g, 8,167 mmoles) en DCM seco (100 ml) y se mantuvo en un baño de hielo. A continuación, se añadieron 6-acetil-3-metoxi-2-metil-anilina (1,48 g, 8,17 mmoles) y piridina (6,6 ml, 0,082 moles) seguido por adición gota a gota de POCl₃ (1,53 ml, 0,016 moles) durante 15 minutos. La solución resultante se agitó a -5°C durante 1 hora. A continuación, se añadió agua (100 ml) cuidadosamente y después de 5 min de agitación, se añadió subsiguientemente NaOH (40%, 20 ml) gota a gota seguida por

25

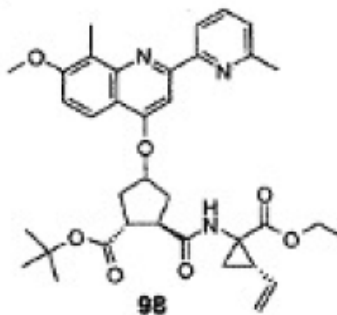
la separación de la capa orgánica. La capa de agua se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 , y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/ AcOEt , 3:1) para dar el compuesto del título (2,1 g, 86%): $m/z = 299$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Paso B: Síntesis de 4-hidroxi-2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**97**).



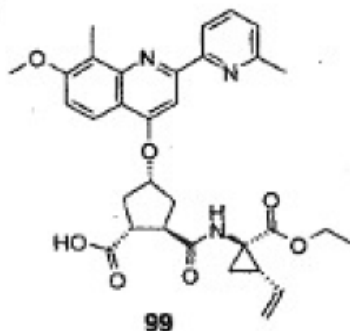
10 A una solución de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)-amida del ácido 6-metilpiridina-2-carboxílico (**96**) en piridina (15 ml) se añadieron 2,5 equivalentes de KOH recién triturado junto con agua (200 μl). La mezcla se calentó por irradiación microondas a 150°C durante 30 min, después de lo cual se evaporó el 80-85% de la piridina a presión reducida. El residuo se vertió en hielo y se neutralizó con ácido acético. El precipitado se separó por filtración, y se secó luego para dar el compuesto del título (1,8 g, 95%): $m/z = 299$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Paso C: Síntesis de éster *tert*-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**98**)



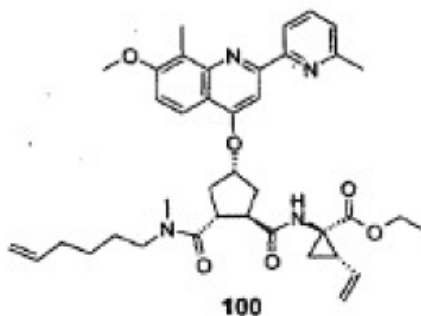
20 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-piridilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxiciclopentanocarboxílico (500 mg, 1,5 mmoles), preparado como se describe en WO 2005/073195, 4-hidroxi-2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**97**, 504 mg, 1,8 mmoles) y trifetilfosfina (990 mg, 3,75 mmoles) se agitó en THF seco (40 ml) a 0°C durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota DIAD (0,74 ml, 3,75 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de 0°C a 25 22°C durante una noche. A continuación, se evaporaron las materias volátiles y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 1:0 a 95:5) para dar 1,1 g (88%) del compuesto del título **98**: $m/z = 630$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso D: Síntesis del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**99**)



5 Se añadió TFA (24 ml) a la temperatura ambiente a una solución de éster *tert*-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**98**, 1,1 g, 1,75 mmoles) y trietilsilano (510 mg, 2,5 eq) en CH₂Cl₂ (24 ml). Después de 2 h, la mixtura de reacción se concentró a presión reducida, y se coevaporó luego con tolueno. El residuo se redisolvió en AcOEt y se lavó
10 sucesivamente con una solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, para dar 800 mg (80%) del compuesto del título **99** (800 mg, 80%); *m/z* = 574 (M+H)⁺.

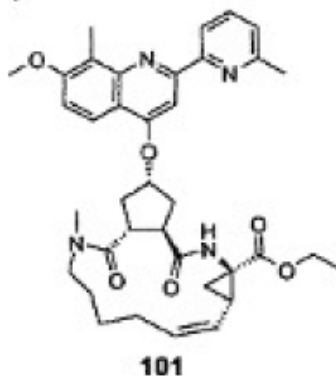
Paso E: Síntesis del éster etílico del ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxil}amino-2-
15 vinilciclopropanocarboxílico (**100**).



Una solución de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**99**, 0,77 g, 1,344 mmoles),
20 hidrocloreto de *N*-metilhex-5-enilamina (221 mg, 1,95 mmoles) y diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,72 mmoles) en DMF (25 ml) se agitó a 0°C en atmósfera inerte. Después de 30 min se añadió HATU (741 mg, 1,95 mmoles) y la mixtura de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se evaporó DMF y el residuo se repartió en AcOEt y una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y

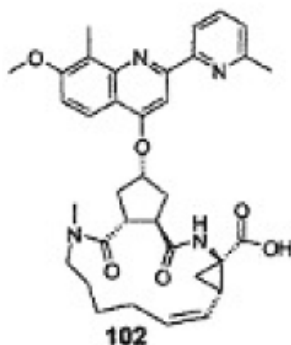
con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía con gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt 80:20 a 50:50) para dar 775 mg (82%) del compuesto del título: m/z 669 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso F: Síntesis del éster etílico del ácido 17-[2-(6-metilpiridin-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**101**).



Se disolvió éster etílico del ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxil}amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**100**, 250 mg, 0,37 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (250 ml). A continuación, se borboteó nitrógeno gaseoso a través de la solución durante 30 min antes de la adición de catalizador Hoveyda-Grubbs de segunda generación (25 mg). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante una noche, se enfrió luego a la temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente AcOEt/heptano, 3:7 a 5:5) para dar 139 mg (58%) del compuesto del título **101**.

Paso G: Síntesis del ácido 17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**102**)

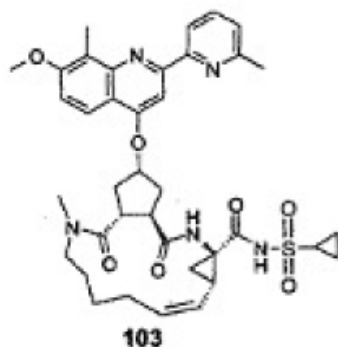


20

Se añadió LiOH (0,42 ml, 1M) a una solución de éster etílico del ácido 17-[2-(6-metilpiridin-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**101**, 27 mg, 0,042 mmoles) en una mixtura de

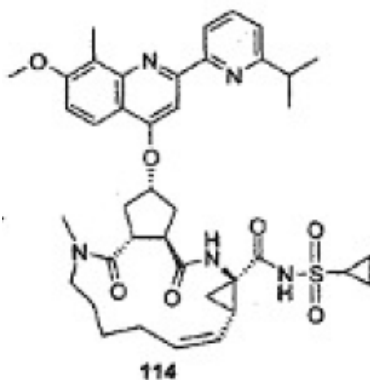
THF:MeOH:H₂O, 2:1:1 (6 ml). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, y el pH se ajustó luego a 6 con ácido acético. La mezcla de reacción se eluyó sucesivamente con agua, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 17 mg (65%) del compuesto del título: $m/z = 613$ (M+H)⁺.

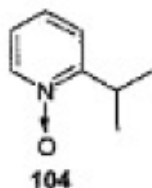
- 5 Paso H: Síntesis de {17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}-amida del ácido ciclopropano-sulfónico (**103**).



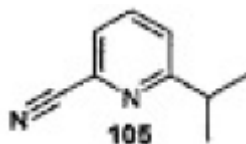
- 10 Una mezcla del ácido 17-[2-(6-metil-2-piridil-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**102**, 28 mg, 0,046 mmoles) y CDI (15 mg, 0,092 mmoles) en THF seco (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h bajo nitrógeno. La activación se monitorizó por LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió a la
- 15 temperatura ambiente y se añadió ciclopropilsulfonamida (17 mg, 0,137 mmoles). A continuación, se añadió DBU (16 µl, 0,105 mmoles) y la reacción se calentó a 55°C. Después de 24 h, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3 con ácido cítrico (5%). A continuación, se evaporó el disolvente, y el residuo se repartió entre AcOEt y agua. El material bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 17 mg (52%) del compuesto diana **103**: $m/z = 716$ (M+H)⁺.

- 20 Ejemplo 23: {17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}-amida del ácido ciclopropanosulfónico (**114**).



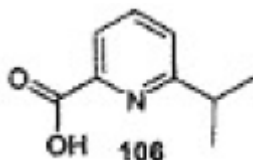
Paso A: Síntesis de 2-isopropilpiridina-*N*-óxido (**104**)

5 Una mezcla de isopropilpiridina (2,1 g, 17,75 mmoles) y *m*-CPBA (5,0 g, 1,3 eq) en CH₂Cl₂ se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (dos veces su volumen) y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso (dos veces) y agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 2,0 g (85%) del compuesto del título **104**.

10 Paso B: Síntesis de 2-ciano-6-isopropilpiridina (**105**)

15 Una mezcla de 2-isopropilpiridina-*N*-óxido (**104**, 1,33 g, 9,7 mmoles), cianotrimetilsilano (TMS-CN) (1,42 ml, 1,06 g, 11,0 mmoles) en 1,2-dicloroetano (40 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, se añadió cloruro de dietilcarbamoilo (Et₂NCOCl, 1,23 ml, 9,7 mmoles) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Después de 2 días, se añadió una solución acuosa de carbonato de potasio (10%) y se continuó la agitación durante 10 min. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 1,2-dicloroetano. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt, 3:1) para dar 1,06 g (74%) del compuesto del título: *m/z* = 147 (M+H)⁺.

20

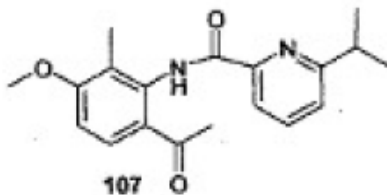
Paso C: Síntesis del ácido 6-isopropilpiridina-2-carboxílico (**106**).

