

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 284**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07K 5/078 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06764264 .5**
96 Fecha de presentación: **28.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1912995**
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 05107067
11.08.2005 EP 05107413

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2011

73 Titular/es:
TIBOTEC PHARMACEUTICALS
EASTGATE VILLAGE EASTGATE LITTLE ISLAND
CO CORK, IE

72 Inventor/es:
RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard;
DE KOCK, Herman, Augustinus;
VENDEVILLE, Sandrine, Marie, Helene;
HU, Lili;
VAN DE VREKEN, Wim;
MC GOWAN, David, Craig;
TAHRI, Abdellah;
SURLERAUX, Dominique, Louis, Nestor, Ghislain
y
SIMMEN, Kenneth, Alan

74 Agente: **Lehmann Novo, 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).

ES 2 369 284 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores macrocíclicos del virus de la hepatitis C

La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibitoria sobre la replicación del virus de la hepatitis C (HCV). La misma concierne adicionalmente a composiciones que comprenden estos compuestos como ingredientes activos y 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. HCV es un miembro de la familia de virus *Flaviviridae* comprendidos en el género *hepacivirus*, y está relacionado estrechamente con el género *flavivirus*, que incluye cierto número de virus implicados en enfermedades humanas, tales como el 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). HCV es un virus de RNA monocatenario de sentido positivo, con un genoma de alrededor de 9.600 bases. El genoma comprende regiones no traducidas 5' y 3' que adoptan estructuras de RNA secundarias, y un marco de lectura central abierto 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 mediadas por proteasas tanto del hospedador como virales. Las proteínas estructurales virales incluyen la proteína de la nucleocápsida del núcleo, 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 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, 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 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 se distribuyen geográficamente de modo diferente. El HCV tipo 1 es el genotipo predominante en Europa y en los Estados Unidos. La extensa heterogeneidad genética de HCV tiene implicaciones diagnósticas y clínicas importantes, explicando quizás las dificultades en el desarrollo de vacunas y la falta de respuesta a la terapia.

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 intravenosos. La introducción de los tests de diagnóstico utilizados en la selección de sangre ha conducido a una tendencia decreciente en la incidencia del HCV post-transfusión. Sin embargo, dada la lenta progresión a la enfermedad hepática de fase final, las infecciones existentes continuarán presentando una carga médica y económica importante durante décadas.

Las terapias actuales del HCV están basadas en interferón alfa ($IFN-\alpha$) (pegilado) en combinación con ribavirina. Esta terapia de combinación proporciona una respuesta virológica 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 importantes y es deficientemente tolerada en muchos pacientes. Los efectos secundarios principales incluyen síntomas parecidos a la gripe, anormalidades hematológicas, y síntomas neuropsiquiátricos. Por tanto existe necesidad de tratamientos más eficaces, cómodos y mejor tolerados.

Recientemente, dos inhibidores peptidomiméticos de la proteasa del HCV han sido objeto de atención como candidatos clínicos, a saber BILN-2061 descrito en WO00/59929 y VX-950 descrito en WO03/87092. 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 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 proporcionar 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.

La experiencia con fármacos del HIV, y en particular con inhibidores de la proteasa de HIV, ha puesto de manifiesto adicionalmente que la farmacocinética subóptima y los regímenes 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 falla frecuentemente por debajo del

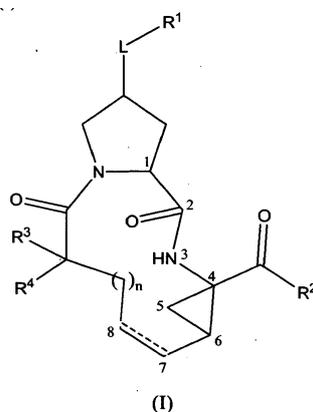
umbral CI_{90} o DE_{90} durante grandes partes del día. Se considera que un nivel valle de 24 horas de al menos la CI_{50} , y más realísticamente, la CI_{90} o DE_{90} , es esencial para ralentizar el desarrollo de mutantes de escape de fármaco.

La consecución de la farmacocinética necesaria y el metabolismo de los fármacos para alcanzar 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 del HCV tales como efectos secundarios, eficacia limitada, la aparición de resistencia, y fallos de cumplimiento.

La presente invención concierne a inhibidores de la replicación del HCV que son atractivos no sólo en términos de su actividad como inhibidores del HCV, sino también por su satisfactoria permeabilidad celular y biodisponibilidad concomitante.

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



los *N*-óxidos, sales, y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde la línea de trazos representa un enlace doble opcional entre los átomos C7 y C8;

R^1 es arilo o un sistema de anillos heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado monocíclico de 5 ó 6 miembros, o bicíclico de 9 a 12 miembros en donde dicho sistema de anillos contiene un átomo de nitrógeno, y opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo constituido por oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde los miembros restantes del anillo son átomos de carbono; en donde dicho sistema de anillos puede estar sustituido opcionalmente en cualquier átomo de carbono o nitrógeno del anillo con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno de modo independiente de C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^{6a}$, y C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)R^7$, $-NR^{5a}C(=O)R^7$, $-NR^{5a}SO_pR^8$, $-SO_pR^8$, $-SO_pNR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)OR^6$, o $-NR^{5a}C(=O)OR^{6a}$; y en donde los sustituyentes en cualquier átomo de carbono del anillo heterocíclico pueden seleccionarse también de $-OR^8$, $-SR^8$, halo, polihalo- C_{1-6} alquilo, oxo, tio, ciano, nitro, azido, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}C(=O)R^7$, $-NR^{5a}SO_pR^8$, $-SOPR^8$, $-SOPNR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)OH$, y $-NR^{5a}C(=O)OR^{6a}$;

L es un enlace directo, $-O-$, $-O-C_{1-4}$ alcanodiilo-, $-O-CO-$, $-O-C(=O)-NR^{5a}$ u $-O-C(=O)-NR^{5a}-C_{1-4}$ alcanodiilo-;

R^2 representa hidrógeno, $-OR^6$, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)NHR^{5c}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-NHR^{5c}$, $-NHSO_pNR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}SO_pR^8$, o $-B(OR^6)_2$;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_{1-6} alquilo; o R^3 y R^4 considerados juntos, pueden formar un anillo C_{3-7} cicloalquilo;

n es 3, 4, 5, ó 6;

p es 1 ó 2;

cada uno de R^{5a} y R^{5b} son, de modo independiente, hidrógeno, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con halo, C_{1-6} alcoxi, ciano, polihalo- C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, o con Het; o R^{5a} y R^{5b} considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo, 4- C_{1-6} alquilcarbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C_{1-6} alquilo;

R^{5c} es C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -Het, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alcoxi, en donde dicho C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi puede estar sustituido cada uno opcionalmente con $-C(=O)OR^6$, C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het;

R⁶ es hidrógeno; C₂₋₆alqueno; Het; C₃₋₇cicloalquilo sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo; o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het;

R^{6a} es C₂₋₆alqueno, C₃₋₇cicloalquilo, Het, o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het;

R⁷ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, o arilo;

5 **R⁸** es hidrógeno, polihaloC₁₋₆alquilo, arilo, Het, C₃₋₇cicloalquilo sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo, o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het;

10 **arilo** como grupo o parte de un grupo es fenilo, naftilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, carboxilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, aminocarbonilo, mono- o diC₁₋₆alquilaminocarbonilo, azido, mercapto, C₃₋₇cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C₁₋₆alquilo; y los grupos fenilo, piridinilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno de modo independiente de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, halo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino;

15 **Het** como grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de modo independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico condensado opcionalmente con un anillo de benceno, y en donde el grupo Het como un todo puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno de modo independiente del grupo constituido por halo, C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, carboxilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, aminocarbonilo, mono- o diC₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C₁₋₆alquilo; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno de modo independiente de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, halo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino.

20 Los compuestos de la presente invención son sorprendentes debido a que, a pesar de su flexibilidad estructural decreciente, son fármacos activos contra HCV. Esto es contrario a la opinión actualmente prevaleciente que espera fármacos menos activos con anillos macrocíclicos menos flexibles.

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

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

35 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 composiciones 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 mencionados anteriormente con otros agentes anti-HCV. La invención se refiere además a las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente para administración a un individuo que sufre una infección de HC.

40 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 inhibir la replicación del HCV. O bien, la invención se refiere a un método para inhibir 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, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o formas estereoquímicamente isómeras del mismo.

45 Como se utilizan en lo que antecede y en lo sucesivo, se aplican las definiciones que siguen a no ser que se indique otra cosa.

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

50 El término "polihaloC₁₋₆alquilo" como grupo o parte de un grupo, v.g. en polihaloC₁₋₆alcoxi, se define como C₁₋₆alquilo mono- o polihalo-sustituido, en particular C₁₋₆alquilo sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más

átomos de halógeno, tal como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, 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 "C₁₋₆alquilo" 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 homólogos superiores del mismo 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 radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados 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 "C₂₋₆alquino" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados 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 C₂₋₆alquino es C₂₋₄alquino.

C₃₋₇cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. C₃₋₇cicloalquilo cuando está sustituido en arilo o Het en particular es ciclopropilo.

C₁₋₆alcanodiilo 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-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,2-propanodiilo, 2,3-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo y análogos. De interés entre C₁₋₆alcanodiilo es C₁₋₄alcanodiilo.

C₁₋₆alcoxi significa C₁₋₆alquilo en el que 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 un anillo o sistema de anillos está sustituido con un grupo oxo, el átomo de carbono al cual está enlazado el oxo es un carbono saturado.

El radical bivalente L puede ser -O-C₁₋₄alcanodiilo-, -O-CO-, -O-C(=O)-NR^{5a}- u -O-C(=O)-NR^{5a}-C₁₋₄alcanodiilo-; estos radicales bivalentes en particular están enlazados al resto pirrolidina por su átomo de oxígeno.

El radical Het es un heterociclo como se especifica en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. Ejemplos de Het comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazinilo, isotiazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (con inclusión de 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, o cualquiera de tales heterociclos condensado con un anillo de benceno, tal 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, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazinilo, bencisotiazinilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo-1,2,3-triazolilo, benzo-1,2,4-triazolilo, benzotetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzopirazolilo, y análogos. De interés entre los radicales Het son aquéllos que son insaturados, en particular aquéllos que tienen un carácter aromático. De interés adicional son aquellos radicales Het que son monocíclicos.

Cada uno de los radicales Het o R¹ mencionados en el párrafo anterior y los siguientes puede estar sustituido opcionalmente con el número y clase de sustituyentes mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I). Algunos de los radicales Het o R¹ mencionados en este párrafo y los siguientes pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes hidroxilo. Tales anillos hidroxilados pueden existir como sus formas tautómeras que llevan grupos ceto. Por ejemplo, un resto 3-hidroxipiridazina puede existir en su forma tautómera 2H-piridazin-3-ona. Algunos ejemplos de radicales Het o R¹ ceto-sustituidos son 1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona, 1,3-dihidro-indol-2-ona, 1H-indol-2,3-diona, 1H-benzo[d]isoxazol, 1H-benzo[d]isotiazol, 1H-quinolin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona, 9H-carbazol, y 1H-quinazolin-2-ona. Donde Het es piperazinilo, el mismo está preferiblemente sustituido 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.

R¹ puede ser un sistema de anillos heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 a 12 miembros, como se especifica en esta memoria descriptiva y en las

reivindicaciones. Ejemplos de dicho sistema de anillos monocíclico o bicíclico comprenden cualquiera de los anillos mencionados en el párrafo anterior como ejemplos del radical Het y adicionalmente cualquiera de los heterociclos monocíclicos mencionados en el párrafo anterior que están condensados con piridilo o pirimidinilo tales como, por ejemplo, pirrolopiridina (en particular 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina), naftiridina (en particular 1,8-naftiridina), imidazopiridina (en particular 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina), piridopirimidina, purina (en particular 7*H*-purina) y análogos.

Radicales Het o R¹ interesantes comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (con inclusión de 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazolilo, triazinilo, o cualquiera de tales heterociclos condensado con un anillo de benceno, tales como indolilo, indazolilo (en particular 1*H*-indazolilo), indolinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo (en particular 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo), isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo (en particular 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo), quinazolinilo, ftalazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo.

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

Cada "arilo" es como se ha especificado arriba, y preferiblemente es fenilo sustituido con los sustituyentes arriba especificados. Esto es aplicable igualmente a arilC₁₋₆alquilo, que en particular puede ser arilmetilo, v.g. bencilo.

Debe indicarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier parte de 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 en lo sucesivo, la expresión "compuestos de fórmula (I)", o "los presentes compuestos" o expresiones similares, debe entenderse que incluye los compuestos de fórmula (I), todos y cada uno de los subgrupos de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isómeras. Una realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificado en esta memoria, tanto los *N*-óxidos y las sales como las formas estereoisómeras posibles de los mismos. Otra realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, tanto las sales como las posibles formas estereoisómeras de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros de quiralidad y existen con formas estereoquímicamente isómeras. La expresión "formas estereoquímicamente isómeras" como se utiliza en esta memoria define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos enlazados 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 hace teniendo en consideración el compuesto total y no el sustituyente aisladamente considerado.

A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mixtura de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, que puede poseer dicho compuesto. Dicha mixtura puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la 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 entenderse abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y compuestos intermedios que 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, la expresión "estereoisómeramente puro" se refiere 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); 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 muy particular que tienen un exceso de estereoisómero de 97% a 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben entenderse de manera similar, pero haciendo referencia entonces al exceso enantiomérico, y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mixtura en cuestión.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención pueden obtenerse por la 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.

5 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 de modo estereoespecífico. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetiza por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de

10 partida enantioméricamente puros.

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

15 Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias, o complejos metálicos, y los compuestos intermedios utilizados en la preparación de los mismos, no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta. 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.

20 La presente invención tiene también por objeto incluir 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.

25 Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las cuales el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar también utilidad, 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.

30 Debe entenderse que las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en esta memoria comprenden las formas terapéuticamente activas y no tóxicas de sales de adición de ácido y base 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 un ácido apropiado de este tipo. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, v.g., ácido clorhídrico o bromhídrico, y los ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etano-

35 dioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclá-mico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y análogos.

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

40 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido pueden convertirse también en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas 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, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos.

45

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.

50 La expresión "amina cuaternaria" como se utiliza anteriormente en esta memoria define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos de fórmula (I) por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización 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. Otras sustancias reaccionantes con grupos lábiles adecuados pueden utilizarse también, 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.

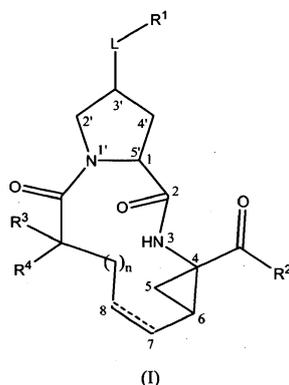
55

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

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

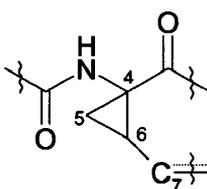
10 Como se ha mencionado arriba, los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros asimétricos. Con objeto de hacer referencia más eficientemente a cada uno de estos centros asimétricos, se utilizará el sistema de numeración que se indica en la forma estructural siguiente:



15 Están presentes centros asimétricos en las posiciones 1, 4 y 6 del macrociclo así como en el átomo de carbono 3' del resto pirrolidina, o residuo prolina, que lleva el grupo $-L-R^1$. Cada uno de estos centros asimétricos puede existir en su configuración R o S.

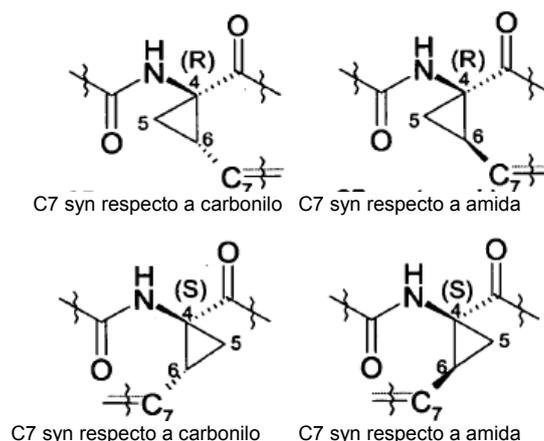
La estereoquímica en la posición 1 corresponde preferiblemente a la de una configuración de L-aminoácido, es decir la de L-prolina.

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



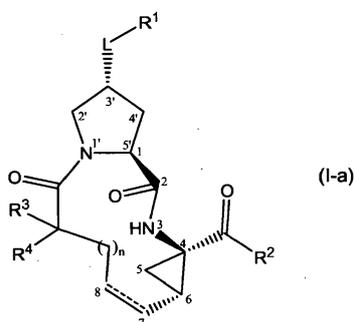
en donde C_7 representa el carbono de la posición 7 y los carbonos de las posiciones 4 y 6 son átomos de carbono asimétricos del anillo ciclopropano.

25 A pesar de otros posibles centros asimétricos en otros segmentos de los compuestos de la invención, la presencia de estos dos centros asimétricos significa que los compuestos pueden existir como mezclas de diastereómeros, tales como los diastereómeros de los compuestos de fórmula (I) en los cuales el carbono de la posición 7 tiene configuración syn respecto al carbonilo o syn respecto a la amida como se muestra a continuación.



5 Una realización concierne a compuestos de fórmula (I) en donde el carbono de la posición 7 tiene configuración syn respecto al carbonilo, Otra realización concierne a compuestos de fórmula (I) en donde la configuración en el carbono de la posición 4 es R. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) son aquéllos en los cuales el carbono de la posición 7 tiene configuración syn respecto al carbonilo y en donde la configuración en el carbono de la posición 4 es R.

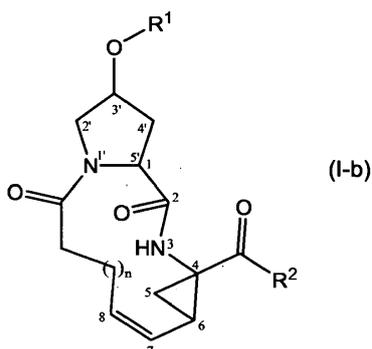
10 Los compuestos de fórmula (I) incluyen también un residuo prolina. Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en donde el sustituyente de la posición 1 (o 5') y el sustituyente -L-R¹ (en la posición 3') están en una configuración trans. De particular interés son los compuestos de fórmula (I) en donde la posición 1 tiene la configuración correspondiente a L-prolina y el sustituyente -L-R¹ se encuentra en configuración trans respecto a la posición 1. Preferiblemente los compuestos de fórmula (I) tienen la estereoquímica que se indica en la estructura de la fórmula (I-a) como se representa a continuación:



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

- (a) R³ y R⁴ son ambos hidrógeno;
- (b) L es -O-;
- (c) está presente un enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8.

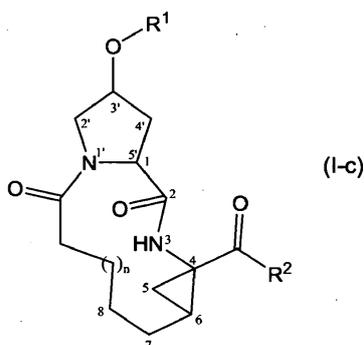
Un subgrupo particular de compuestos de fórmula (I) son los representados por la fórmula estructural siguiente:



Entre los compuestos de fórmula (I-b), son particularmente interesantes aquéllos que tienen la configuración estereoquímica de los compuestos de fórmula (I-a).

- 5 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 configuración *cis* o *trans*. Preferiblemente, el enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8 se encuentra en configuración *cis*, como se representa en la fórmula (I-b).

Todavía otro subgrupo particular de compuestos de fórmula (I) son los representados por la fórmula estructural siguiente:



- 10 Entre los compuestos de fórmula (I-c), son particularmente interesantes aquéllos que tienen la configuración estereoquímica de los compuestos de fórmula (I-a).

En (I-a), (I-b) y (I-c), siempre que sea aplicable, L, n, R¹, R², R³ y R⁴ 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.

- 15 Debe entenderse que los subgrupos arriba definidos de compuestos de fórmulas (I-a), (I-b) o (I-c) así como cualquier otro subgrupo definido en esta memoria, tienen por objeto comprender también cualesquiera N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras de tales compuestos.

- 20 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.

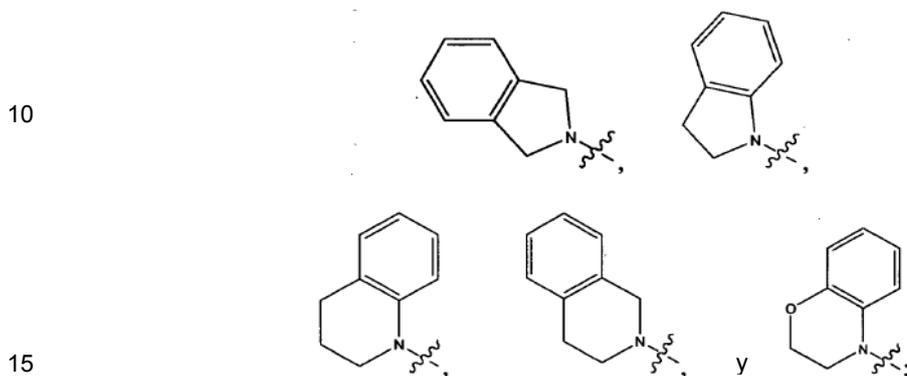
- 30 Grupos adicionales de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, en los cuales R¹ es fenilo, naftilo, piridilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, pirimidinilo, [1,8]naftirínilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; sustituidos todos ellos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de los mencionados en relación con R¹ en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).

Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, en donde

(a) R^1 es fenilo, naftilo (tal como naft-1-ilo o naft-2-ilo), quinolinilo (en particular quinolin-4-ilo), isoquinolinilo (en particular isoquinolin-1-ilo), quinazolinilo (en particular quinazolin-4-ilo), piridilo (en particular 3-piridilo), pirimidinilo (en particular pirimidin-4-ilo), piridazinilo (en particular piridazin-3-ilo y piridazin-2-ilo), [1,8]naftiridinilo (en particular [1,8]naftiridin-4-ilo);

5 (b) R^1 es triazolilo (en particular triazol-1-ilo, triazol-2-ilo), tetrazolilo (en particular tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo), 6-oxo-piridazin-1-ilo, pirazolilo (en particular pirazol-1-ilo), o imidazolilo (en particular imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo);

(c) R^1 es un heterociclo seleccionado de



y en donde cada uno de los radicales R^1 arriba mencionados puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de los mencionados en relación con R^1 en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).

20 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde L es un enlace directo, -O-, -OC(=O)-, u -OC(=O)NR^{5a}-, o en particular en donde L es -OC(=O)NH- u -O-, o de modo más particular en donde L es -O-.

Preferiblemente L es -O-, y R^1 es como se especifica anteriormente en (a). Preferiblemente, L es un enlace directo, y R^1 es como se especifica anteriormente en (b). Preferiblemente L es un radical bivalente -OC(=O)-, y R^1 es como se especifica anteriormente en (c).

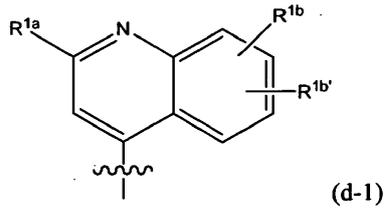
25 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde L es -O-, y R^1 es quinolinilo (en particular quinolin-4-ilo), isoquinolinilo (en particular isoquinolin-1-ilo), quinazolinilo (en particular quinazolin-4-ilo), o pirimidinilo (en particular pirimidin-4-ilo), cualquiera de los cuales está, de modo independiente, opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, nitro, hidroxilo, halo, trifluorometilo, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)NR^{5a}R^{5b}, C₃₋₇cicloalquilo, arilo, Het, -C(=O)OH, o -C(=O)OR^{6a}, en donde arilo o Het están cada uno, de modo independiente, sustituidos opcionalmente con halo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo (v.g. 4-metilpiperazinilo), tiomorfolinilo o morfolinilo; y en donde los grupos morfolinilo, tiomorfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo.

35 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde L es -O- y R^1 es quinolinilo (en particular quinolin-4-ilo), isoquinolinilo (en particular isoquinolin-1-ilo), quinazolinilo (en particular quinazolin-4-ilo), o pirimidinilo (en particular pirimidin-4-ilo), cualquiera de los cuales está, de modo independiente, opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro, cloro, bromo, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)NR^{5a}R^{5b}, fenilo, metoxifenilo, cianofenilo, halofenilo, piridilo, C₁₋₆alquilpiridilo, pirimidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, C₁₋₄alquilpiperazinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, C₁₋₄alquilpirazinilo, tiazolilo, C₁₋₄alquiltiazolilo, ciclopropiltiazolilo, o mono- o diC₁₋₄alquilaminotiazolilo; y en donde los grupos morfolinilo, tiomorfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo (en particular uno o dos radicales metilo).

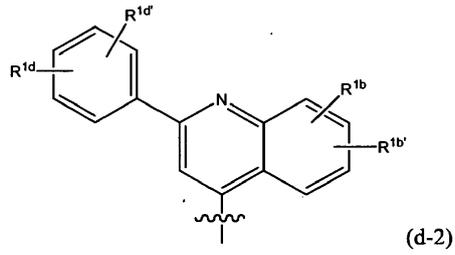
45 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es quinolinilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 (o con 1, 2 ó 3) sustituyentes seleccionados de los mencionados como sustituyentes posibles en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifican en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).

Realizaciones específicas de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es

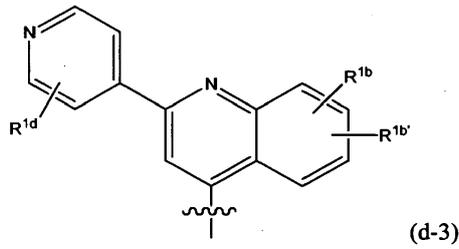
50 (d-1) un radical de fórmula



(d-2) un radical de fórmula

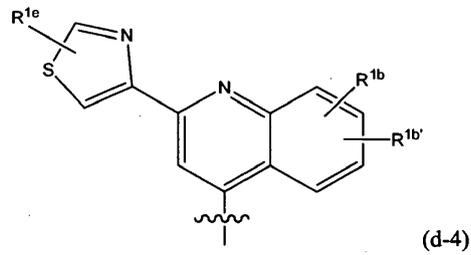


(d-3) un radical de fórmula

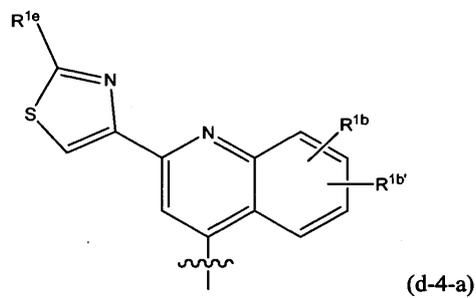


5

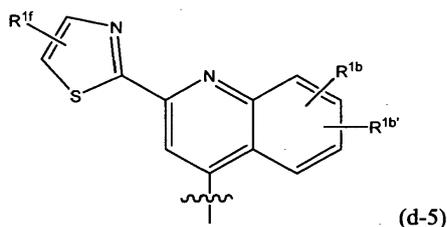
(d-4) un radical de fórmula



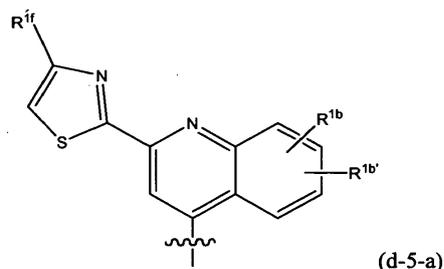
o en particular, (d-4-a) un radical de fórmula



10 (d-5) un radical de fórmula



o en particular, (d-5-a) un radical de fórmula



en donde, en los radicales (d-1)-(d-5), así como en (d-4a) y (d-5-a):

- 5 cada uno de R^{1a} , R^{1b} , $R^{1b'}$, R^{1d} , $R^{1d'}$, R^{1e} , R^{1f} son de modo independiente cualquiera de los sustituyentes seleccionados de los mencionados como sustituyentes posibles en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifican en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I);

o, en particular, en donde en los radicales (d-1)-(d-5), así como en (d-4-a) y (d-5-a):

- 10 R^{1b} , $R^{1b'}$ pueden, de modo independiente, ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-NR^{5a}R^{5b}$ (en particular amino o mono- o di C_{1-6} alquilamino), $-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ (en particular aminocarbonilo o mono- o di C_{1-6} alquilaminocarbonilo), nitro, hidroxilo, halo, trifluorometilo, $-C(=O)OH$, o $-C(=O)OR^{6a}$ (en particular en donde R^{6a} es C_{1-6} alquilo);

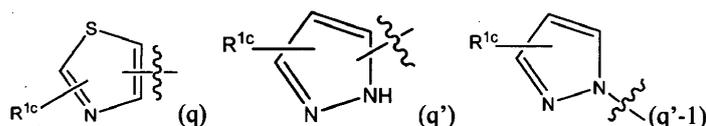
- 15 en donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} mencionados anteriormente o en lo sucesivo es de modo independiente como se define en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I);

o, en particular, en donde en los radicales (d-1)-(d-5), así como en (d-4-a) y (d-5-a):