25

Una solución de 2-ciano-6-isopropilpiridina (**105**, 1,06 g, 7,3 mmoles) en HCl acuoso al 37%-MeOH (1:2) se calentó a reflujo durante una noche. A continuación, se evaporó el disolvente, y el residuo se vertió en una solución saturada de KOH. La solución resultante

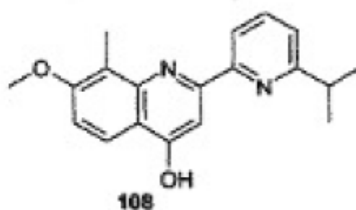
se mantuvo a reflujo durante una noche. A continuación, la solución se enfrió sucesivamente a la temperatura ambiente y se ajustó su pH a 5 por adición de HCl acuoso. La mixtura de reacción resultante se extrajo sucesivamente con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 0,97 g (81%) del compuesto del título **106**: $m/z = 166$ (M+H)⁺.

Paso D: Síntesis de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida del ácido 6-isopropilpiridina-2-carboxílico (**107**)



Se añadió POCl_3 (0,88 ml, 9,53 mmoles) a -25°C gota a gota durante 5 min bajo nitrógeno, a una solución agitada de ácido 6-isopropilpiridina-2-carboxílico (**106**, 1,43 g, 8,66 mmoles) y 6-acetil-3-metoxi-2-metilfenilamina (1,55 g, 8,66 mmoles) en piridina seca (70 ml). La solución resultante se agitó a -10°C durante 2,5 h. La mixtura de reacción se vertió seguidamente en hielo, se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt, 3:1) para dar 3,54 g (72%) del compuesto del título **107**; $m/z = 327$ (M+H)⁺.

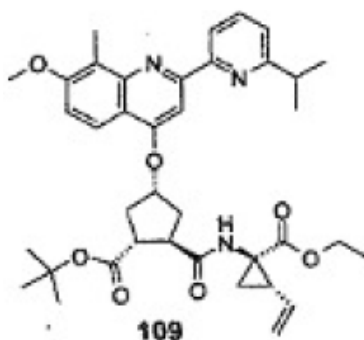
Paso E: Síntesis de 4-hidroxi-2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**108**)



A una solución de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida del ácido 6-isopropilpiridina-2-carboxílico (**107**, 0,70 g, 2,14 mmoles) en piridina (5 ml) se añadieron 2,5 equivalentes de KOH recién triturado junto con agua (50 μl). La mixtura se calentó por irradiación de microondas a 133°C durante 5 min, después de lo cual se evaporó a presión reducida el 80-85% de la piridina. El residuo se vertió en hielo y se neutralizó con ácido acético. El precipitado se separó por filtración, y se secó luego para dar 0,62 g (95%) del compuesto del título **108** (1,8 g, 95%): $m/z = 309$ (M+H)⁺.

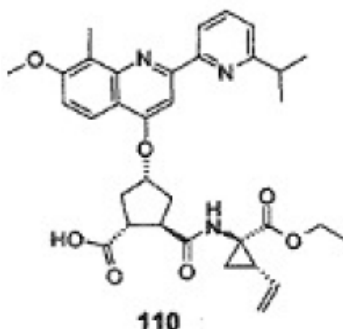
Paso F: Síntesis de éster *tert*-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoyl)-4-[2-(6-isopropil-piridin-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-

ciclopentanocarboxílico (**109**):



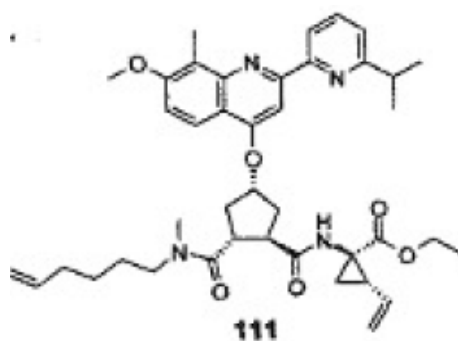
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento aislado de 62% a partir de éster *tert*-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoi)-4-hidroxiciclopentanocarboxílico y 4-hidroxi-2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**108**) siguiendo el procedimiento consignado para la preparación del éster *tert*-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropil-carbamoi)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**98**): $m/z = 658 (M+H)^+$.

Paso G: Síntesis de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoi)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**110**)



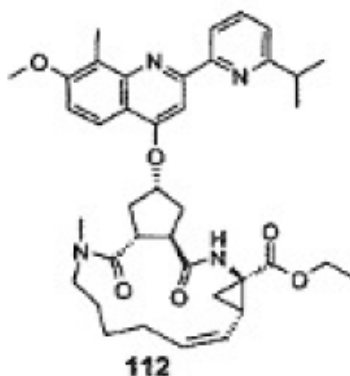
Se añadió TFA (5 ml) a la temperatura ambiente a una solución de éster *tert*-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoi)-4-[2-(6-isopropil-piridin-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-ciclopentanocarboxílico (**109**, 590 mg, 0,90 mmoles) y trietilsilano (280 mg, 2,5 eq) en CH_2Cl_2 (5 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto **110** deseado, que se utilizó en el paso siguiente sin purificaciones ulteriores.

Paso H: Síntesis del éster etílico del ácido 1-[2-(hex-5-enilmetilcarbamoi)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxil]amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**111**)



El compuesto del título **111** se preparó con un rendimiento aislado de 70% a partir de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi)ciclopentanocarboxílico (**110**) siguiendo el procedimiento consignado para la preparación de éster etílico del ácido 1-[2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi)ciclopentanocarboxílico]amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**110**): $m/z = 697 (M+H)^+$.

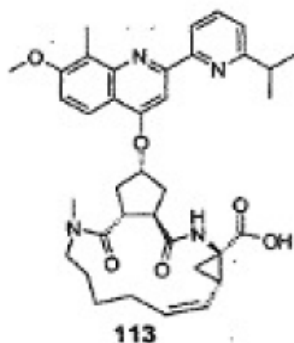
Paso I: Síntesis del éster etílico del ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**112**):



Se disolvió éster etílico del ácido 1-[2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-ciclopentanocarboxílico]amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**111**, 438 mg, 0,52 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco. A continuación, se borboteó nitrógeno gaseoso a través de la solución durante 30 min antes de añadir Hoveyda-Grubbs de la primera generación (15 mg). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante 3 h, y se añadió luego más catalizador (20 mg). Después de 2 h a reflujo, se añadieron 10 mg adicionales del catalizador. Después de 12 horas a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. A continuación se añadió agente de barrido MP-TMT (Argonaut Technologies Inc.) (~300 mg) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 45 min. El catalizador se desechó por filtración sobre gel de sílice (gradiente

de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 1:0 a 98:2) para dar 220 mg (66%) del compuesto del título **112**: $m/z = 669$ $(\text{M}+\text{H})^+$.

Paso J: Síntesis de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**113**).



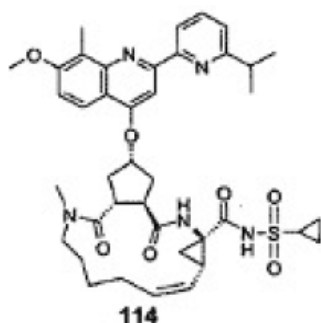
5

Una solución de LiOH (40 mg) en agua (1,5 ml) se añadió a una solución de éster etílico del ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**112**, 220 mg, 0,33 mmoles) en una mezcla de MeOH (3 ml) y THF (1 ml). La solución resultante se calentó sucesivamente a 55°C durante 3 h, y se agitó luego a la temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido acético y se añadió agua (3 ml). La solución resultante se extrajo con CHCl_3 . A continuación, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dar 200 mg (95%) del compuesto del título **113** como un polvo blanco: $m/z = 641$ $(\text{M}+\text{H})^+$.

10

15

Paso K: Síntesis de {17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}amida del ácido ciclopropanosulfónico (**114**):



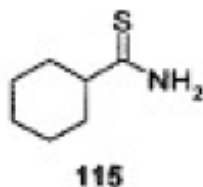
20

Una solución de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**113**, 200 mg, 0,31 mmoles), DMAP (76,5 mg, 0,62 mmoles), y EDC (151 mg, 0,78 mmoles) en DMF (5 ml) se

agitó a la temperatura ambiente durante una noche (la activación del ácido se monitorizó por LC-MS). A continuación, se añadió ciclopropilsulfonamida (191 mg, 1,56 mmoles) seguido por DBU (228 μ l, 1,56 mmoles). La solución resultante se agitó durante una noche a la temperatura ambiente, se neutralizó luego con ácido acético y se evaporó. El residuo se redisolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa para dar 90 mg (39%) del compuesto del título **114**: $m/z = 744$ (M+H)⁺.

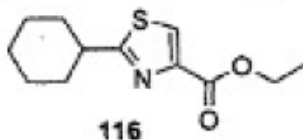
Ejemplo 24: {17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil]amida del ácido (6S)-ciclopropanosulfónico (**123**) y {17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil]amida del ácido (6R)-ciclopropanosulfónico (**124**).

Paso A: Síntesis de la amida del ácido ciclohexanocarbotioico (**115**).



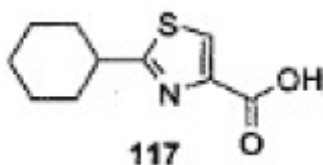
A una suspensión de ciclohexanocarboxamida (10 g, 78,6 mmoles) en dietil-éter (300 ml) se añadió pentasulfuro de fósforo (9,0 g, 200 mmoles) en 3 porciones durante 5 h. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se filtró. Se evaporaron las aguas madres para dar 5,5 g (49%) del compuesto del título **115**.

Paso B: Síntesis de éster etílico del ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**116**).



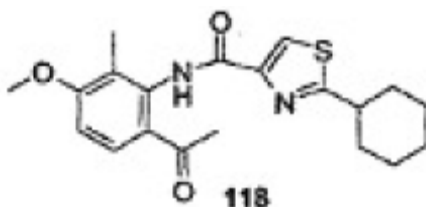
Una solución de amida del ácido ciclohexanocarbotioico (**115**, 5,5 g, 38,3 mmoles) y 3-bromopiruvato de etilo (90%, 8,3 g, 38,3 mmoles) en THF (200 ml) se calentó a reflujo. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de heptano/AcOEt, 90/10 a 75/25) para proporcionar 6,8 g (74%) del compuesto del título **116** como un líquido claro.

Paso C: Síntesis del ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**117**):



A una solución de éster etílico del ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**116**, 6,8 g, 28,5 mmoles) en agua se añadió LiOH 1M (50 ml). La solución se mantuvo a la temperatura ambiente y se monitorizó por LC-MS. Cuando se completó la hidrólisis, la mixtura de reacción se neutralizó con ácido muriático y se extrajo con acetato de etilo y dietil-éter. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5,0 g (83%) del compuesto del título (**117**): $m/z = 212$ (M+H)⁺.

Paso D: Síntesis de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida del ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**118**):



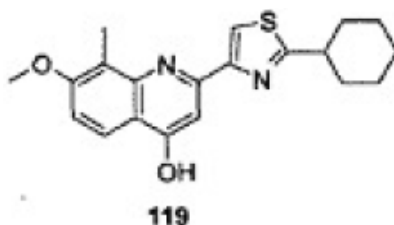
10

Se añadió gota a gota POCl₃ (1,14 ml, 14,9 mmoles) a -35°C durante 5 min a una solución agitada de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**117**, 1,5 g, 7,1 mmoles) y 2-acetil-5-metoxi-6-metilnilina (1,27 g, 7,1 mmoles) en piridina seca (40 ml). Después de 1 h, la mixtura de reacción se calentó sucesivamente a la temperatura ambiente durante 2,5 h, se evaporó y se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 2,6 g (95%) del compuesto del título **118**: $m/z = 373$ (M+H)⁺.

15

Paso E: Síntesis de 2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**119**).

20

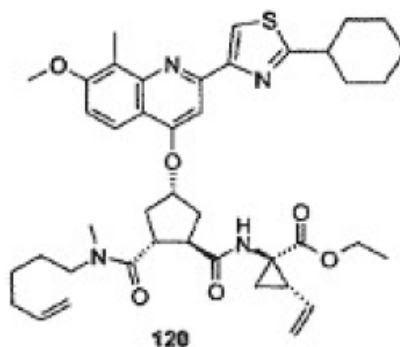


Se añadió KOH recientemente triturado (2 mmoles, 112 mg) a una solución de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida del ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**118**, 373 mg, 2 mmoles) en piridina (20 ml). La mixtura se dividió en varios lotes, y cada lote se calentó individualmente por irradiación de microondas a 150°C durante 30 min. A continuación, se

25

combinaron los diferentes lotes y se evaporó la piridina. El residuo se trató con ácido cítrico acuoso para dar una suspensión, que se diluyó subsiguientemente como un pequeño volumen de EtOH, y se repartió luego entre agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de CH₂Cl₂: MeOH, 1:0 a 93:7) para dar 1,8 g (72,5%) del compuesto del título **119** como un polvo blanco: $m/z = 355$ (M+H)⁺.

Paso F: Síntesis del éster etílico del ácido 1-{[4-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentanocarbonil]amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico (**120**):



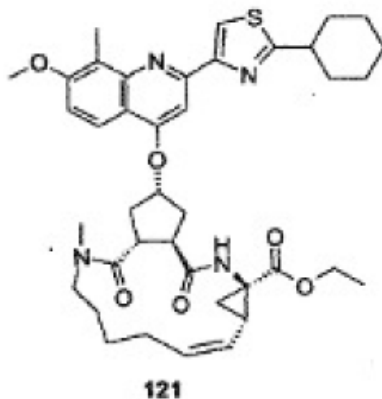
10

El compuesto del título **120** se preparó con rendimiento de 42% a partir de éster etílico del ácido 1-{[4-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2-hex-5-enilmetilcarbamoil)-ciclopentanocarbonil]amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico (**120**), siguiendo el procedimiento consignado para la preparación del éster etílico del ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarbonil]amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico (**111**): $m/z = 743$ (M+H)⁺.

15

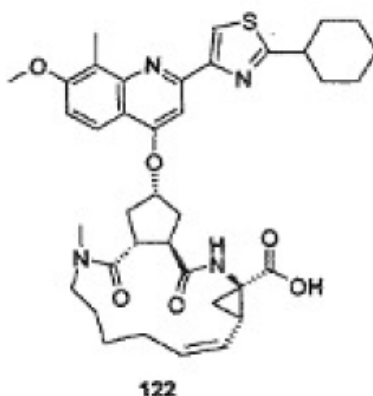
Paso G: Síntesis del éster etílico del ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**121**):

20



El compuesto del título **121** se preparó con rendimiento de 50% a partir de 2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**119**) y éster *terc*-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxiciclopentanocarboxílico siguiendo el procedimiento consignado para la preparación de éster etílico del ácido 17-[2-(6-metilpiridin-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carboxílico (**101**: $m/z = 715$ (M+H)⁺.

Paso H: Síntesis del ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**122**):



10

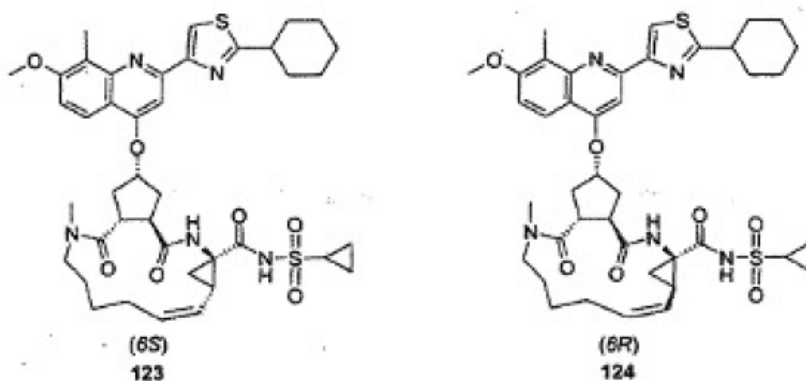
Se añadió una solución acuosa de LiOH (1M, 5 ml) a una solución de éster etílico del ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**121**) en MeOH (10 ml), THF (20 ml) y agua (5 ml). La solución resultante se agitó a 50°C durante 19 h. Se ajustó luego el pH de la

15

mixtura de reacción a 6 con ácido muriático (3M, 1,7 ml). La solución resultante se evaporó sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/AcOH, 74/25/1) para dar 273 mg (95%) del compuesto del título **122** como un polvo blanco: $m/z = 687$ (M+H)⁺.

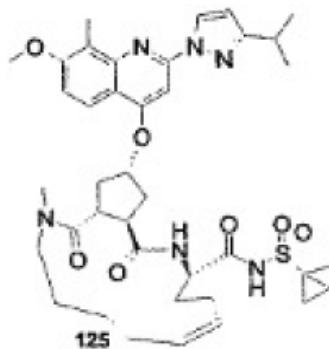
20

Paso 1: Síntesis de {17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}amida del ácido (6*S*)-ciclopropanosulfónico (**123**) y {17-2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-carbonil}amida del ácido (6*R*)-ciclopropanosulfónico (**124**):



Una solución de ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**122**, 173 mg, 0,25 mmoles) y CDI (81 mg, 0,5 mmoles) en THF (75 ml) se calentó a reflujo durante 2 h (la activación del ácido se monitorizó por LC-MS). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron sucesivamente ciclopropilsulfonamida (91 mg, 0,75 mmoles) y DBU (8 μ l, 0,575 mmoles). Después 12 h, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético, y se evaporó. El residuo se redisolvió en agua y acetonitrilo, y se purificó luego por HPLC preparativa para dar 21 mg (11%) del compuesto del título (**123**, primer isómero): $m/z = 790$ (M+H)⁺ y 35 mg (18%) del segundo isómero **124**: $m/z = 790$ (M+H)⁺.

Ejemplo 25: Preparación de *N*-[17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil][1-(metil)ciclopropil]sulfonamida (**125**):

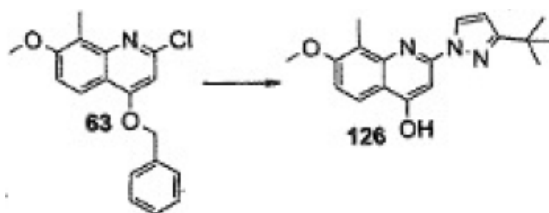


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**65**) y 1-metilciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento consiguado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 747$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,79-0,92 (m,

2H), 1,20-2,03 (m, 19H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,52-2,64 (m, 5H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,60 (td, $J = 13,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,30-5,47 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 10,9 (br s, 1 H).

Ejemplo 26: Preparación del ácido 17-[2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**127**).

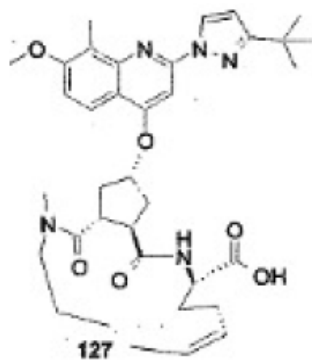
Paso 1: Síntesis de 4-hidroxi-2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**126**):



10

El compuesto del título se preparó a partir de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**) y 3-*tert*-butilpirazol siguiendo el procedimiento consignado para la preparación de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**): $m/z = 312$ (M+H)⁺.

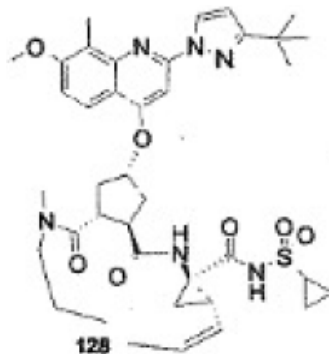
Paso 2: Síntesis del ácido 17-[2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**127**):



20

El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**126**) y compuesto intermedio **26** siguiendo el procedimiento (Paso D-F) consignado para la preparación de ácido 17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**): $m/z = 644$ (M+H)⁺.