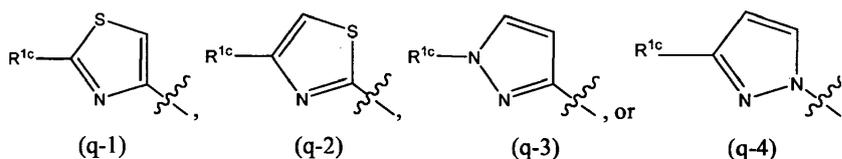
R^{1a} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, mono- C_{1-6} alquilamino, amino, C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het;

- 20 más específicamente R^{1a} es C_{1-6} alcoxi, arilo, o Het; ofrecen interés realizaciones en las cuales R^{1a} es metoxi, etoxi, propoxi, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, sustituido cada uno como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula (I); en realizaciones específicas, dichos arilo o Het pueden estar, de modo independiente, sustituidos cada uno opcionalmente con C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, amino, 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 C_{1-6} alquilo; y en particular R^{1a} puede ser un radical Het; en donde Het puede incluir pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo; y en donde los grupos morfolinilo, tiomorfolinilo 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^{1a} es un radical



- 30 o, en particular, en donde R^{1a} se selecciona del grupo constituido por:



o

5

en donde, siempre que sea posible, un nitrógeno puede llevar un sustituyente R^{1c} o un enlace con el resto de la molécula; cada R^{1c} es cualquiera de los sustituyentes R^1 , pudiendo seleccionarse de los mencionados como sustituyentes posibles en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifican en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I);

10 específicamente, cada R^{1c} puede ser hidrógeno, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, polihalo C_{1-6} alquilo (en particular trifluorometilo), $-NR^{5a}R^{5b}$ (en particular amino o mono- o di C_{1-6} alquilamino), $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ (en particular aminocarbonilo o mono- o di C_{1-6} alquilaminocarbonilo), nitro, hidroxilo, $-C(=O)OH$, o $-C(=O)OR^{6a}$ (en particular en donde R^{6a} es C_{1-6} alquilo), fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo (en particular 4-metilpiperazinilo); y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo;

15 más específicamente, cada R^{1c} 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 C_{1-6} alquilo; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres (en particular con uno o dos) sustituyentes seleccionados cada uno de modo independiente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino;

20 más específicamente, cada R^{1c} 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 C_{1-6} alquilo;

25 y donde R^{1c} 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;

específicamente, cada R^{1d} y $R^{1d'}$ puede ser de modo independiente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, o halo;

o más específicamente, cada R^{1d} en (d-3) puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi o halo;

30 específicamente, R^{1e} puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo (en particular 4-metilpiperazinilo); y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo;

preferiblemente cada R^{1b} es C_{1-6} alcoxi, más preferiblemente metoxi;

específicamente R^{1f} puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo (en particular 4-metilpiperazinilo), o morfolinilo.

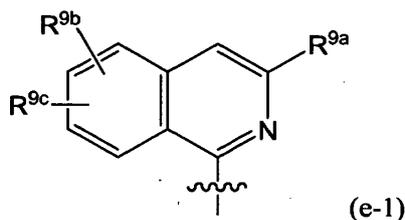
35 Realizaciones específicas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es 7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-ilo y L es $-O-$.

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es

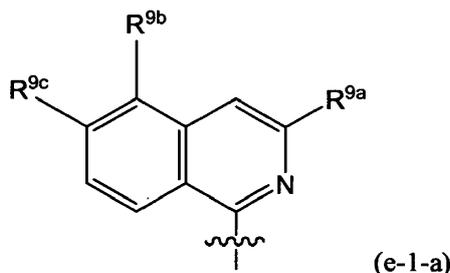
40 (e) isoquinolinilo (en particular 1-isoquinolinilo), sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 (o con 1, 2 ó 3) sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).

Realizaciones específicas de esta clase son aquellas en las cuales R^1 es

(e-1) un radical de fórmula:



o en particular (e-1-a) un radical de fórmula:



5 en donde R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , independientemente uno de otro, son cualquiera de los sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); en particular

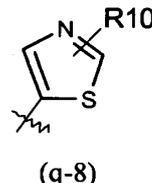
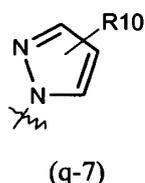
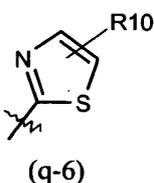
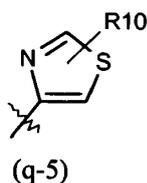
10 R^{9a} puede tener los mismos significados que R^{1a} como se ha especificado anteriormente; en particular, el mismo puede ser arilo o Het, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con alguno de los radicales mencionados como sustituyentes de arilo o de Het como definiciones específicas de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) (con inclusión del número de sustituyentes); específicamente, dicho arilo o Het puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 radical(es) R^{10} (en particular con uno); en donde dicho

15 R^{10} es cualquiera de los radicales mencionados como sustituyentes de arilo o Het como definiciones específicas de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se definen anteriormente; o en particular R^{10} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, amino mono- o disustituido opcionalmente con C_{1-6} alquilo, o aminocarbonilo o mono- o di- C_{1-6} alquilaminocarbonilo; en donde Het incluye también pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo (v.g. 4-metilpiperazinilo) o morfolinilo; y en donde los grupos morfolinilo o piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1, 2 ó 3 (en particular con 1 ó 2) sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo, amino, mono- o di- C_{1-6} alquilamino;

20 R^{9b} puede tener los mismos significados que R^{1b} como se ha especificado arriba; en particular, el mismo puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, halo (v.g. bromo, cloro o fluoro); R^{9c} puede tener los mismos significados que R^{1c} como se ha especificado arriba; en particular el mismo puede ser hidrógeno o C_{1-6} alcoxi.

25 En particular, R^{9a} en el radical isoquinolinilo especificado bajo (e-1) o (e-1-a) incluye fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo o pirazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con R^{10} como se ha definido anteriormente, en particular sustituido opcionalmente con un R^{10} que puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo (v.g. metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo (v.g. 4-metilpiperazinilo), o morfolinilo, C_{1-6} alquilamino, (C_{1-6} alquil)₂amino, aminocarbonilo, o mono- o di- C_{1-6} alquilaminocarbonilo; y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo.

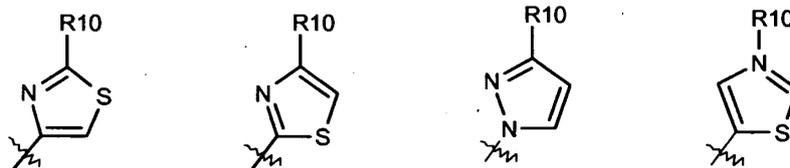
30 Preferiblemente, R^{9a} en el radical isoquinolinilo especificado bajo (e-1) o (e-1-a) incluye cualquiera de los radicales (q), (q'), (q'-1), (q-1), (q-2), (q-3), (q-4) arriba especificados así como:



en donde cada R^{10} es cualquiera de los radicales mencionados como sustituyentes de Het como se especifican en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o en particular R^{10} es como se define arriba; especialmente R^{10} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo (v.g. metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo (v.g. 4-metilpiperazinilo), morfolinilo, C_{1-6} alquilamino, $(C_{1-6}$ alquil)₂amino, aminocarbonilo, o mono- o di- C_{1-6} alquilaminocarbonilo; y en donde el morfolino y el piperidino pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo.

5

Asimismo, preferiblemente R^{9a} en el radical isoquinolinilo especificado bajo (e-1) o (e-1-a) incluye:



en donde cada R^{10} es como se define arriba, y especialmente es hidrógeno, halo, C_{1-6} alquilo (v.g. metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo (v.g. 4-metilpiperazinilo), morfolinilo, C_{1-6} alquilamino, $(C_{1-6}$ alquil)₂amino, aminocarbonilo, o mono- o di- C_{1-6} alquilaminocarbonilo; y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo.

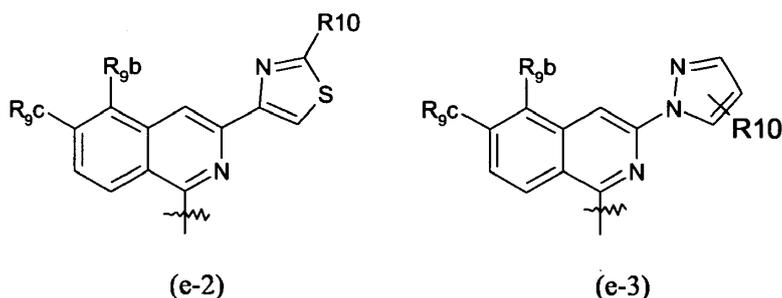
10

R^{9b} en el radical isoquinolinilo especificado bajo (e-2) puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo, halo (v.g. bromo, cloro o fluoro), especialmente hidrógeno o bromo.

15

R^{9b} en el radical isoquinolinilo especificado bajo (e-2) puede ser hidrógeno o C_{1-6} alcoxi (v.g. metoxi).

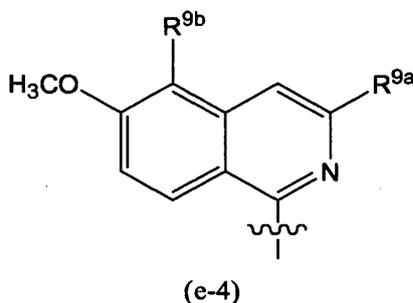
Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es



en donde R^{9b} es hidrógeno o halo (v.g. bromo) y R^{9c} es hidrógeno o C_{1-6} alcoxi (v.g. metoxi).

20

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es

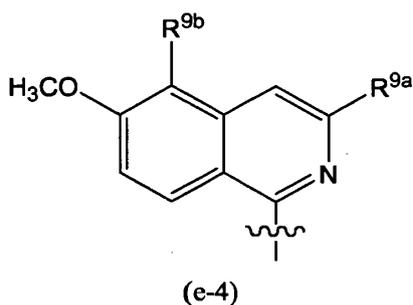


en donde R^{9a} es como se define en cualquiera de los grupos o subgrupos de compuestos de fórmula (I); y

R^{9b} es hidrógeno, halo, o trifluorometilo.

25

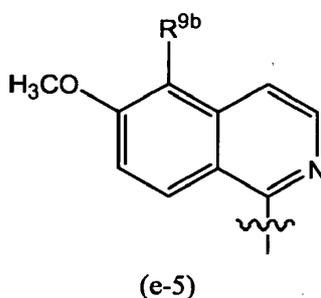
Realizaciones adicionales preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es:



en donde R^{9a} es metoxi, etoxi o propoxi; y

R^{9b} es hidrógeno, fluoro, bromo, cloro, yodo, metilo, etilo, propilo, o trifluorometilo.

- 5 Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es:



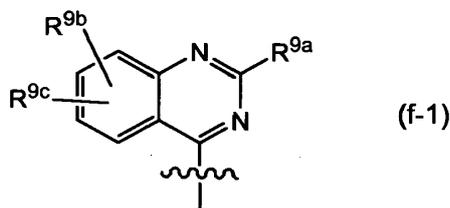
en donde R^{9b} es hidrógeno, halo, o trifluorometilo.

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es:

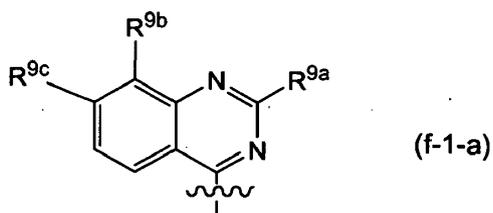
- 10 (f) quinazolinilo (en particular quinazolin-4-ilo), sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 (o con 1, 2 ó 3) sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).

Realizaciones de quinazolina de R^1 incluyen

- 15 (f-1) un radical:



o en particular (f-1-a) un radical:



- 20 en donde R^{9a} , R^{9b} y R^{9c} tienen los significados arriba indicados en relación con R^1 que es isoquinolinilo (tal como en los radicales (e-1), (e-1-a), etc);

en donde específicamente R^{9a} es C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 R^{10} (en particular con uno); en donde

5 R^{10} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, tiomorfolinilo o morfolinilo, aminocarbonilo, mono- o di C_{1-6} alquilaminocarbonilo; en donde el piperidinilo o morfolinilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1, 2 ó 3 (o con 1 ó 2) sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilaminocarbonilo (seleccionados en particular de C_{1-6} alquilo);

10 R^{9b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo (en particular metilo), C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, halo (en particular bromo, cloro, o fluoro);

R^{9c} es hidrógeno o C_{1-6} alcoxi.

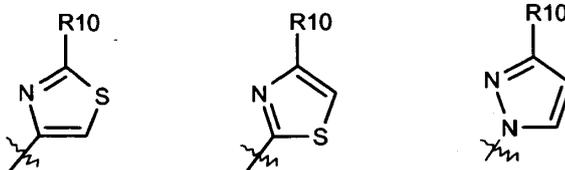
Realizaciones preferidas de R^{9a} para quinazolininas incluyen arilo o Het, especialmente en donde R^{9a} es fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo o pirazolilo cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 R^{10} (en particular con uno) como se ha definido.

15 Realizaciones de R^{10} para quinazolinas incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, halo (con inclusión de dihalo, tal como difluoro), pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo (v.g. 4-metilpiperazinilo) o morfolinilo, C_{1-6} alquilamino, (C_{1-6} alquil) $_2$ amino, aminocarbonilo, o mono- o di C_{1-6} alquilaminocarbonilo o C_{3-7} cicloalquilo (en particular ciclopropilo).

20 Preferiblemente, R^{9a} en el radical quinazolilo especificado bajo (f-1) o (f-1-a) incluye cualquiera de los radicales (q), (q'), (q'-1), (q-1), (q-2), (q-3), (q-4), (q-5), (q-6), (q-7), (q-8) arriba especificados;

en donde en estos radicales R^{10} es como se define arriba o en particular es hidrógeno, C_{1-6} alquilo (tal como metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo, *N*-metilpiperazinilo o morfolinilo, C_{1-6} alquilamino, (C_{1-6} alquil) $_2$ amino o aminocarbonilo, mono- o di C_{1-6} alquilaminocarbonilo.