Ejemplo 27: Preparación de *N*-[17-[2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**128**):



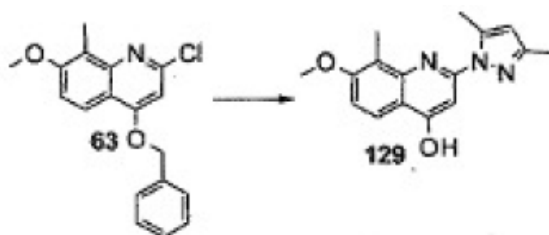
5

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 17-[2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**127**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento consignado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 747$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,95-1,12 (m, 2H), 1,13-1,30 (m, 2H), 1,31-1,55 (m, 11H), 1,63-2,05 (m, 4H), 2,20-2,55 (m, 9H), 2,80-2,98 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,36-3,47 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,26-5,46 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,42 (br s, 1H), 7,13 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 10,9 (br s, 1H).

15

Ejemplo 28: Preparación de ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**130**).

Paso 1: Síntesis de 4-hidroxi-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**129**):

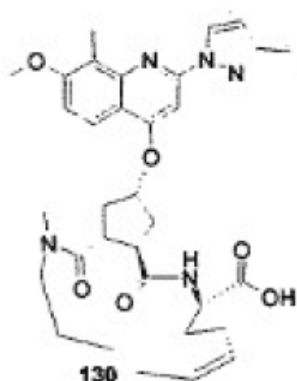


20

El compuesto del título se preparó a partir de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**) y 3,5-dimetilpirazol siguiendo el procedimiento consignado para la preparación de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**): $m/z = 284$ (M+H)⁺.

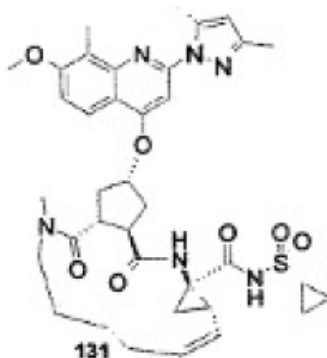
25

Paso 2: Síntesis de ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**130**):

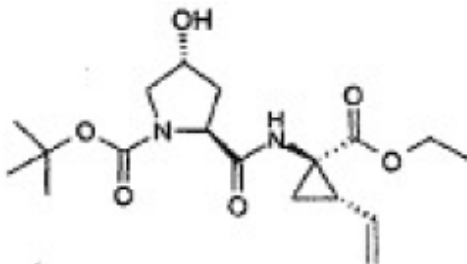


El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**129**) y compuesto intermedio **26** siguiendo el procedimiento (Paso D-F) consi-
 5 gado para la preparación de ácido 17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**): $m/z = 616 (M+H)^+$.

Ejemplo 29: Preparación de *N*-[17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**131**):
 10

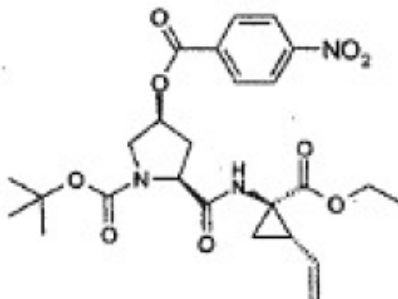


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-
 15 eno-4-carboxílico (**130**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento consi-
 gado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida
 (**56**): $m/z = 719 (M+H)^+$. ¹H NMR (CDCl₃): 0,70-0,96 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 5H), 1,4-1,55 (m,
 2H), 1,80-1,93 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,45-2,55 (m,
 20 2H), 2,52 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,95 (s,
 3H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,99-5,1 (m, 1H), 5,21-5,33 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,03
 (s, 1 H), 7,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 10,80 (br s, 1 H).

Ejemplo 30:

5 Éster terc-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoyl)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxílico (132)

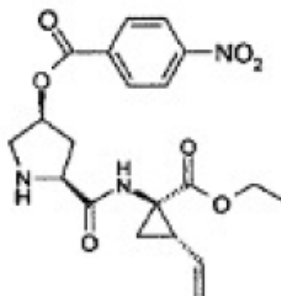
Prolina protegida con Boc (4 g, 17,3 mmoles), HATU (6,9 g, 18,2 mmoles) y éster etílico del ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico, preparado como se describe en WO 03/099274 (3,5 g, 18,3 mmoles) se disolvieron en DMF (60 ml) y se enfriaron a 0°C en un baño de hielo. Se añadió diisopropiletil-amina (DIPEA) (6 ml). El baño de hielo se retiró y la
 10 mixtura se dejó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió luego diclorometano (~ 80 ml) y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, ácido cítrico, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía flash (éter → 7% metanol en éter) dio el compuesto del título puro (6,13 g, 96%).

Ejemplo 31:

15

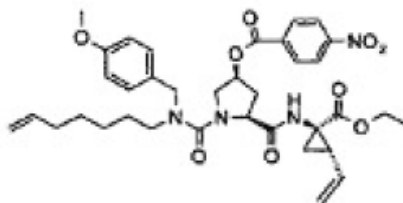
20 Éster terc-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoyl)-4-(4-nitrobenzoiloxi)pirrolidina-1-carboxílico (133)

El compuesto **132** (6,13 g, 16,6 mmoles), ácido 4-nitrobenzoico (4,17 g, 25 mmoles) y PPh₃ (6,55 g, 25 mmoles) se disolvieron en THF (130 ml). La solución se enfrió a ~0°C y se
 25 añadió lentamente azidocarboxilato de diisopropilo (5,1 g, 25 mmoles). Se retiró luego el baño de enfriamiento y la mixtura se dejó durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso (60 ml) y la mixtura se extrajo con diclorometano. La purificación por cromatografía flash (pentano-éter, 2:1 → pentano-éter, 1:2 → 2% metanol en éter) dio el compuesto del título puro (6,2 g, 72%).

Ejemplo 32

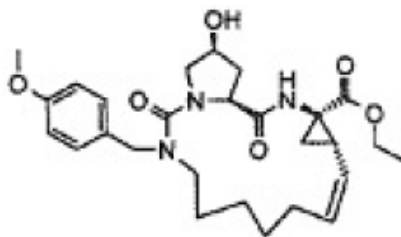
5 5-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-il-éster del ácido 4-nitrobenzoico (134)

El compuesto **133** (6,2 g, 12 mmoles) se disolvió en una mixtura enfriada en hielo de ácido trifluorometanosulfónico al 33% en diclorometano. Se retiró luego el baño de hielo y la mixtura se dejó a la temperatura ambiente durante ~1,5 horas. Se evaporó el disolvente y se añadió carbonato de sodio 0,25M, y la mixtura se extrajo con diclorometano. La evaporación dio el compuesto del título (4,8 g, 95%) como un polvo amarillento.

Ejemplo 33

15 5-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-1-[hept-6-enil-(4-metoxi-bencil)-carbamoil]-pirrolidin-3-il-éster del ácido 4-nitrobenzoico (135)

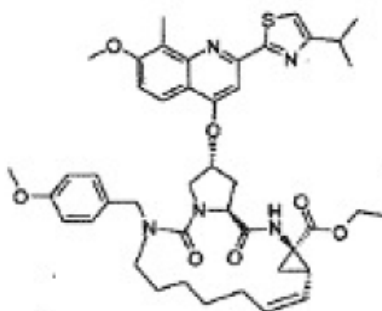
A una solución del compuesto **134** (4,5 g, 10,8 mmoles) en THF (160 ml) se añadieron NaHCO_3 (una cucharada sopera) y fosgeno en tolueno (1,93M, 11,5 ml, 22 mmoles). La mixtura se agitó enérgicamente durante 1 hora a la temperatura ambiente, y se filtró y evaporó luego. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (160 ml), y se añadieron NaHCO_3 (una cucharada sopera) y hept-5-enil-(p-metoxibencil)-amina (4,3 g, 18,5 mmoles). Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente, se filtró la mixtura de reacción y se evaporó a sequedad. La cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (EtOAc:tolueno 25:75 → 40:60) dio el compuesto del título (6,59 g, 90%) como un jarabe de color pardo claro.

Ejemplo 34

5 Éster etílico del ácido 18-hidroxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-
tríciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (136)

El compuesto **135** (1 g, 1,48 mmoles) se disolvió en 1,2-dicloroetano (2 l). La mixtura se desgasificó durante 15 minutos utilizando una corriente de argón. Se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs (II) (50 mg, 5% molar) y la mixtura se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Se evaporó el disolvente y el éster bruto se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml), metanol (50 ml) y agua (50 ml). La mixtura se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió hidróxido de litio acuoso (20 ml, 1M) y la mixtura se agitó a 0°C durante 4 horas. El volumen se duplicó luego con agua y la mixtura se acidificó con ácido acético. La extracción (diclorometano) seguida por cromatografía flash (metanol 1 → 5% en éter) dio el compuesto puro del título (450 mg, 61%).

15 MS (M+H)⁺ 500.

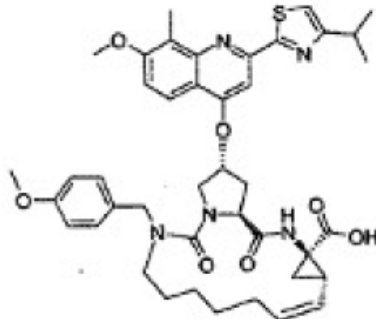
Ejemplo 35

20 Éster etílico del ácido 18-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-14-(4-
metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-tríciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico
(137)

El alcohol **136** (230 mg, 0,460 mmoles), quinolinol **36** (218 mg, 0,690 mmoles), y trifenilfosfina (182 mg, 0,690 mmoles) se disolvieron en THF seco y la mixtura se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota DIAD (130 µl, 0,690 mmoles) a la solución agitada a 0°C durante 30 minutos, después de lo cual se dejó que la suspensión alcanzara la temperatura ambiente y se agitó subsiguientemente durante una noche. Se evaporó el disolvente y el material bruto

se purificó por cromatografía en columna flash (tolueno/acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del título (366 mg). (M+H)⁺ calculado: 796,4; encontrado 796,7.