R^{9a} para quinazolininas puede incluir



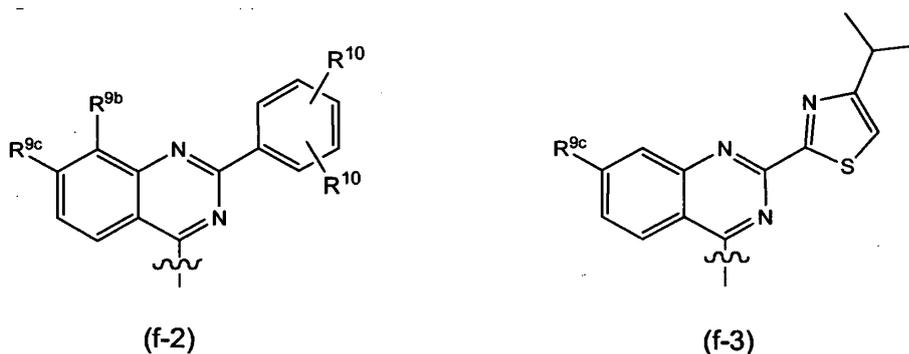
25 en donde R^{10} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo (tal como metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), C_{1-6} alquilamino, (C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alquilamido, morfolinilo o piperidin-1-ilo, estando el morfolinilo y el piperidinilo sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos C_{1-6} alquilo.

30 Realizaciones adicionales de R^{9a} para quinazolininas incluyen fenilo sustituido con uno o dos grupos R^{10} tales como hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxi, amino monocíclico saturado, C_{1-6} alquilamino, (C_{1-6} alquil) $_2$ amino o aminocarbonilo, mono- y di C_{1-6} alquilaminocarbonilo o halo (en particular fluoro).

Realizaciones de R^{9b} para quinazolininas incluyen hidrógeno, C_{1-6} alquilo (en particular metilo), halo (v.g. bromo, cloro o fluoro) especialmente en donde R^9 es hidrógeno o bromo.

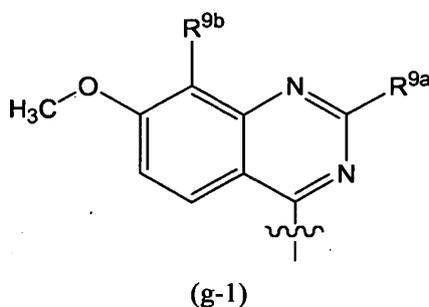
Realizaciones de R^{9c} para quinazolininas incluyen hidrógeno o C_{1-6} alcoxi (en particular metoxi).

35 Realizaciones específicas de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las cuales R^1 es:



en donde R^{9b} es hidrógeno o metilo; y cada uno de R^{10} y R^{9c} son como se ha especificado arriba y en particular R^{9c} es hidrógeno o C_{1-6} alcoxi (v.g. metoxi).

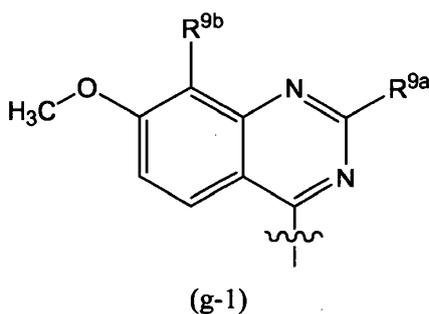
- 5 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es:



en donde R^{9a} es como se define en cualquiera de los grupos o subgrupos de compuestos de fórmula (I), preferiblemente R^{9a} es p-metoxifenilo o p-fluorometilo; y

R^{9b} es hidrógeno, halo, metilo, o trifluorometilo.

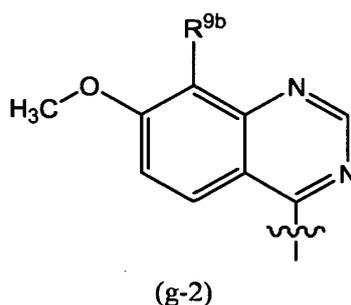
- 10 Realizaciones adicionales preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es:



en donde R^{9a} es metoxi, etoxi o propoxi; y

R^{9b} es hidrógeno, fluoro, bromo, cloro, yodo, metilo, etilo, propilo, o trifluorometilo.

- 15 Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es:



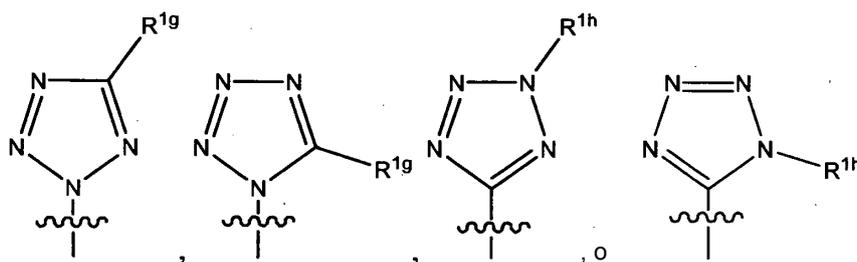
en donde R^{9b} es hidrógeno, halo, o trifluorometilo.

Preferidos entre los subgrupos de compuestos de las realizaciones en que R^1 es un radical (d-1)-(d-5), (e-1)-(e-3), (f-1)-(f-3), (g-1)-(g-2) como se ha especificado arriba, son aquellos compuestos dentro de estos subgrupos en los cuales L es -O-.

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde L es un enlace directo y R^1 se selecciona del grupo constituido por 1H-pirrol, 1H-imidazol, 1H-pirazol, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, quinolina, cinnolina, 1H-pirrol[2,3-b]piridina, 1H-indol, 1H-benzoimidazol, 1H-indazol, 7H-purina, benzotiazol, benzoxazol, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, 1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona, 1,3-dihidro-bencimidazol-2-tiona, 2,3-dihidro-1H-indol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, 1H-indol-2,3-diona, 1H-pirrol[2,3-c]piridina, benzofurano, benzo[b]tiofeno, benzo[d]isoxazol, benzo[d]isotiazol, 1H-quinolin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona, 9H-carbazol, y 1H-quinazolin-2-ona, sustituido cada uno opcionalmente con los sustituyentes R^1 especificados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde L es un enlace directo y R^1 se selecciona del grupo constituido por pirrolidina, 4,5-dihidro-1H-pirazol, pirazolidina, imidazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, pirrolidina-2,5-diona, piperidina-2,6-diona, piperidin-2-ona, piperazina-2,6-diona, piperazin-2-ona, piperazina, morfolina, pirazolidin-3-ona, imidazolidina-2,4-diona, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, y 1,2,3,6-tetrahidropiridina, sustituido cada uno opcionalmente con los sustituyentes R^1 especificados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los cuales L es un enlace directo y R^1 es tetrazolilo sustituido opcionalmente como se representa a continuación:

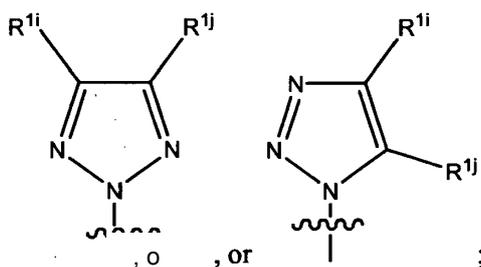


en donde R^{1g} es hidrógeno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)R^7$, $-SO_pR^8$, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, o C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con C_{3-7} cicloalquilo, arilo, o Het;

R^{1h} es hidrógeno, $-NR^{5a}R^{5b}$, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, o C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con C_{3-7} cicloalquilo, arilo, o Het; y

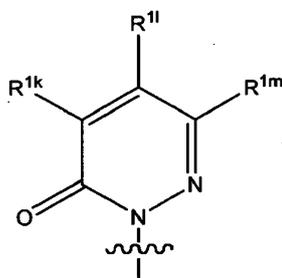
R^{5a} , R^{5b} , R^7 y R^8 son como se define arriba.

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde L es un enlace directo y R^1 es triazolilo sustituido opcionalmente como se muestra a continuación:



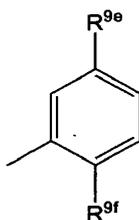
- 5 en donde R^{1i} y R^{1j} se seleccionan cada uno, independientemente, del grupo constituido por hidrógeno, halo, $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)R^7$, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, y C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con $-NR^{5a}R^{5b}$, o arilo; o alternativamente, R^{1i} y R^{1j} considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, pueden formar un resto cíclico seleccionado del grupo constituido por arilo y Het.

Sustituyentes preferidos adicionales para R^1 cuando L es un enlace directo, incluyen piridazinona y derivados de la misma como se muestran a continuación:



- 10 en donde R^{1k} , R^{1l} y R^{1m} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, azido, halo, C_{1-6} alquilo, $-NR^{5a}R^{5b}$, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, y Het; o alternativamente, R^{1k} y R^{1l} o R^{1l} y R^{1m} , considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, pueden formar un resto fenilo, que puede estar sustituido a su vez con azido, halo, C_{1-6} alquilo, $-NR^{5a}R^{5b}$, C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het.

- 15 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde L es $-O-(C=O)-NR^{5a}$ o en particular en donde L es $-O-(C=O)-NH-$ y R^1 es arilo como se define arriba; o R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes del radical arilo como en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); específicamente, R^1 es un radical de fórmula:



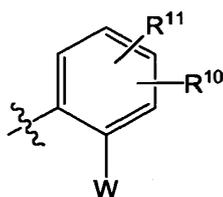
en donde

- 20 R^{9e} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alquilo o halo;
 R^{9f} es $-COOH$, $-C(=O)OR^{6a}$, halo, Het o arilo; en donde Het y arilo son como se define en esta memoria y
 R^{6a} es C_{1-6} alquilo, preferiblemente R^{6a} es metilo o etilo.

En particular, R^{9e} puede ser hidrógeno, fluoro o trifluorometilo.

- 25 En particular, R^{9f} puede ser $-COOC_{1-6}$ alquilo (v.g. $-C(=O)OEt$), fenilo, tiazolilo, 1-piperidinilo o 1-pirazolilo, estando los grupos fenilo, piperidinilo y pirazolilo sustituidos opcionalmente con C_{1-6} alquilo, en particular con metilo.

Otras realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde L es $-O-(C=O)-NR^{5a}$ o, en particular, en donde L es $-O-(C=O)-NH-$ y R^1 es un radical de fórmula:



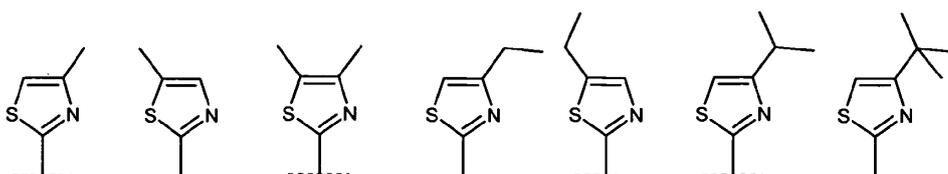
en donde R¹⁰ y R¹¹, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alcoxi-carbonilo, amino, azido, mercapto, C₁₋₆alquiltio, polihaloC₁₋₆alquilo, arilo o Het; especialmente R¹⁰ y R¹¹, con independencia uno de otro, son hidrógeno, halo, nitro, carboxilo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, t-butoxi, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, t-butil-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, metiltio, etiltio, isopropiltio, t-butiltio, trifluorometilo, o ciano;

W es arilo o Het, o W es -COOH o -COOR^{6a}, en donde R^{6a} es C₁₋₆alquilo, preferiblemente metilo o etilo.

Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, en donde W es fenilo (en particular naft-1-ilo, o naft-2-ilo), pirrolilo (en particular pirrol-1-ilo), piridilo (en particular 3-piridilo), pirimidinilo (en particular pirimidin-4-ilo), piridazinilo (en particular piridazin-3-ilo y piridazin-2-ilo), 6-oxo-piridazin-1-ilo, triazolilo (en particular 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, de modo más particular 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo (en particular tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo), pirazolilo (en particular pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo), imidazolilo (en particular imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo), tiazolilo (en particular tiazol-2-ilo), pirrolidinilo (en particular pirrolidin-1-ilo), piperidinilo (en particular piperidin-1-ilo), piperazinilo (en particular 1-piperazinilo), 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo (en particular 4-C₁₋₆alquilpiperazin-1-ilo, de modo más particular 4-metil-piperazin-1-ilo), furanilo (en particular furan-2-ilo), tienilo (en particular tien-3-ilo), morfolinilo (en particular morfolin-4-ilo), sustituidos todos ellos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo, o C₁₋₆alcoxicarbonilo.

En particular W puede ser fenilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, pirrol-1-ilo, 3-piridilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-2-ilo, 6-oxo-piridazin-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, furan-2-ilo, tien-3-ilo, morfolin-4-ilo; sustituidos todos ellos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo (tal como trifluorometilo) y C₁₋₆alcoxicarbonilo.

Subgrupos adicionales de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, en donde W es tiazol-2-ilo sustituido con uno o dos C₁₋₆alquilo, tales como metilo, etilo, isopropilo o *tert*-butilo. Subgrupos preferidos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificado en esta memoria, en donde W se selecciona de las estructuras siguientes:



Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R¹⁰ y R¹¹, independientemente uno de otro son hidrógeno, halo, nitro, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alcoxicarbonilo, C₁₋₆alquiltio, polihaloC₁₋₆alquilo, ciano, arilo o Het.

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R¹⁰ y R¹¹, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halo, nitro, carboxilo, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, *tert*-butoxi, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, *tert*-butilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metiltio, etiltio, isopropiltio, *tert*-butiltio, trifluorometilo o ciano.

Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde uno de R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno.

Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde uno de R¹⁰ y R¹¹ es halo (en particular fluoro), trifluorometilo o C₁₋₆alquilo (en particular metilo), Otras realizaciones preferidas son aquéllas en las cuales uno de R¹⁰ y R¹¹ es halo (en particular fluoro), trifluorometilo o metilo, y el otro de R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno.

Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde uno de R^{10} y R^{11} se encuentra en posición para con respecto al grupo W. Realizaciones preferidas adicionales son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde uno de R^{10} y R^{11} es halo (en particular fluoro), trifluorometilo o metilo, y se encuentra en posición para con respecto al grupo W; el otro de R^{10} y R^{11} puede ser como se define arriba o puede ser hidrógeno.

5

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

(a) R^2 es $-NHR^{5c}$, en particular en donde R^{5c} es C_{1-6} alquilo, arilo, Het, C_{1-6} alcoxi, $-O$ -arilo, u $-O$ -Het;

10

(b) R^2 es $-OR^6$, en particular en donde R^6 es C_{1-6} alquilo, tal como metilo, etilo, o *terc*-butilo y preferiblemente en donde R^6 es hidrógeno;

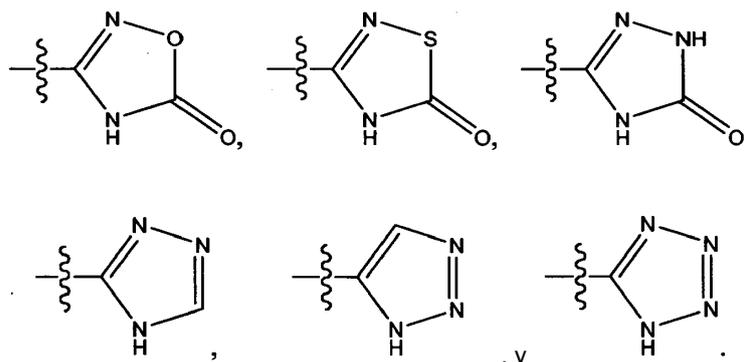
(c) R^2 es $-NHS(=O)_2R^8$, en particular en donde R^8 es C_{1-6} alquilo, C_3 - C_7 cicloalquilo sustituido opcionalmente con C_{1-6} alquilo, o arilo, v.g. en donde R^8 es metilo, ciclopropilo, metilciclopropilo, o fenilo;

(d) R^2 es $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$, o $-C(=O)NHR^{5c}$, en donde R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^6 , o R^7 son como se define arriba, y R^2 es preferiblemente $-C(=O)NHR^{5c}$, en donde R^{5c} es ciclopropilo;

15

(e) R^2 es $-NHS(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$, en particular en donde R^{5a} y R^{5b} son, cada uno independientemente, hidrógeno, C_{3-7} cicloalquilo o C_{1-6} alquilo, v.g. $-NHS(=O)N(C_{1-3}alquilo)_2$.