Ejemplo 36



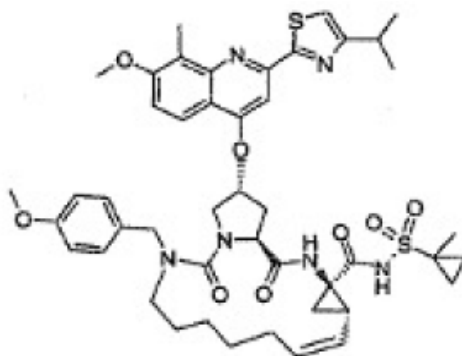
5

Ácido 18-2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-14-(4-metoxibencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (138)

Se disolvió éster etílico **137** (366 mg, 0,460 mmoles) en THF/MeOH/H₂O 2:1:1 (30 ml) y se añadió gota a gota LiOH 1M (4,6 ml, 4,40 mmoles) a la temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual la solución se agitó durante una noche. La mixtura se acidificó a pH 3-4 por adición de ácido cítrico sólido y los disolventes orgánicos se evaporaron. La fase acuosa se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo luego 3 veces con DCM. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con salmuera y se secó, filtró y concentró seguidamente. El producto bruto se purificó después por cromatografía en columna flash (acetato de etilo/metanol 7:1) para dar el compuesto del título (212 mg, 60%). (M+H)⁺ calculado: 768,3; encontrado: 768,7.

15

Ejemplo 37



20

[18-[2-(4-Isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (139)

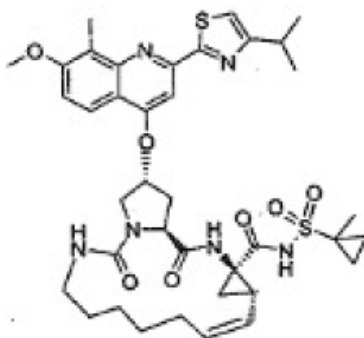
Al ácido **138** (212 mg, 0,276 mmoles) disuelto en diclorometano (7 ml) se añadió EDC (69 mg, 0,359 mmoles) y la mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente. Des-

pués de 7 horas, la TLC y la LC-MS indicaron la conversión completa del material de partida en la oxazolidinona correspondiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, después de lo cual la fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadieron

5 ciclopropilmetil-sulfonamida (53 mg, 0,394 mmoles) y DBU (78 μ l, 0,527 mmoles), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml) y la fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico al 10% y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (tolueno/acetato de etilo

10 1:1, 1:2, acetato de etilo, acetato de etilo/metanol 9:1) para dar el compuesto del título (108 mg, 44%) como un sólido incoloro. Pureza LC-MS: >95%. (M+H)⁺ calculado: 885,4; encontrado: 885,7.

Ejemplo 38



15

{18-[2-(4-Isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0]^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil}-amida del ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (140)

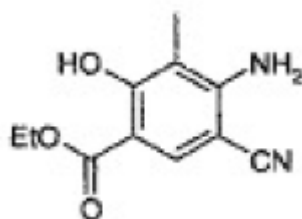
Al compuesto **139** (106 mg, 0,120 mmoles) disuelto en diclorometano (18 ml) se añadieron trietilsilano (38 μ l, 0,240 mmoles) y TFA (9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la

20 temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron y se coevaporaron tres veces con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (tolueno/acetato de etilo

25 1:1) para dar el compuesto del título (73 mg, 80%) como un sólido ligeramente amarillo. Pureza por LC-MS: >95%. (M+H)⁺ calculado: 765,3; encontrado: 765,7.

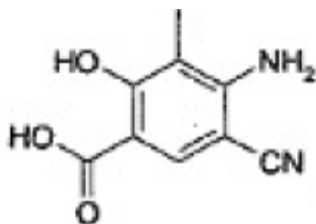
Ejemplo 39: Ruta alternativa para la preparación del compuesto **34**

Paso A: Síntesis de éster etílico del ácido 4-amino-5-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico (**141**)



A una solución de etóxido de sodio (1,3 l) (recién preparado por adición de sodio metálico (7,9 g, 0,35 moles) a etanol (1,3 l)) a 0°C se añadió acetato de etilpropionilo (25 g, 0,17 moles) y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la solución anterior etoximetileno-malononitrilo (21 g, 0,17 moles) a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se neutralizó a pH = 7 por adición de HCl 1,5N y se concentró a vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua (100 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C para dar el producto bruto (27 g). El sólido bruto se lavó con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo, lo que dio el compuesto del título puro (22,5 g, 59%). TLC: EtOAc/éter de petróleo, 3:7, $R_f = 0,4$.

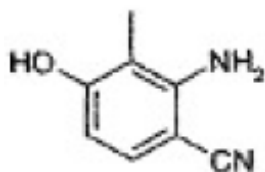
Paso B: Síntesis de ácido 4-amino-5-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico (142)



A una solución de LiOH x H₂O (8,4 g, 0,2 moles) en etanol/agua (1:1, 300 ml) se añadió el compuesto **74** (22 g, 0,1 mol) a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo obtenido se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (1:1, 2 x 200 ml). La capa acuosa se separó, se acidificó a pH = 5 utilizando HCl 1,5N y el producto sólido obtenido se separó por filtración. La capa acuosa se extrajo ulteriormente con acetato de etilo (2 x 300 ml), se secó y se concentró para dar más producto. Los productos reunidos se lavaron con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo para dar el compuesto del título puro (19 g, >95%).

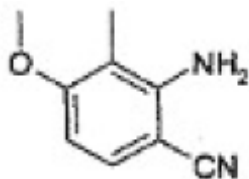
TLC: MeOH/cloroformo, 1:4, $R_f = 0,2$.

Paso C: Síntesis de 2-amino-4-hidroxi-3-metilbenzonitrilo (143)



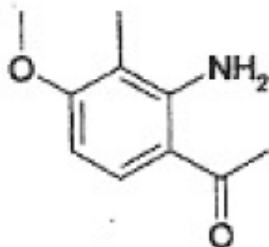
Una mezcla de compuesto **75** (19 g, 0,1 mol) en quinolina (50 ml) se calentó a 170°C durante 2 h (hasta que cesó la efervescencia). La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadió solución acuosa de NaOH (1M, 500 ml) seguido por éter de petróleo (500 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se separó la capa acuosa. La capa acuosa se lavó ulteriormente con éter de petróleo (2 x 300 ml) para eliminar por completo la quinolina. La capa acuosa se acidificó con HCl 1,5N a pH = 5, y el sólido se separó por filtración y se secó a vacío. El sólido obtenido se lavó ulteriormente con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo para dar el compuesto del título puro (12 g, 82%).
TLC: EtOAc/éter de petróleo, 3:7, $R_f = 0,35$.

Paso D: Síntesis de 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzonitrilo (**144**):



Una mezcla de compuesto **76** (12 g, 0,08 moles), K_2CO_3 (11 g, 0,08 moles) en DMF seca (300 ml) se agitó durante 15 min a la temperatura ambiente. Se añadió a esto MeI (13,6 g, 0,096 moles) y la mezcla se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (800 ml), y se extrajo con acetato de etilo al 30% en éter de petróleo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para dar un producto bruto. El producto bruto se lavó con éter de petróleo para dar el compuesto del título puro (12 g, 93%).
TLC: éter de petróleo/EtOAc, 7:3, $R_f = 0,4$.

Paso E: Síntesis de 1-(2-amino-4-metoxi-3-metil-fenil)-etanona (**34**):

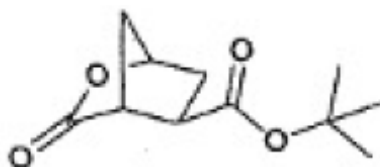


A una solución de compuesto **77** (12 g, 0,074 moles) en THF (150 ml) se añadió MeMgBr en dietiléter (3M, 100 ml, 0,296 moles) a 0°C gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 55°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se extinguió con HCl 1,5N enfriado en hielo hasta que cesó la efervescencia (pH = 6). La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un sólido pardo. El sólido bruto se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se añadió éter de petróleo (150 ml) y se pasó a través de un lecho de gel de sílice para eliminar las impurezas coloreadas y concentradas. El sólido obtenido se lavó con 5% de acetato de etilo en éter de petróleo, lo cual dio el compuesto del título puro (9 g, 68%) como un sólido amarillo.

TLC: éter de petróleo/EtOAc, 7:3, $R_f = 0,4$.

Ejemplo 40:

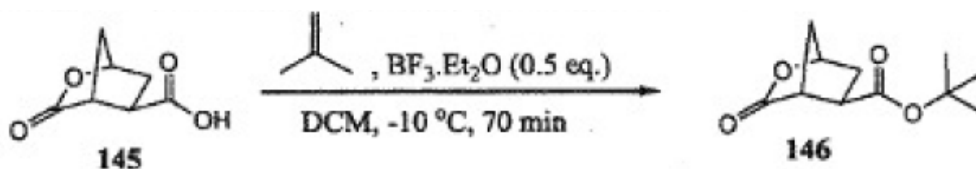
Síntesis del éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.2.1]heptano-5-carboxílico (**146**):



Se añadió DMAP (14 mg, 0,115 mmoles) y Boc_2O (252 mg, 1,44 mmoles) a una solución agitada de **145** (180 mg, 1,15 mmoles) en 2 ml de CH_2Cl_2 en atmósfera inerte de argón a 0°C. La reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (tolueno/acetato de etilo, gradiente 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1) lo cual dio el compuesto del título (124 mg, 51%) como cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1,45 (s, 9H), 1,90 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,10-2,19 (m, 3H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 4,99 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CD_3OD) δ 27,1, 33,0, 37,7, 40,8, 46,1, 81,1, 81,6, 172,0, 177,7.

Método alternativo para la preparación del compuesto 146

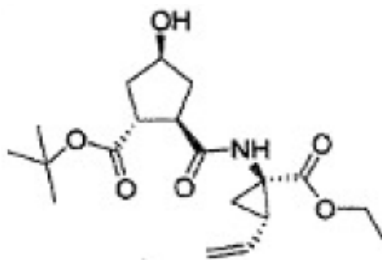


30

El compuesto **145** (13,9 g, 89 mmoles) se disolvió en diclorometano (200 ml) y se enfrió luego a aproximadamente -10°C bajo nitrógeno. Se borboteó luego isobutileno en la

solución hasta que el volumen total hubo aumentado a aproximadamente 250 ml, lo cual dio una solución turbia. Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5,6 ml, 44,5 mmoles, 0,5 eq.) y la mixtura de reacción se mantuvo a aproximadamente -10°C bajo nitrógeno. Después de 10 min, se obtuvo una solución clara. La reacción se monitorizó por TLC (EtOAc-tolueno 3:2 acidificado con unas cuantas gotas de ácido acético y hexano-EtOAc 4:1, tinción con solución básica de permanganato). Al cabo de 70 min, quedaban solamente trazas del compuesto **145** y se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml) a la mixtura de reacción, la cual se agitó luego enérgicamente durante 10 min. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 150 ml), se secó luego con sulfito de sodio, se filtró y el residuo se evaporó para dar un residuo aceitoso. Después de adición de hexano al residuo, el producto precipitó. La adición de más hexano y calentamiento a reflujo dieron una solución clara a partir de la cual cristalizó el producto. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con hexano (temperatura ambiente), y se secaron a continuación al aire durante 72 horas, dando agujas incoloras (12,45 g, 58,7 mmoles, 66%).