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^2 es $-NHR^{5c}$, y R^{5c} es un grupo Het seleccionado de



20

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^2 es $-NHR^{5c}$, y R^{5c} es un C_{1-6} alquilo sustituido con $-C(=O)OR^6$.

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

25

(a) R^3 y R^4 son ambos hidrógeno;

(b) R^3 y R^4 son ambos C_{1-6} alquilo;

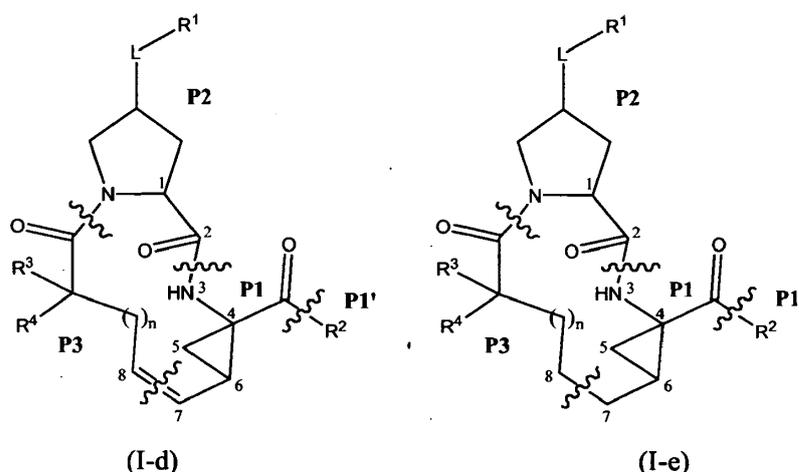
(c) R^3 y R^4 , considerados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

30

Los compuestos de fórmula (I) que tienen un enlace doble o simple en el macrociclo (es decir entre los átomos de carbono 7 y 8), representados por la fórmula (I-d) o (I-e) más adelante en esta memoria, están constituidos por tres bloques de construcción P1, P2, P3. El bloque de construcción P1 contiene adicionalmente una cola P1'.

35

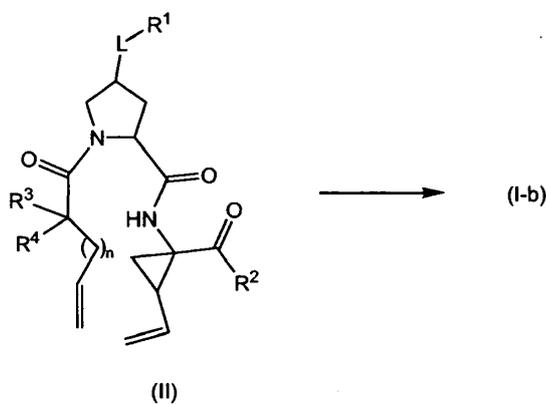
El enlace de los bloques de construcción P1 con P2, P3 con P2, y opcionalmente P1 con P1', implica formación de un enlace amida. El enlace de los bloques de construcción P1, P1', P2 y P3 para preparar compuestos (I-d) o (I-c) puede realizarse en cualquier secuencia dada. Uno de los pasos implica una ciclación por la cual se forma el macrociclo. Los compuestos de fórmula (I-e) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I-b) por reducción del enlace doble:



Debe entenderse que los procedimientos de síntesis descritos más adelante en esta memoria son aplicables tanto para los racematos, compuestos intermedios estereoquímicamente puros o compuestos finales, como 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 arriba especificada en los compuestos de fórmula (I-a).

En una realización, los compuestos (I-d) se preparan formando primeramente los enlaces amida y formando subsiguientemente el eslabón de enlace doble P3 y P1 con ciclación concomitante para formar el 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-a), como se define arriba, se pueden preparar como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



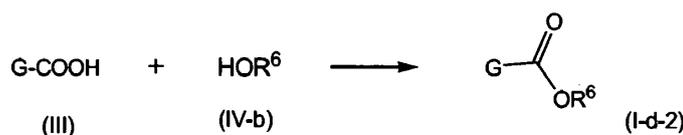
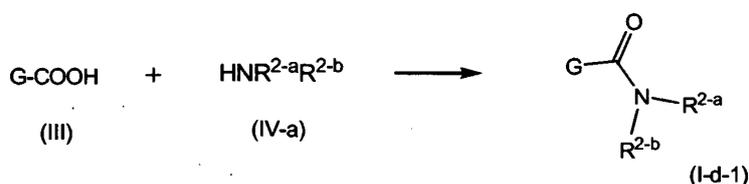
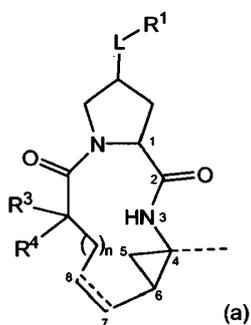
La formación del macrociclo puede llevarse a cabo por una reacción de metátesis de olefinas en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como v.g. el catalizador basado en Ru consignado por Miller. S.J. Blackwell, H.E., Grubbs. R.H. J. Am. Chem. Soc., 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury, J.S. Harrity, 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 en el aire tales 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 catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación, es decir bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororrutenio y (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)-dicloro(fenilmetileno)-(triciclohexilfosfina)rutenio, respectivamente. De interés particular son los catalizadores Hoveyda-Grubbs de primera y segunda generación, que son dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina)-rutenio(II) y 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imid-azolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutenio, respectivamente. Asimismo, pueden utilizarse para esta reacción otros catalizadores que contienen otros metales de transición tales como Mo.

Las reacciones 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. En una realización preferida, la reacción de metátesis se conduce en tolueno. Estas reacciones se realizan a temperaturas elevadas en atmósfera de nitrógeno.

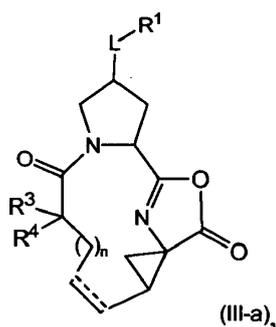
Los compuestos de fórmula (I) en donde el eslabón entre C7 y C8 en el macrociclo es un enlace simple, es decir compuestos de fórmula (I-e), pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I-d) por una reducción de enlace doble C7-C8 en los compuestos de fórmula (I-a). Esta reducción puede efectuarse por hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, tal como, por ejemplo, Pt, Pd, Rh, Ru o níquel Raney. Presenta interés Rh sobre alúmina. La reacción de hidrogenación se efectúa 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. También puede añadirse agua a estos disolventes o mezclas de disolventes.

El grupo R^2 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 donde R^2 representa $-NR^{5a}R^{5b}$, $-NHR^{5c}$, $-NHSO_pNR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}SO_pR^8$, representándose colectivamente estos grupos por $-NR^{2-a}R^{2-b}$, compuestos que se representan por la fórmula (I-d-1), se pueden preparar por enlace del grupo R^2 a P1 mediante formación de un enlace amida entre ambos restos. Análogamente, los compuestos de fórmula (I) en donde R^2 representa $-OR^6$, es decir los compuestos (I-d-2), se pueden preparar uniendo el grupo R^2 a P1 por formación de un enlace éster. En una realización, los grupos $-NR^{2-a}R^{2-b}$ u $-OR^6$ se introducen en el último paso de la síntesis de los compuestos (I) como se reseña en los esquemas de reacción siguientes en donde G representa un grupo:



El compuesto intermedio (III) puede acoplarse con la amina (IV-a) 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, (III) puede tratarse con un agente de acoplamiento, por ejemplo, *N,N'*-carbonil-diimidazol (CDI), EEDQ, IIDQ, EDCI, o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-3-pirrolidino-fosfonio (disponible comercialmente como Py-BOP®), en un disolvente tal como un éter, v.g. THF, un hidrocarburo halogenado, v.g. diclorometano, cloroformo, dicloroetano, seguido por reacción con el (IV-a) deseado, preferiblemente después de la reacción de (III) con el agente de acoplamiento. Las reacciones de (III) con (IV-a) se llevan a cabo preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una trialkilamina tal como trietilamina o diisopropilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). El compuesto intermedio (III) puede convertirse 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 los últimos v.g. C₁₋₄alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, i.propilo, butilo, t.butilo, i.butilo, o bencilo). La forma activada G-CO-Z se hace reaccionar con el (IV-a) deseado.

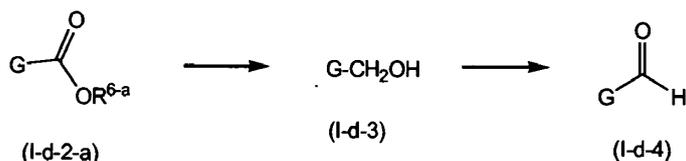
La activación del ácido carboxílico en (III) como se describe en las reacciones anteriores puede conducir a una reacción de ciclación interna para dar una azalactona intermedia de fórmula



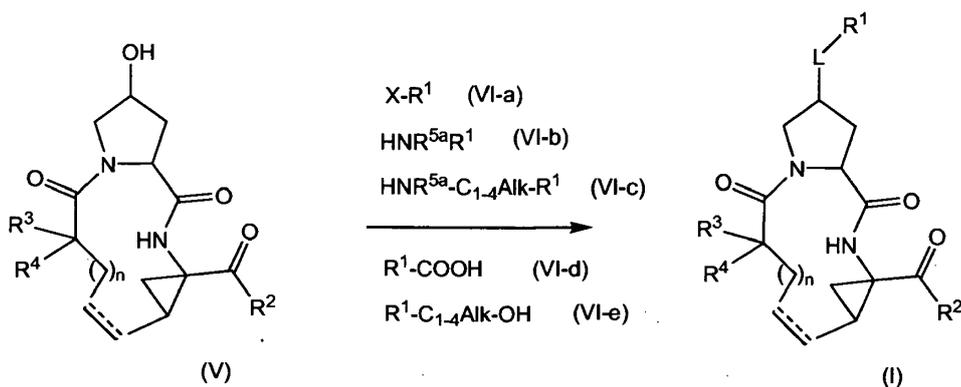
5 en donde L, R¹, R³, R⁴, n son como se ha especificado arriba y en donde los centros estereogénicos pueden tener la configuración estereoquímica que se ha especificado arriba, por ejemplo como en (I-a) o (I-b). Los compuestos intermedios (III-a) pueden aislarse de la mezcla de reacción, utilizando metodología convencional, y el compuesto intermedio (III-a) aislado se hace reaccionar luego con (IV-a), o la mezcla de reacción que contiene (III-a) puede hacerse reaccionar ulteriormente con (IV-a) sin aislamiento de (III-a). En una realización, en donde la reacción con el agente de acoplamiento se conduce en un disolvente inmiscible con el agua, la mezcla de reacción que contiene (III-a) 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 (IV-a) sin pasos de purificación adicionales. Por otra parte, el aislamiento de los compuestos intermedios (III-a) puede proporcionar ciertas ventajas en el sentido de que el producto aislado, después de purificación opcional ulterior, puede hacerse reaccionar con (IV-a), dando lugar a menos productos secundarios y un acabado más fácil de la reacción.

15 El compuesto intermedio (III) puede acoplarse con el alcohol (IV-b) por una reacción de formación de éster. Por ejemplo, (III) y (IV-b) se hacen reaccionar con eliminación de agua sea físicamente, v.g. por eliminación azeotrópica del agua, o químicamente utilizando un agente deshidratante. El compuesto intermedio (III) puede convertirse también en una forma activada G-CO-Z, tal como las formas activadas arriba mencionadas, y hacerse reaccionar luego con el alcohol (IV-b). Las reacciones de formación de éster se conducen preferiblemente en presencia de una base tal como un carbonato o hidrogeno-carbonato de metal alcalino, v.g. hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o una amina terciaria tal como las aminas mencionadas en esta memoria en relación con las reacciones de formación de amida, en particular una trialkilamina, v.g. trietilamina. Disolventes que pueden utilizarse en las reacciones de formación de éster comprenden éteres tales como THF; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, CHCl₃; hidrocarburos tales como tolueno; disolventes apróticos polares tales como DMF. DMSO. DMA; y los disolventes análogos.

25 Los compuestos de fórmula (I) en donde R² representa hidrógeno, es decir, los compuestos (I-d-4), se pueden preparar a partir de los ésteres (I-d-2-a), que son compuestos intermedios de fórmula (I-d-2) en donde R⁶ es C₁₋₄alquilo, se pueden obtener por una reacción de reducción para dar los alcoholes correspondientes (I-d-3), v.g. con un hidruro metálico complejo tal como LiAlH₄ o NaBH₄, seguida por una reacción de oxidación con un oxidante suave, v.g. con MnO₂, obteniéndose así los compuestos intermedios (I-d-4):



30 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también por reacción de un compuesto intermedio (V) con compuestos intermedios (VI-a)-(VI-e) como se reseña en el esquema de reacción siguiente en donde los diversos radicales tienen los significados arriba especificados y C₁₋₄Alk representa C₁₋₄alcanodifilo:



En (VI-a), X representa hidroxilo o un grupo lábil tal como un haluro, v.g. bromuro o cloruro, o un grupo arilsulfonilo, v.g. mesilato, triflato o tosilato y análogos.

5 En una realización, la reacción de (V) con (VI-a) es una reacción de arilación en O y X representa un grupo lábil. Esta reacción puede conducirse siguiendo los procedimientos descritos por E.M. Smith et al., (J. Med. Chem., (1988), 31, 875-885). En particular, esta reacción se conduce en presencia de una base, preferiblemente una base fuerte, en un disolvente inerte en la reacción, v.g. uno de los disolventes mencionados para la formación de un enlace amida.

10 En una realización particular, el material de partida (V) se hace reaccionar con (VI-a) en presencia de una base que es lo bastante fuerte para sustraer un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo un álcali de hidruro de metal alcalino tal como LiH o hidruro de sodio, o un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido o etóxido de sodio o potasio, *terc*-butóxido de potasio, en un disolvente inerte en la reacción tal como un disolvente dipolar aprótico, v.g. DMA. DMF y análogos. El alcoholato resultante se hace reaccionar con el agente de arilación (VII), en donde X es un grupo lábil adecuado como se ha mencionado arriba. La conversión de (V) en (I) utilizando este tipo de reacción de arilación en O no cambia la configuración estereoquímica en el carbono que lleva el grupo hidroxilo o -L-R¹.

15 Alternativamente, la reacción de (V) con (VI-a) puede conducirse también por una reacción de Mitsunobu (Mitsunobu, 1981, Synthesis, enero, 1-28; Rano et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter et al., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706). Esta reacción comprende tratamiento del compuesto intermedio (V) con (VI-a) en donde X es hidroxilo, en presencia de trifenilfosfina y un agente de activación tal como un azocarboxilato de dialquilo, v.g. azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o análogos. La reacción de Mitsunobu cambia la configuración estereoquímica en el carbono que lleva el grupo hidroxilo o -L-R¹.

25 Los compuestos de fórmula (I) en donde L es un grupo uretano (L es -O-C(=O)-NR^{5a}-) pueden prepararse por reacción de (V) con (VI-b) o (VI-c) en presencia de un agente de introducción de carbonilo. Los últimos comprenden reactivos tales como fosgeno o derivados de fosgeno tales como carbonil-diimidazol (CDI). En una realización, se hace reaccionar (V) con fosgeno proporcionando así el cloroformiato correspondiente que, por reacción con una amina, R¹-NH₂, o H-NR¹R^{5a}, proporciona carbamatos, es decir, L es -OC(=O)NH- u -OC(=O)NR^{5a}-. Las reacciones del cloroformiato con la amina se conducen preferiblemente utilizando los mismos disolventes y bases que los mencionados para una formación de enlace amida, mencionada más adelante en esta memoria, en particular los mencionados en relación con la reacción de (III) con (IV-a). Bases particulares son carbonatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalino, v.g. hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o aminas terciarias, tales como una trialkilamina, v.g. trietilamina.

30 La reacción del alcohol (V) con un ácido (VI-d) produce ésteres, es decir L es -O-C(=O)-. Esta reacción de formación de ésteres puede conducirse utilizando procedimientos similares a los descritos para la reacción de (III) y (IV-b). En particular, el ácido (VI-d) se convierte en un agente de acilación correspondiente, v.g. un anhídrido de ácido o haluro de ácido, v.g. un cloruro de ácido (R¹-C(=O)Cl).

35 Los compuestos de fórmula (I) en donde L es -O-C₁₋₄alcanodiilo-, se pueden preparar por una reacción de formación de éteres con (VI-e). La formación de éteres puede ser por eliminación azeotrópica de agua, o químicamente, v.g. por una reacción de Williamson.

40 Alternativamente, con objeto de preparar los compuestos de fórmula (I), se forma primeramente un enlace amida entre los bloques de construcción P2 y P1, seguido por acoplamiento del bloque de construcción P3 al resto P1 en P1-P2, y una formación subsiguiente de enlace amida entre P3 y el resto P2 en P2-P1-P3 con cierre concomitante de anillo. Una vez más, 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 acoplamiento de los bloques de construcción P3 y P2 y el cierre concomitante de anillo.

45

- Otra metodología alternativa de síntesis es la formación de un enlace amida entre los bloques de construcción P2 y P3, seguida por el acoplamiento del bloque de construcción P1 a P3, y formación final de enlace amida entre P1 y P2 con cierre concomitante de anillo. Una vez más, la cola P1' puede unirse al bloque de construcción P1 en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I), es decir en el caso presente, antes o después del acoplamiento de los bloques de construcción P2 y P3; antes o después del acoplamiento de los bloques de construcción P1 y P3; antes o después del acoplamiento de P1 y P2 con cierre concomitante de anillo.
- Los bloques de construcción P1 y P3 pueden unirse por formación de enlace doble en los carbonos 7 y 8, si se desea, seguida por una reducción del enlace doble C7-C8. El bloque P1-P3 así formado puede acoplarse al bloque de construcción P2 y ciclarse subsiguientemente, por formación de enlaces amida. En una realización preferida, el bloque de construcción P1-P3 no se reduce y se acopla como tal con P2 y se cicla, proporcionando compuestos (I-1).
- Los bloques de construcción P1 y P3 en cualquiera de los enfoques previos pueden unirse por formación de enlace doble, v.g. por la reacción de metátesis de olefinas descrita más adelante en esta memoria, o por una reacción de tipo Wittig.
- Los bloques de construcción individuales pueden prepararse primeramente y acoplarse uno a otro a continuación o, alternativamente, los precursores de los bloques de construcción pueden acoplarse uno a otro y modificarse en una etapa posterior para dar la composición molecular deseada.
- Las funcionalidades en cada uno de los bloques de construcción pueden protegerse a fin de evitar reacciones secundarias.
- La formación de enlaces amida puede llevarse a cabo utilizando procedimientos estándar tales como los utilizados para acoplamiento de aminoácidos en la síntesis de péptidos. Esto 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 de enlace amida. La formación de 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, anhídrido mixto o cloruro o bromuro de ácido carboxílico activos. Descripciones generales de tales reacciones de acoplamiento y los reactivos utilizados en ellas pueden encontrarse en libros de texto generales acerca de 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 mixto de ácido carbónico-carboxílico (cloroformiato de isobutilo), el método de la carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, o carbodiimida soluble en agua tal como *N*-etil-*N'*[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida), el método del éster activo (éster *p*-nitrofenílico, imido-éster *N*-hidroxisuccínico), el método del reactivo K de Woodward, el método de 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 o en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 4-DMAP; o tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio, o hexafluorofosfato de O-(7-azabicyclo[triazol-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*-etiloxicarbonil-2-etiloxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) o *N*-isobutiloxi-carbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ). Al contrario que el procedimiento clásico del anhídrido. EEDQ e IIDQ 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 (pueden utilizarse una gran diversidad de disolventes). A continuación, se añaden EEDQ o IIDQ en exceso y la mezcla 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 dipolares apróticos tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida. DMSO, HMPT. éteres tales como tetrahidrofurano (THF).
- En muchos casos, las reacciones de acoplamiento se efectúan en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, v.g. trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), *N*-metil-morfolina, *N*-metilpirrolidina, 4-DMAP o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, (DBU). La temperatura de reacción puede alcanzar entre 0°C y 50°C y el tiempo de reacción puede estar comprendido entre 15 minutos y 24 h.
- Los grupos funcionales en los bloques de construcción que están unidos unos a otros pueden protegerse para evitar la formación de enlaces indeseables. Grupos protectores apropiados que pueden utilizarse se enumeran por ejemplo en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York (1999) y "The Peptides: Analysis, Synthesis. Biology", Vol. 9. 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 tales como metilo, trimetilsililo y *tert*-butilo; 2)alquilaril-ésteres tales como bencilo y bencilo sustituido; o 3) ésteres que pueden ser escindidos por una base débil o medios reductores moderados tales como tricloroetil- y fenacil-ésteres.

5 Los grupos amino pueden protegerse por una diversidad de grupos *N*-protectores, tales como:

- 1) grupos acilo tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo, y *p*-toluenosulfonilo;
- 2) grupos carbamato aromáticos tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z) y benciloxicarbonilos sustituidos, así como 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc);
- 3) grupos carbamato alifáticos tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxi-carbonilo, y ariloxicarbonilo;
- 4) grupos alquil-carbamato 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
- 7) grupos que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo,

15 Grupos protectores de amino interesantes son Boc y Fmoc.

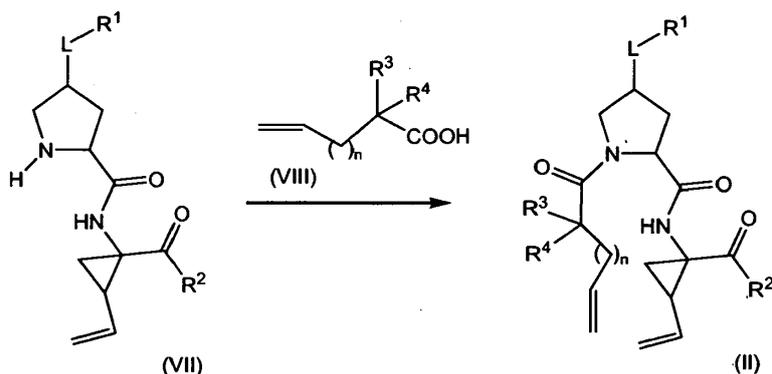
Preferiblemente, el grupo protector de amino se escinde antes del paso de acoplamiento siguiente. La eliminación de los grupos protectores de N puede realizarse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Cuando se utiliza el grupo Boc, los métodos de elección son ácido trifluoroacético, puro o en diclorometano, o HCl en dioxano o en acetato de etilo. La sal de amonio resultante se neutraliza luego o bien antes del acoplamiento o in situ con soluciones básicas tales como tampones acuosos, o aminas terciarias en diclorometano o acetonitrilo o dimetilformamida. Cuando se utiliza el grupo Fmoc, los reactivos de elección son piperidina o piperidina sustituida en dimetilformamida, pero puede utilizarse cualquier 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,

25 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 bencil-éteres o bencil-éteres sustituidos, v.g. 4-metoxibencil-éter, benzoil-ésteres o benzoil-ésteres sustituidos, v.g. 4-nitrobenzoil-éter, o con grupos trialquilsililo (v.g. trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo).

Adicionalmente, los grupos amino pueden protegerse por grupos protectores que se pueden escindir selectivamente. Por ejemplo, cuando se utiliza Boc como el grupo protector de α -amino, son adecuados los grupos protectores de las cadenas laterales siguientes: pueden utilizarse restos *p*-toluenosulfonilo (tosilo) para proteger grupos amino adicionales; pueden utilizarse bencil(Bn)éteres para proteger grupos hidroxilo; y pueden utilizarse bencil-ésteres para proteger grupos carboxilo adicionales, O bien, cuando se selecciona Fmoc para protección de α -amino, son aceptables usualmente grupos protectores basados en *tert*-butilo. Por ejemplo, puede utilizarse Boc para grupos amino adicionales; *tert*-butil-éteres para grupos hidroxilo; y *tert*-butil-ésteres para grupos carboxilo adicionales.

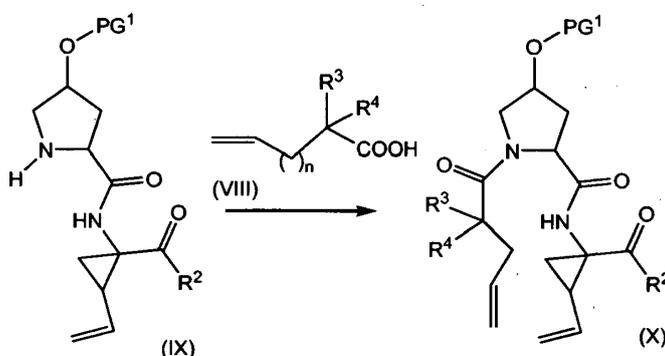
35 Cualquiera de los grupos protectores puede eliminarse en cualquier etapa del procedimiento de síntesis, pero preferiblemente los grupos protectores de cualquiera de las funcionalidades no implicadas en los pasos de reacción se eliminan después de completarse la formación del macrociclo. La eliminación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

40 Los compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio (VII) con un ácido alqueno-carboxílico o un derivado del mismo (VIII) como se reseña en el esquema de reacción siguiente:

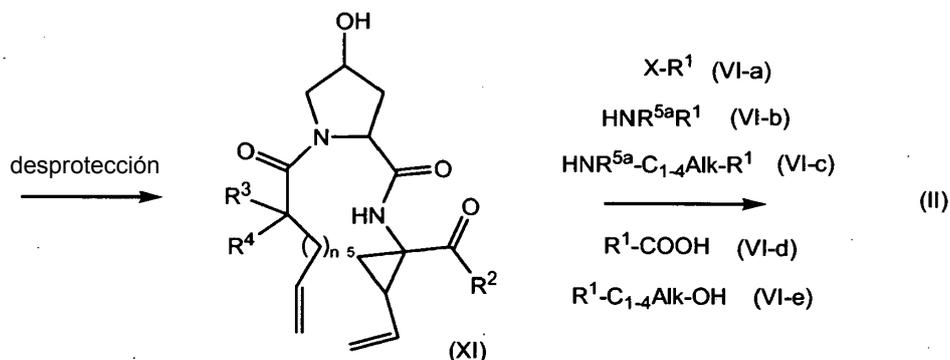


El compuesto intermedio (VII) se hace reaccionar con el ácido alquénico (VIII) aplicando los procedimientos de reacción para formación de enlaces amida que se han descrito anteriormente.

Los compuestos intermedios (II) pueden prepararse alternativamente como sigue:



5

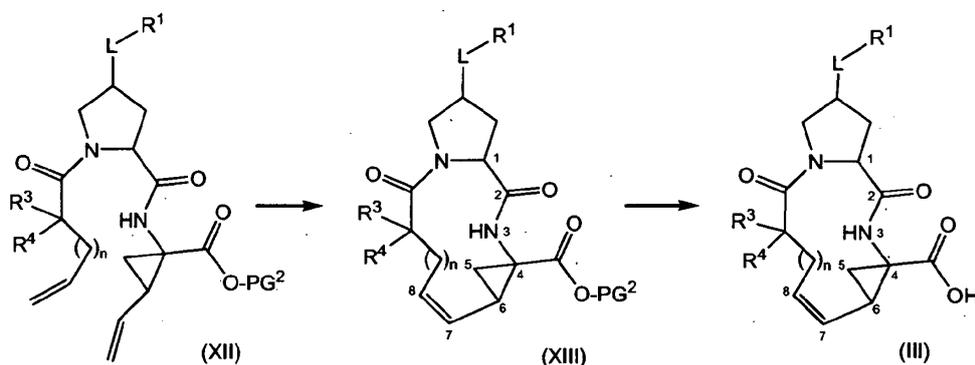


PG¹ es un grupo protector de O, que puede ser cualquiera de los grupos mencionados en esta memoria y en particular es un grupo benzoilo o benzoilo sustituido tal como 4-nitrobenzoilo.

La reacción de (VIII) con (IX) produce los compuestos intermedios (X), éstos se desprotegen utilizando particularmente las condiciones de reacción arriba mencionadas. Por ejemplo, donde PG¹ es benzoilo o benzoilo sustituido, este grupo se elimina por reacción con un hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), en particular donde PG¹ es 4-nitrobenzoilo, con LiOH, en un medio acuoso que comprende agua y un disolvente orgánico soluble en agua tal como un alcohol (metanol, etanol) y THF. El alcohol resultante (XI) se hace reaccionar con los compuestos intermedios (VI-a)-(VI-e) como se ha descrito arriba para la reacción de (V) con (VI-a)-(VI-e) y esta reacción da como resultado los compuestos intermedios (II).