Síntesis del éster *terc*-butílico del ácido (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[(1*R*,2*S*)-1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil]-4-hidroxi-ciclopentanocarboxílico (**147**):



El compuesto **146** (56 mg, 0,264 mmoles) se disolvió en dioxano/agua 1:1 (5 ml) y la mixtura se enfrió a 0°C . Se añadió hidróxido de litio 1M (0,52 ml, 0,520 mmoles) y la mixtura se agitó a 0°C durante 45 minutos, después de lo cual la mixtura se neutralizó con ácido clorhídrico 1M y se evaporó y coevaporó con tolueno. El residuo cristalino se disolvió en DMF (15 ml), se añadieron hidrocloreuro del éster etílico del ácido (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropano-carboxílico (60 mg, 0,313 mmoles) y diisopropiletilamina (DIEA) (138 μl , 0,792 mmoles) y la solución se enfrió a 0°C . Se añadió HATU (120 mg, 0,316 mmoles) y la mixtura se agitó durante 0,5 h a 0°C y durante 2 h adicionales a la temperatura ambiente. La mixtura se evaporó luego y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (tolueno/EtOAc 1:1) proporcionó el compuesto del título (86 mg, 89%) como un aceite incoloro. El aceite producido se cristalizó en acetato de etilo-hexano.

Ejemplo 41: Actividad de los compuestos de fórmula (I)

Ensayo de replicones

Los compuestos de fórmula (I) se examinaron en cuanto a actividad en la inhibición de la replicación del RNA de HCV en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos de fórmula (I) exhibían actividad contra los replicones de HCV funcionales en un cultivo de células. El ensayo celular estaba basado en un constructo de expresión bicistrónico, como ha sido descrito por Lohmann et al. (1999) Science vol. 285 pp. 110-113 con las modificaciones descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, en una estrategia de apantallado multidiana. En esencia, el método era como sigue:

El ensayo utilizaba la línea de células Huh-7 luc/neo transfectada de manera estable (a la que se hace referencia en lo sucesivo como Huh-Luc). Esta línea de células alberga un RNA que codifica un constructo de expresión bicistrónico que comprende las regiones de tipo salvaje NS3-NS5B del HCV tipo 1b traducidas desde un Sitio de Entrada de Ribosoma Interno (IRES) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV), precedidas por una porción informadora (FfL-luciferasa), y una porción marcadora seleccionable (neo[®], neomicina-fosfotransferasa). El constructo está limitado por NTRs (regiones no traducidas) 5' y 3' del HCV tipo 1b. El cultivo continuado de las células replicón en presencia de G418 (neo[®]) depende de la replicación del RNA de HCV. Las células replicón transfectadas establemente que expresan RNA de HCV, que se replica autónomamente y en altas proporciones, codificando *inter alia* luciferasa, se utilizan para apantallar los compuestos antivirales.

Las células replicón se extendieron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de test y de control que se añadieron en diversas concentraciones. Después de una incubación de 3 días, la replicación del HCV se midió por ensayo de la actividad de luciferasa (utilizando sustratos y reactivos estándar de ensayo de luciferasa, y un lector de imágenes de microplacas Perkin Elmer ViewLux[™] ultraHTS). Las células replicón en los cultivos de control tienen alta expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de luciferasa se monitorizó en las células Huh-Luc, haciendo posible una curva dosis-respuesta para cada compuesto testado. Se calcularon luego los valores CE50, valor que representa la cantidad del compuesto requerida para reducir al 50% el nivel de actividad de luciferasa detectado, o más específicamente, la capacidad del RNA del replicón de HCV enlazado genéticamente para replicarse.

Ensayo de inhibición

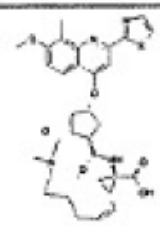
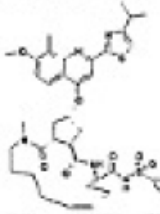
La finalidad de este ensayo *in vitro* era medir la inhibición de los complejos de proteasa NS3/4A de HCV por los compuestos de la presente invención. El ensayo proporciona una indicación de la eficacia que podrían tener los compuestos de la presente invención en la inhibición de la actividad proteolítica del HCV de NS3/4a.

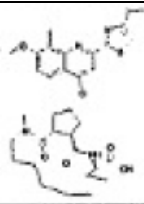
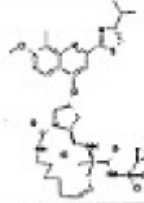
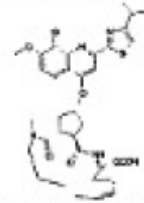
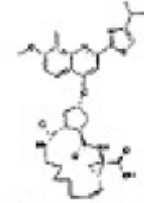
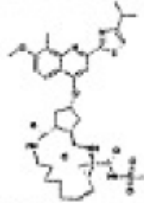
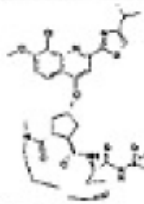
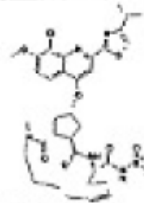
La inhibición de la enzima proteasa NS3 de longitud total de la hepatitis C se midió esencialmente como se describe en Poliakov, 2002 Prot. Expression & Purification 25, 363-371. Resumidamente, la hidrólisis de un sustrato depsipéptido, Ac-DED(Edans) EEAbuψ[COO]ASK(Dabcyl)-NH₂ (AnaSpec, San José, EE.UU.), se midió espectrofluoromé-

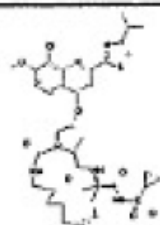
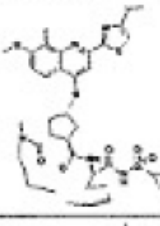
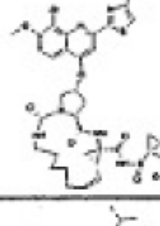
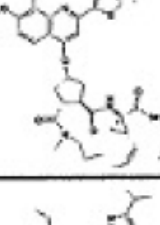
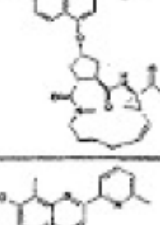
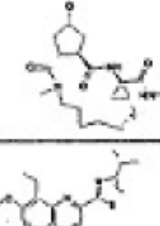
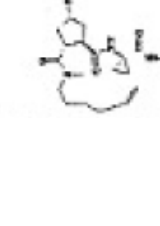
tricamente en presencia de un cofactor peptídico KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, Suecia). [Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]. La enzima (1 nm) se incubó en HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 10 mM, 40% glicerol, 0,1% n-octil-D-glucosido, con cofactor NS4A de 25 μM e inhibidor a 30°C durante 10 min, después de lo cual se inició la reacción por adición de sustrato 0,5 μM . Los inhibidores se disolvieron en DMSO, se trataron por ultrasonidos durante 30 s y se agitaron enérgicamente. Las soluciones se guardaron a -20°C entre cada medida.

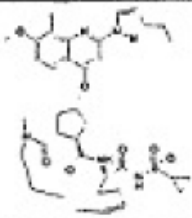
La concentración final de DMSO en la muestra de ensayo se ajustó a 3,3%. La tasa de hidrólisis se corrigió por los efectos internos de los filtros de acuerdo con procedimientos publicados. [Liu, 1999 Analytical Biochemistry 267, 331-335]. Se estimaron los valores K_i por análisis de regresión no lineal (GraFit, Erithacus Software, Staines, MX, Reino Unido), utilizando un modelo para inhibición competitiva y un valor fijo para K_m (0,15 μM). Se realizó un mínimo de dos réplicas para todas las medidas.

La Tabla 1 siguiente enumera los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos anteriores. Las actividades de los compuestos testados se representan también en la Tabla 1.

Compuesto nº	estructura	CE_{50} (μM) Ensayo de replicones	K_i (μM) Ensayo enzimático
29		10	-
47		0.00618	0.00050

Compuesto nº	estructura	CE ₅₀ (µM) Ensayo de replicones	Ki (µM) Ensayo enzimático
46		0.91	-
91		8.54×10^{-3}	5.00×10^{-5}
55		0.36743075	5.00×10^{-3}
81		10	1
82		8.321539	9.40×10^{-3}
56		2.93×10^{-3}	1.00×10^{-4}
57		1.87×10^{-3}	3.00×10^{-4}

Compuesto n°	estructura	CE ₅₀ (μM) Ensayo de replicones	Ki (μM) Ensayo enzimático
94		3.26×10^{-3}	1.00×10^{-4}
48		2.33×10^{-3}	2.50×10^{-4}
95		4.04×10^{-3}	1.00×10^{-4}
75		5.75×10^{-2}	-
71		10	-
103		6.30×10^{-3}	-
72		6.60×10^{-2}	-

Compuesto nº	estructura	CE ₅₀ (µM) Ensayo de replicones	Ki (µM) Ensayo enzimático
66		0.0036	-

Ejemplo 32: Efectos in vivo de Ritonavir sobre la farmacocinética del Compuesto nº 47 en la rata

Se investigó la farmacocinética oral del compuesto nº **47** en ratas Sprague-Dawley macho y hembra después de una sola dosis de 10 mg/kg, utilizando una formulación en 50% PEG 400/agua y la influencia del "reforzamiento" con 10 mg/kg de ritonavir.

Cuatro ratas macho y cuatro hembra Sprague-Dawley (SD) (con un peso corporal aproximado de 200-250 g) se dividieron aleatoriamente en dos grupos de dos machos y hembras cada uno (reforzadas y no reforzadas) basados en el peso corporal. El peso de los animales individuales no difería demasiado del valor medio del grupo. Los animales se mantuvieron en ayunas poco tiempo antes de la prueba. El agua para bebida se mantuvo disponible *ad libitum*.

Las ratas del grupo no reforzado recibieron una sola dosis oral de 10 mg/kg de Compuesto nº **47**, formulado como una mixtura de 3 mg/ml de 50% PEG400/agua a pH 8. Las ratas del grupo reforzado recibieron una sola dosis oral de ritonavir, aproximadamente 30 minutos antes de dosificación oral simple con 10 mg/kg de compuesto nº **47**. Las formulaciones del fármaco se administraron por medio de sonda esofágica.

Se recogió una muestra de sangre de 0,5 ml de cada rata al cabo de 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h y 8 h después de la dosificación. Las concentraciones en plasma se determinaron utilizando HPLC-MS. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2, expresados como veces de cambio en el parámetro farmacocinético del grupo reforzado comparado con el grupo no reforzado.

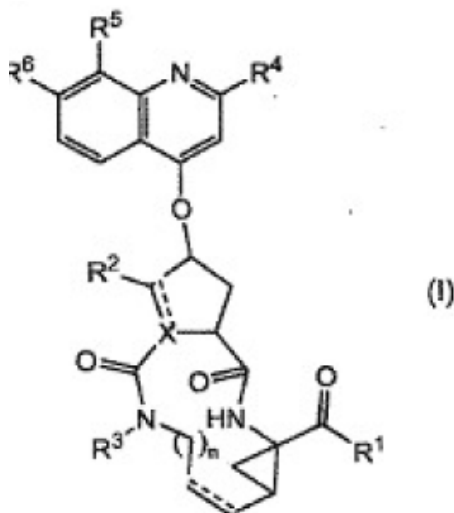
Tabla 2

	Parámetro farmacocinético	Ritonavir
Compuesto nº 47	C _{max}	2,2
	AUC	2,5

Estos resultados demuestran que ritonavir mejora sustancialmente la farmacocinética del compuesto nº **47** en la rata, con exposiciones globales expresadas como AUC que aumentan más de dos veces.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



5

un *N*-óxido, sal, o estereoisómero del mismo, en donde cada línea de trazos (representada por - - - -) representa un enlace doble opcional;

X es N, CH y donde X lleva un enlace doble, es C;

R¹ es -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;

10 **R²** es hidrógeno, y donde **X** es C o CH, **R²** puede ser también C₁₋₆alquilo;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo;

R⁴ es arilo o Het;

n es 3, 4, 5, ó 6;

R⁵ representa halo, C₁₋₆alquilo, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, polihaloC₁₋₆alquilo, fenilo, o Het;

15 **R⁶** representa C₁₋₆alcoxi, mono- o diC₁₋₆alquilamino;

R⁷ es hidrógeno; arilo; Het; C₃₋₇cicloalquilo sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo; o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o con Het;

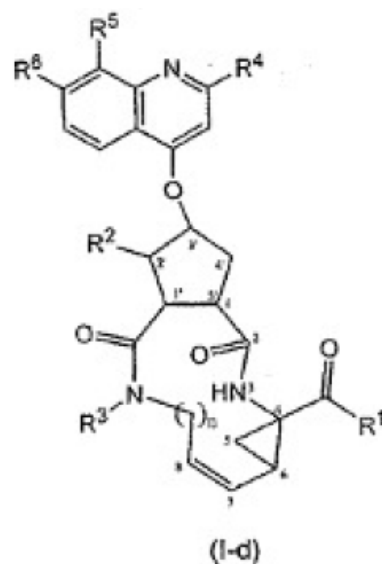
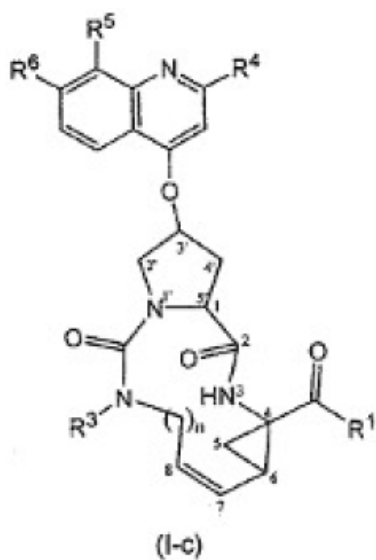
R⁸ es arilo; Het; C₃₋₇cicloalquilo sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo; o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o con Het;

20 **arilo** como grupo o parte de un grupo es fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o di-C₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₃₋₇cicloalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquilcarbonilpiperazinilo, y morfolinilo;

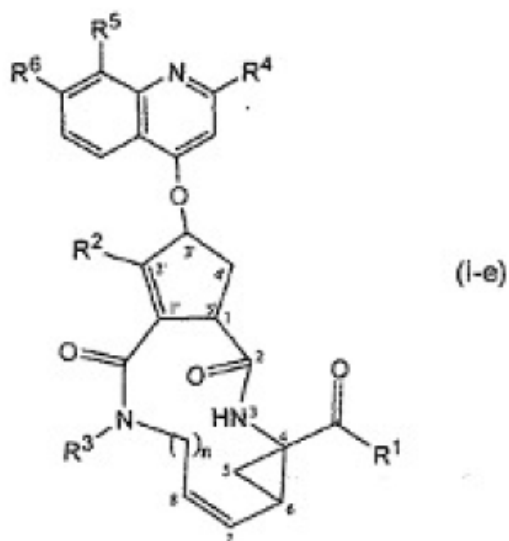
25 en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C₁₋₆alquilo;

Het como grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico condensado opcionalmente con un anillo de benceno; estando dicho Het sustituido opcionalmente como un todo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o di-C₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₃₋₇cicloalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquilcarbonilpiperazinilo y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C₁₋₆alquilo.

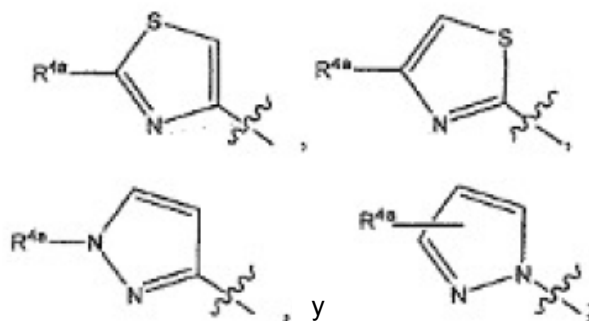
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto tiene la fórmula (I-c), (I-d), o (I-e):



15



3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el cual R^4 se selecciona del grupo constituido por fenilo, piridin-4-ilo,



5

en donde R^{4a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halo, C_{1-6} alquilo, amino, o mono- o di- C_{1-6} alquilamino.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^5 es metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, fluoro, cloro, o bromo; y R^6 es metoxi.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde
 (a) R^1 es $-OR^7$, en donde R^7 es C_{1-6} alquilo o hidrógeno;
 (b) R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, en donde R^8 es metilo, ciclopropilo, o fenilo; o
 (c) R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, en donde R^8 es ciclopropilo sustituido con metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, en donde R^8 es metilo, ciclopropilo, o fenilo.

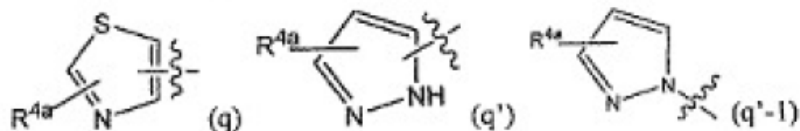
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde n es 4 ó 5.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde n es 4.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R³ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo.

5 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R³ es hidrógeno o metilo.

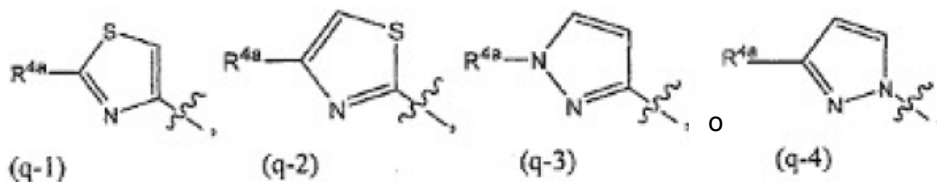
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R⁶ es un radical



10 en donde, en caso posible, un nitrógeno puede llevar un sustituyente R^{4a} o un enlace con el resto de la molécula; cada R^{4a} en cualquiera de los sustituyentes R4 puede seleccionarse de los mencionados como posibles sustituyentes en Het, como se especifica en la reivindicación 1.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde

15 R⁴ se selecciona del grupo constituido por:

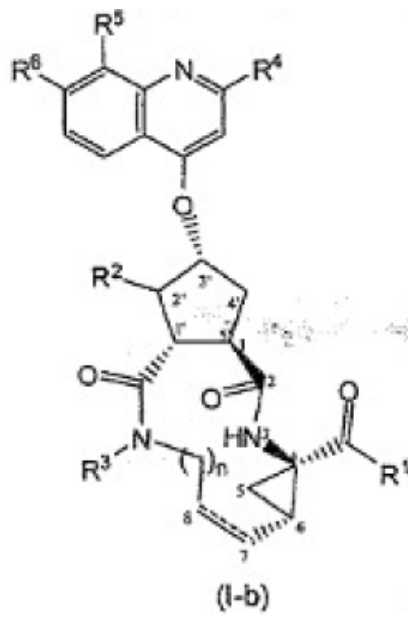


en donde cada R^{4a} es hidrógeno, halo, C₁₋₆alquilo, amino, o mono- o di-C₁₋₆alquilamino, piperidino, piperidino, morfolino, piperazino, 4-C₁₋₆alquimpiperazino; y en donde los grupos morfolino y piperidino pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde en los radicales (q-1), (q-2), (q-3) o (q-4) cada R^{4a} es independientemente hidrógeno, halo, C₁₋₆alquilo, amino, o mono- o di-C₁₋₆alquilamino.