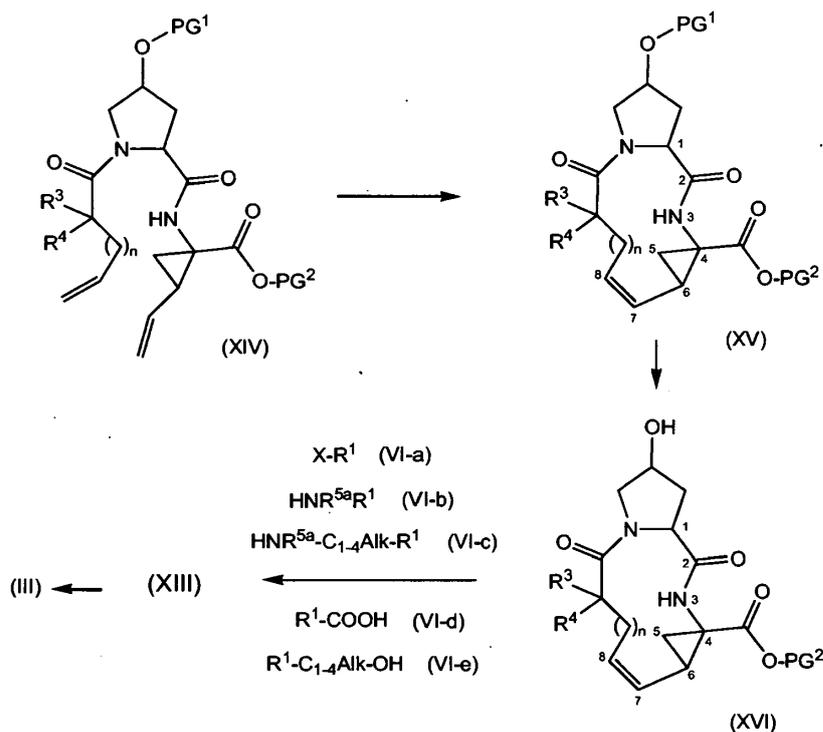
15

Los compuestos intermedios de fórmula (III) pueden prepararse sometiéndolo en primer lugar a ciclación del éster abierto (XII) para dar un éster macrocíclico (XIII), que se convierte a su vez en el ácido carboxílico macrocíclico (III) correspondiente como sigue:



5 L es como se ha especificado arriba, y 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 éster metílico, etílico o t.butílico. La reacción de (X) para dar (XI) es una reacción de metátesis y se conduce como se ha descrito arriba. El grupo PG² se elimina siguiendo procedimientos también descritos arriba. Donde PG¹ es un C₁₋₄-alquiléster, el mismo se separa por hidrólisis alcalina, v.g. con NaOH o preferiblemente LiOH, en un disolvente acuoso, v.g. una mixtura C₁₋₄alcohol/agua. Un grupo bencilo puede eliminarse por hidrogenación catalítica.

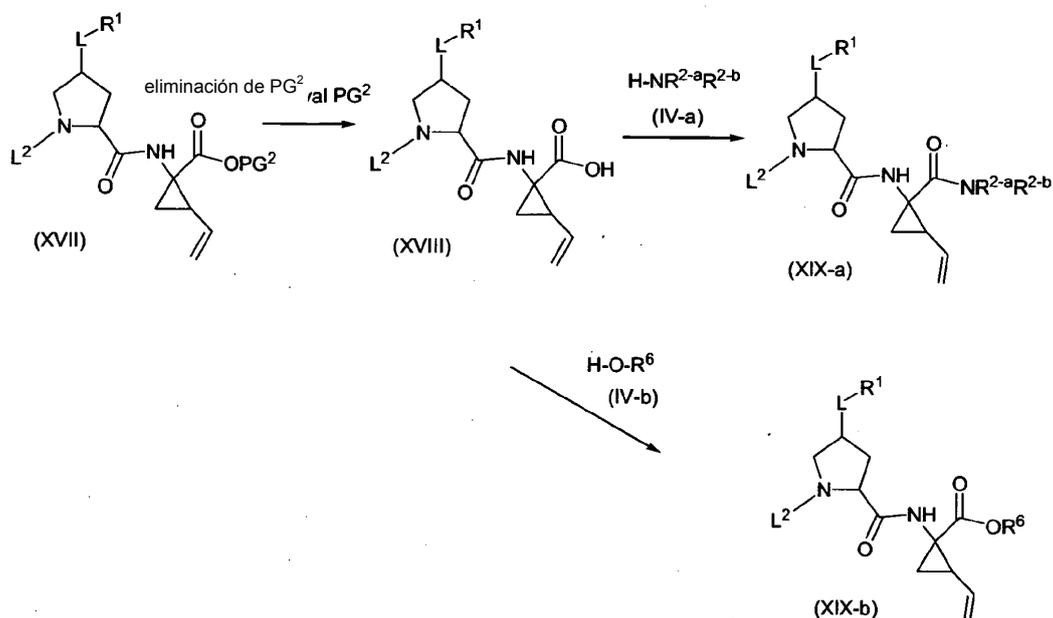
En una síntesis alternativa, los compuestos intermedios (III) pueden prepararse como sigue:



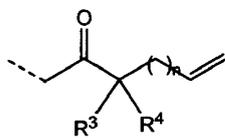
10 El grupo PG¹ puede eliminarse utilizando metodologías conocidas en la técnica, v.g. metil- o etil-ésteres por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso, t.butil-ésteres con ácidos débiles y bencil-ésteres con ácidos fuertes o por hidrogenación catalítica. Donde L es un radical (a) esta secuencia de reacciones produce los compuestos intermedios (III). Éstos pueden prepararse también por eliminación de L que es un grupo protector de O y eterificación del alcohol así formado con un compuesto intermedio (VI-a) como se ha descrito arriba.

15 En primer lugar, los compuestos intermedios (XIV) se ciclan para dar el éster macrocíclico (XV), se desprotege (XV) por eliminación del grupo PG¹ para dar (XVI), después de lo cual se hace reaccionar con los compuestos intermedios (VI-a)-(VI-e) para dar compuestos intermedios (XIII), seguido por eliminación del grupo protector de carboxilo PG², obteniéndose los compuestos intermedios (III). La ciclación, desprotección de PG¹ y PG² y el acoplamiento con (VI-a)-(VI-e) puede realizarse como se ha descrito arriba.

Los grupos R^2 pueden producirse en cualquier etapa de la síntesis, sea como el último paso como se ha descrito arriba, o con anterioridad, antes de la formación del macrociclo. En el esquema siguiente, el grupo $-NR^{2-a}R^{2-b}$ es como se ha especificado arriba:



- 5 L y PG^2 son como se define arriba y L^2 es un grupo protector de nitrógeno (PG , como se define arriba), o L^2 es un grupo

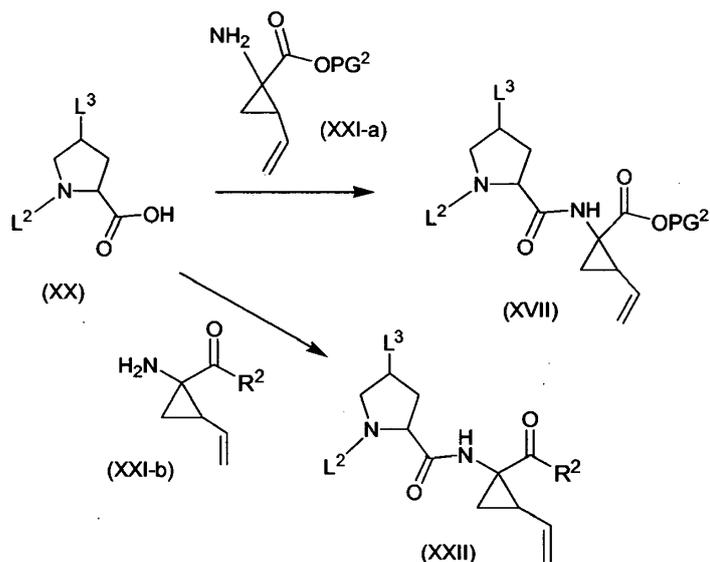


(b), en donde R^3 , R^4 y n son como se define arriba. Los compuestos intermedios (XIX-a) y (XIX-b) en donde L^1 representa un grupo (b) corresponden a los compuestos intermedios (II) y pueden procesarse ulteriormente como se ha especificado arriba,

10 Acoplamiento de los bloques de construcción P1 y P2

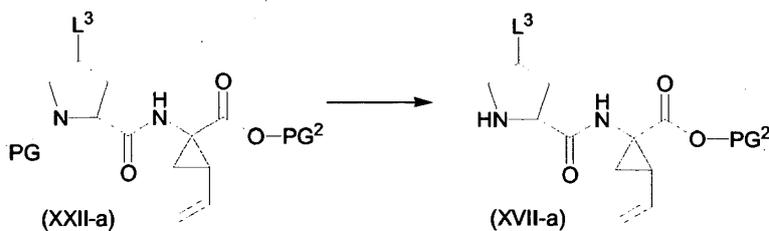
Los bloques de construcción P1 y P2 se enlazan utilizando una reacción de formación de amida siguiendo los procedimientos arriba descritos. El bloque de construcción P1 puede tener un grupo protector de carboxilo PG^2 (como en (XVI-a)) o puede estar ya enlazado al grupo P1' (como en (XVI-b)), L^3 es hidroxilo, $-OPG^1$ o un grupo $-L-R^1$ como se ha especificado arriba. Donde en cualquiera de los esquemas de reacción siguientes L^3 es hidroxilo, puede protegerse el mismo antes de cada paso para dar un grupo OPG^1 y, si se desea, desprotegerse de nuevo posteriormente para dar una función hidroxilo libre. Análogamente, una función hidroxilo puede convertirse en un grupo $L-R^1$.

- 15



En el procedimiento del esquema anterior, se acopla un ciclopropil-aminoácido (XXI-a) o (XXI-b) a la función ácido del bloque de construcción P2 utilizando una reacción de formación de amida tal como las condiciones estándar de acoplamiento de péptidos arriba descritas. Se obtienen compuestos intermedios (XVII) o (XXII). Algunos de los últimos corresponden a compuestos intermedios (XIX-a) o (XIX-b) en el esquema de reacción previo. La eliminación del grupo de protección de ácido en (XVII), utilizando las condiciones apropiadas para el grupo protector utilizado, seguida por acoplamiento con una amina HNR^{2-a}R^{2-b} (IV-a) o con HOR⁶ (IV-b) como se ha descrito arriba, produce de nuevo los compuestos intermedios (XXII), en donde -COR² son grupos amida o éster.

En una realización, L² es un grupo (b) y estas reacciones implican acoplamiento de P1 a P2-P3, lo cual da como resultado los compuestos intermedios (X) o (II) arriba mencionados. En otra realización, L² es un grupo PG protector de N, que es como se ha especificado arriba, y la reacción de acoplamiento da como resultado un compuesto intermedio (XXII-a), del cual puede eliminarse el grupo PG obteniéndose los compuestos intermedios (XVII-a), que son compuestos intermedios (XVII) como se ha especificado arriba en los cuales L² es hidrógeno, utilizando condiciones de reacción mencionadas también anteriormente:

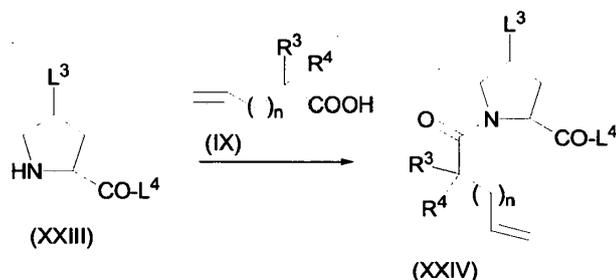
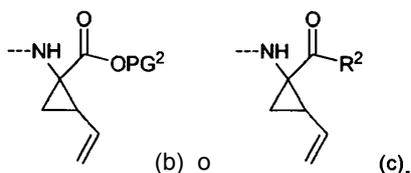


En una realización, PG en esta reacción es un grupo BOC. En los casos en que L³ es adicionalmente hidroxilo, el material de partida es Boc-L-hidroxiprolina.

En los esquemas anteriores, el grupo L³ puede ser un grupo -O-PG¹ que se introduce en un material de partida (XX), en donde L³ es hidroxilo. En este caso, PG¹ se selecciona de tal modo que el mismo puede escindir selectivamente para dar el grupo PG.

Acoplamiento de los bloques de construcción P3 y P2

Los bloques de construcción P3 y P2 se enlazan utilizando una reacción de formación de amida siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el acoplamiento de (VII) con (VIII). Un procedimiento general se representa en el esquema de reacción siguiente en el cual L³ es como se especifica arriba y L⁴ es un grupo -O-PG², o un grupo



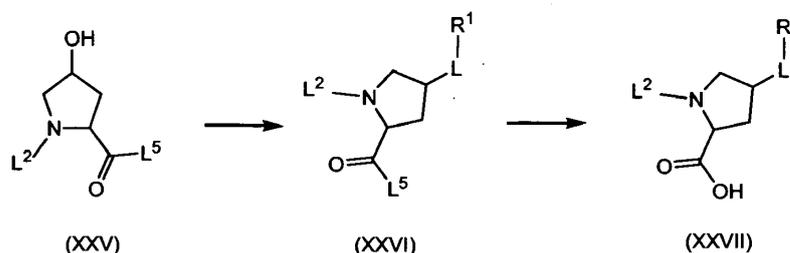
5 En los casos en que L^4 en (XXIII) es un grupo $-OPG^2$, el grupo PG^2 puede eliminarse y el ácido resultante acoplarse con ciclopropil-aminoácidos (XXI-a) o (XXI-b), obteniéndose los compuestos intermedios (XVII) o (XXII) en los cuales L^2 es un radical (b).

Los bloques de construcción P1, P1', P2 y P3 utilizados en la preparación de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos intermedios conocidos en la técnica. Cierta número de tales síntesis se describen más adelante con mayor detalle.

Síntesis de los bloques de construcción P2

10 Los bloques de construcción P2 contienen un resto pirrolidina sustituido con un grupo $-L-R^1$. El grupo R^1 puede acoplarse al anillo de pirrolidina en cualquier etapa conveniente de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Un enfoque consiste en acoplar primeramente el grupo R^1 al anillo de pirrolidina y añadir subsiguientemente los otros bloques de construcción 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 R^1 alguno, con cada uno de P1 y P3, y añadir el grupo R^1 antes o después de la formación del macrociclo.