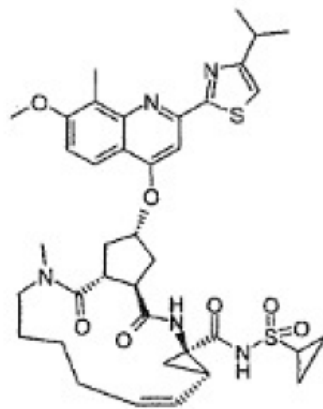
25 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R⁶ es metoxi.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura

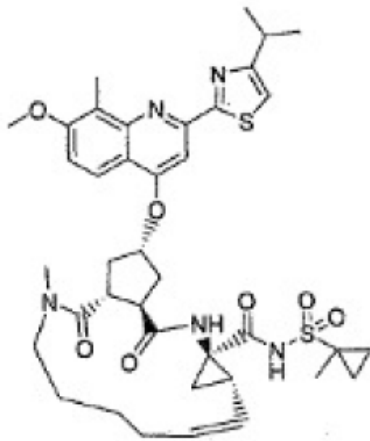


16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^2 es hidrógeno y existe un enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8.

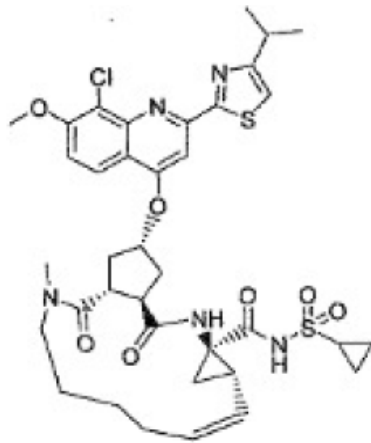
5 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula (I) es:



10 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es:

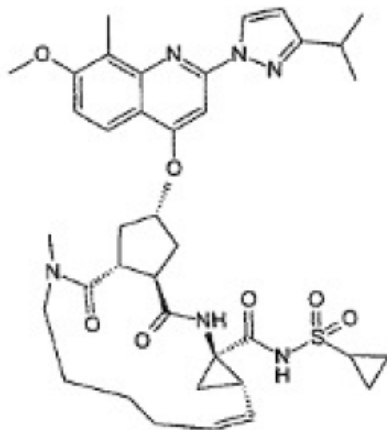


19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es:



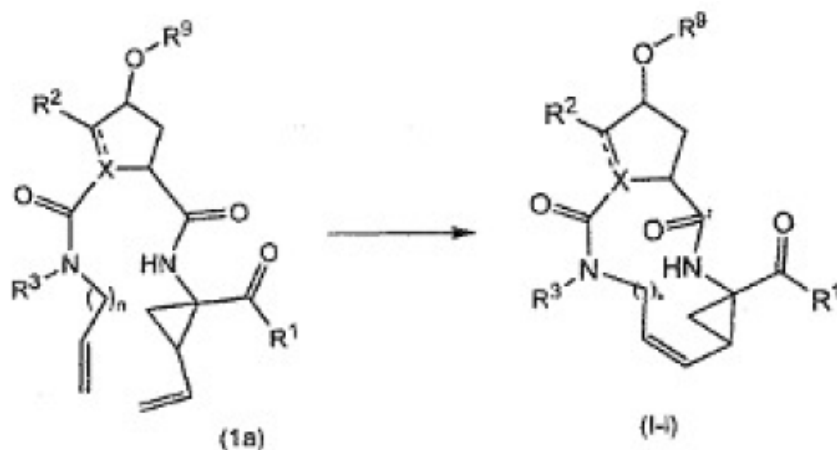
5

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es:

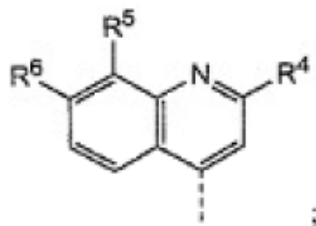


10

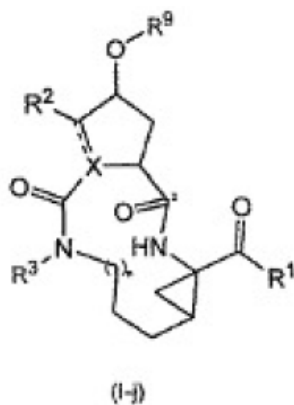
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 distinto de un N-óxido, o una sal.
22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 distinto de un N-óxido.
- 5 23. Una combinación que comprende
- (a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- (b) ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
24. Una combinación que comprende
- 10 (a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- (b) interferón-alfa, interferón-alfa pegilado y/o ribavirina.
25. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo, y como ingrediente activo una cantidad antiviralmente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
- 15 reivindicaciones 1-22 o una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23-24.
26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23-24, para uso como medicamento.
- 20 27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23-24, para inhibición de la replicación del HCV.
28. Un proceso para preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde dicho proceso comprende:
- 25 (a) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde el enlace entre C₇ y C₈ es un enlace doble, que es un compuesto de fórmula (I-i), por formación de un enlace doble entre C₇ y C₈, en particular por una reacción de metátesis de olefinas, con ciclación concomitante al macrociclo como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



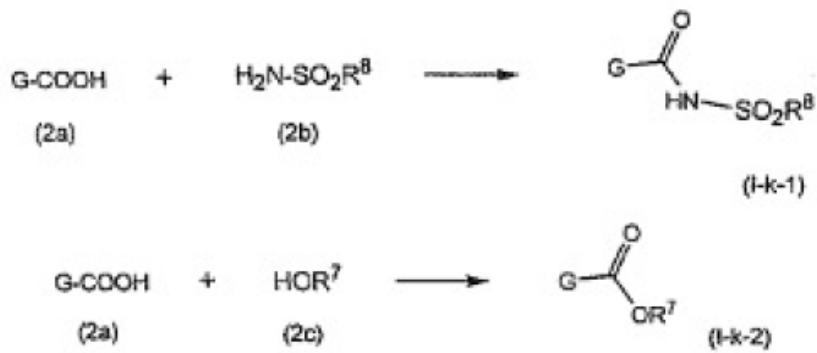
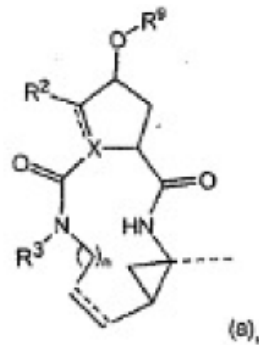
en donde en los esquemas de reacción anteriores y siguientes R^9 representa un radical



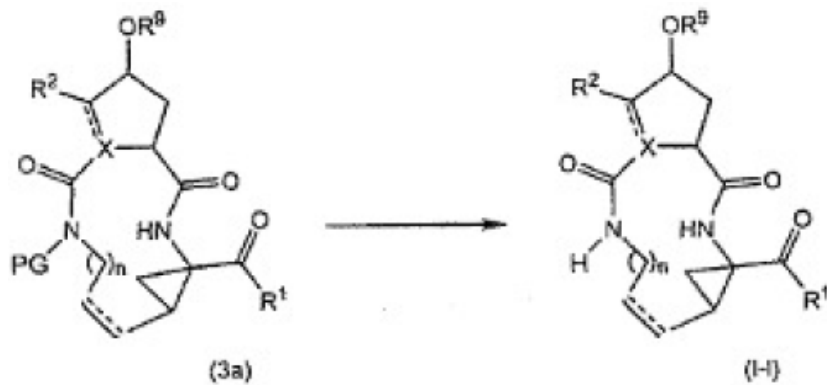
- 5 (b) convertir un compuesto de fórmula (I-i) en un compuesto de fórmula (I) en donde el enlace entre C_7 y C_8 en el macrociclo es un enlace simple, es decir un compuesto de fórmula (I-j):



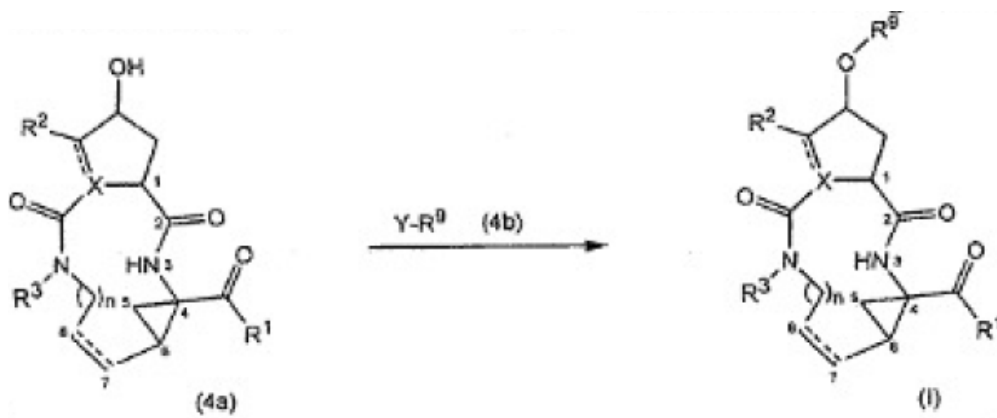
- 10 por una reducción del enlace doble C_7-C_8 en los compuestos de fórmula (I-j);
 (c) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 representa $-NHSO_2R^8$, representándose dichos compuestos por la fórmula (I-k-1), por formación de un enlace amida entre un compuesto intermedio (2a) y una sulfonilamina (2b), o preparar un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 representa $-OR^7$, es decir un compuesto (I-k-2), por formación de un enlace éster entre un compuesto intermedio (2a) y un alcohol (2c) como se reseña en el esquema siguiente en el que G representa un grupo:
- 15



(d) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 es hidrógeno, representándose dicho compuesto por (I-1), a partir de un compuesto intermedio correspondiente protegido en el nitrógeno (3a), en donde PG representa un grupo protector de nitrógeno:



(e) hacer reaccionar un compuesto intermedio (4a) con un compuesto intermedio (4b) como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



- 5 en donde Y en (4b) representa hidroxilo o un grupo lábil; y donde Y representa hidroxilo la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de Mitsunobu; y donde Y representa un grupo lábil la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de sustitución;
- (f) convertir compuestos de fórmula (I) unos en otros por una reacción de transformación de grupos funcionales; o
- (g) preparar una forma de sal por reacción de la forma libre de un compuesto de fórmula (I) con un ácido o una base.