15 Los bloques de construcción P2 pueden prepararse por reacción de un derivado de hidroxiprolina (XXV) con los compuestos intermedios (VI-a)-(VI-e) como se ha descrito arriba para la síntesis de (I) a partir de (V). Esta reacción se representa en el esquema siguiente, en el cual L^5 es hidroxilo o un grupo $-OPG^2$, o L^5 puede representar un grupo P1 tal como los grupos (b) y (c) como se han especificado arriba, y en donde adicionalmente los grupos L^2 y PG^2 son como se ha mencionado arriba. En una realización, L^2 es PG, es decir un grupo protector de N:

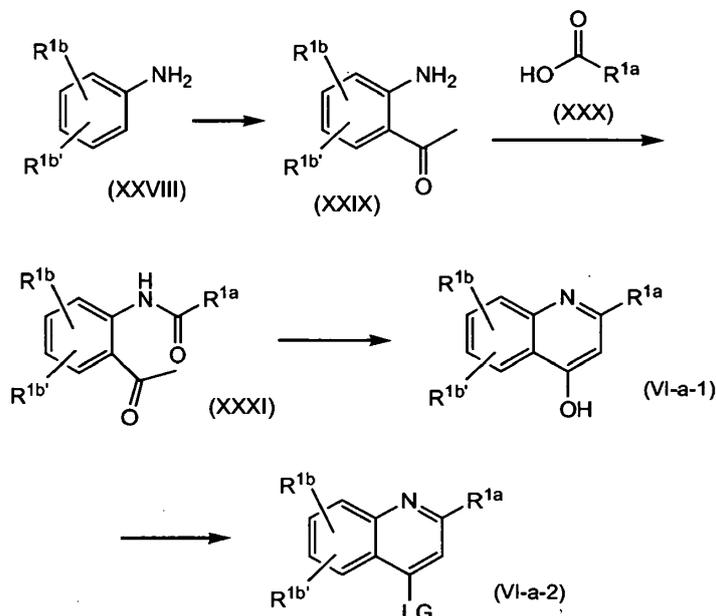


25 En una realización, el grupo L^2 es PG, en el cual el último es t.butoxicarbonilo (Boc), L^5 es hidroxilo y el material de partida (XXV) es la Boc-hidroxiprolina disponible comercialmente, o cualquier otra forma estereoisómera de la misma, v.g.. Boc-L-hidroxiprolina, en particular el isómero trans de la última.

30 Donde L^5 en (XXVI) es $-OPG^2$, el grupo protector de carboxilo puede eliminarse siguiendo procedimientos arriba descritos para derivados de hidroxiprolina (XXVII). En una realización L^2 es Boc y L^5 es $-OPG^2$, en donde PG^2 es un alquil-éster inferior, en particular un éster metílico o etílico. La hidrólisis del último éster para dar el ácido puede realizarse por procedimientos estándar, v.g. hidrólisis en medio ácido con ácido clorhídrico en metanol o etanol con un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, en particular con LiOH.

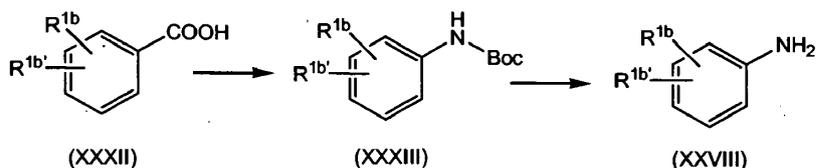
Los compuestos intermedios (VI-a), (VI-b), (VI-c), (VI-d) y (VI-e) son los compuestos conocidos en la técnica o pueden prepararse siguiendo métodos conocidos en la técnica con utilización de materiales de partida conocidos.

Los compuestos intermedios (VI-a) que son derivados de quinolina, tales como aquéllos en los cuales L¹ es un radical (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-4a), (d-5), o (d-5a) como se ha especificado arriba, pueden prepararse como se muestra a continuación:



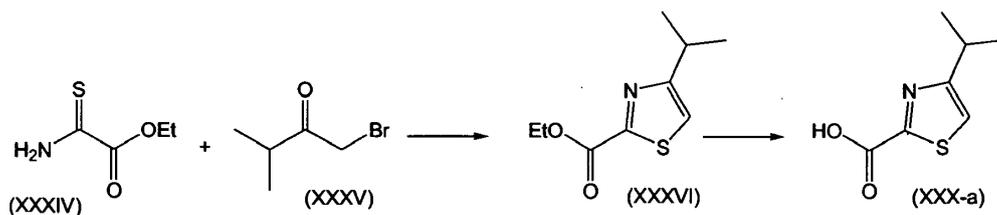
- 5 La acilación Friedel-Crafts de una 3-metoxianilina (XXVIII), disponible comercialmente o por procedimientos conocidos en la técnica, utilizando un agente de acilación tal como cloruro de acetilo o análogo en presencia de uno o más ácidos de Lewis tales como tricloruro de boro y tricloruro de aluminio en un disolvente como diclorometano, proporciona (XXIX). El acoplamiento de (XXIX) con ácido 4-isopropil-tiazol-2-carboxílico (XXX), preferiblemente en condiciones básicas, por ejemplo en piridina, en presencia de un agente de activación para el grupo carboxilato, por ejemplo POCl₃, seguido por cierre de anillo y deshidratación en condiciones básicas como *tert*-butóxido de potasio en *tert*-butanol proporciona el derivado de quinolina (VI-a-1). El último puede convertirse en (VI-a-2) en donde LG es un grupo lábil, v.g. por reacción de (VI-a-1) con un agente de halogenación, por ejemplo cloruro de fosforilo o análogos, o con un cloruro de aril-sulfonilo, v.g. con cloruro de tosilato.

- 15 Las anilinas sustituidas (XXVIII) están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de un ácido benzoico sustituido adecuado (XXXII), que se hace reaccionar con difenilfosforil-azida a temperatura elevada y se trata subsiguientemente con un alcohol C₁₋₄, en particular *t*-butanol, proporcionando C₁₋₄alcoxicarbonilaminas tales como el compuesto (XXXIII). La desprotección del compuesto (XXXIII) proporciona las anilinas sustituidas (XXVIII).



- 20 Alternativamente, las anilinas sustituidas (XXVIII) pueden prepararse a partir de los nitrobenenos sustituidos correspondientes por reducción de los últimos con cinc, estaño o hierro elementales en presencia de un ácido.

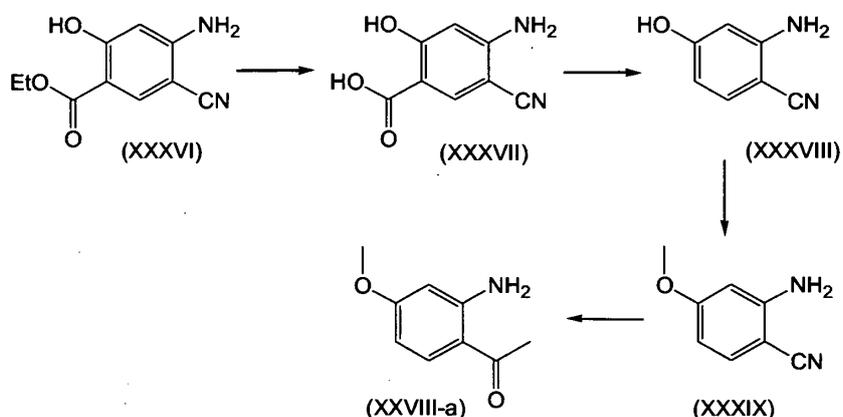
- 25 En la síntesis anterior pueden utilizarse una diversidad de ácidos carboxílicos con la estructura general (XXX). Estos ácidos están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica. Un ejemplo de la preparación de derivados de aminocarboxiaminotiazol sustituidos en posición 2, siguiendo el procedimiento descrito por Berdikhina et al, en Chem. Heterocycl. Compd, (traducción inglesa) (1991), 427-433, se muestra en el esquema de reacción siguiente que ilustra la preparación de 2-carboxi-4-isopropil-tiazol (XXX-a):



Se hace reaccionar tiooxamato de etilo (XXXIV) con la β -bromocetona (XXXV) para formar el éster del ácido tiazolil-carboxílico (XXXVI) que se hidroliza para dar el ácido correspondiente (XXX-a). El éster etílico en estos compuestos intermedios puede reemplazarse por otros grupos protectores de carboxilo PG^2 , como se ha definido arriba.

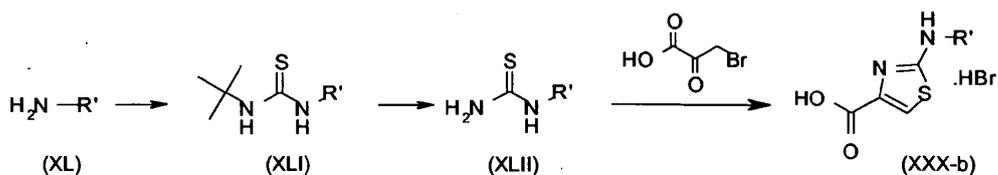
- 5 La bromocetona (XXXV) se puede preparar a partir de 3-metil-butan-2-ona (MIK) con un agente de siliación (tal como TMSCl) en presencia de una base adecuada (en particular LiHMDS) y bromo.

Los compuestos intermedios (XXVIII) que tienen un sustituyente metoxi, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (XXVIII-a), se pueden preparar como ha sido descrito por Brown et al., J. Med. Chem, 1989, 32, 807-826, o como se reseña en el esquema siguiente:



- 10 Los materiales de partida acetato de etilacetilo y etoximetileno-malononitrilo, que están disponibles comercialmente, se hacen reaccionar en presencia de una base adecuada, tal como etóxido de sodio, y un disolvente, tal como etanol y análogos. Esta reacción proporciona el compuesto intermedio (XXXVI). El último se hidroliza, v.g. con una base tal como un hidróxido de metal alcalino, v.g. NaOH o LiOH, en un disolvente adecuado tal como etanol/agua para producir (XXXVII). La descarboxilación del compuesto intermedio (XXXVII) para dar el compuesto intermedio (XXXVIII) se realiza a temperatura elevada hasta que cesa la efervescencia, preferiblemente en presencia de un disolvente básico tal como quinolina. La metilación del compuesto intermedio (XXXVIII), en particular con un agente de metilación tal como MeI en presencia de una base adecuada (v.g. K_2CO_3) en un disolvente adecuado (tal como DMF y análogos) proporciona (XXXIX). El último se hace reaccionar con un reactivo de Grignard tal como MeMgBr en presencia de un disolvente adecuado (v.g. THF), seguido por hidrólisis, por ejemplo con HCl acuoso, proporcionando el compuesto intermedio (XXVIII-a).

La Síntesis de los ácidos carboxílicos adicionales (XXX), en particular de ácidos aminotiazol-carboxílicos sustituidos (XXX-b) se ilustra a continuación:



- 25 Pueden formarse tioureas (XLI) con diversos sustituyentes alquilo R' por reacción de la amina apropiada (XL) con isotiocianato de *tert*-butilo 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 (XLII) con ácido 3-bromopirúvico proporciona el ácido tiazol-carboxílico (XXX-b).

Los compuestos de la presente invención o bloques de construcción P2 en los cuales un grupo heterocíclico R¹ está unido por un átomo de nitrógeno directamente al anillo de pirrolidina, es decir L es un enlace directo en la fórmula general (I), se pueden preparar por ejemplo por utilización de una reacción de sustitución en la cual un grupo lábil adecuado en el anillo de pirrolidina se reemplaza por un grupo cíclico que contiene nitrógeno. Esto puede hacerse en la etapa del bloque de construcción o después de ensamblaje y/o ciclación de los bloques de construcción. En un procedimiento, el derivado de pirrolidina (V), (XI), (XVI), (XXV) o cualquier compuesto intermedio que tenga un grupo L³ que es hidroxilo se hace reaccionar con un reactivo que introduce un grupo lábil, por ejemplo con un agente de halogenación, tal como cloruro de fosforilo o análogos, o con un cloruro de arilsulfonilo, v.g. con cloruro de tosilo. El compuesto intermedio así formado se hace reaccionar luego con un heterociclo que tenga un nitrógeno sustituido con hidrógeno en el anillo (es decir N-H).

Los compuestos de fórmula (I) en donde L es un enlace directo y R¹ es un sistema de anillos conectado al resto de pirrolidina por un átomo de carbono se pueden preparar por construcción del anillo a partir de los compuestos hidroxilados. Esto puede hacerse en la etapa de los bloques de construcción o después de ensamblaje y/o ciclación de los bloques de construcción. Por ejemplo, la función hidroxilo puede convertirse en un grupo lábil que se sustituye a su vez por un grupo ciano. Este grupo ciano puede convertirse a su vez ulteriormente en los heterociclos deseados. Por ejemplo, compuestos en los cuales un derivado de tetrazol está unido a través de un átomo de carbono del anillo tetrazólico se preparan convenientemente por construcción del resto tetrazol directamente sobre el precursor del anillo de pirrolidina. Esto puede conseguirse por ejemplo por condensación del grupo ciano así introducido seguida por reacción con un reactivo azida tal como azida de sodio. Pueden construirse también derivados de triazol directamente sobre el precursor de anillo nitrogenado por ejemplo por transformación del grupo hidroxilo del precursor de anillo nitrogenado en un grupo azida seguida por una reacción de cicloadición 3+2 de la azida obtenida con un derivado de alquino adecuado.

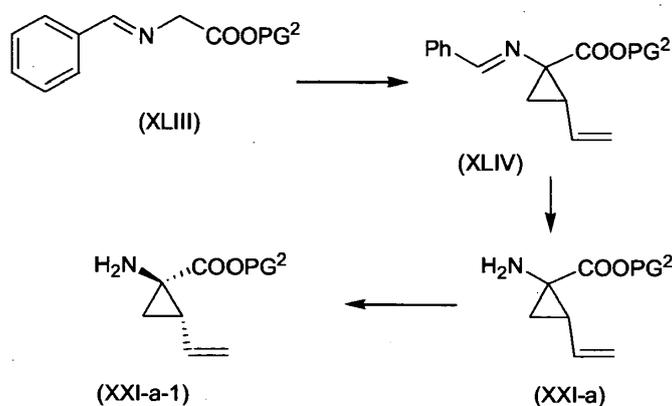
Derivados estructuralmente diversos para uso en las reacciones anteriores a fin de introducir un grupo R¹ pueden prepararse por reacción de compuestos de nitrilo disponibles comercialmente con azida de sodio. Los derivados de triazol se pueden preparar por reacción de un compuesto alquino y trimetilsilil-azida. Compuestos alquino útiles están disponibles comercialmente o se pueden preparar por ejemplo por la reacción de Sonogashira, es decir la reacción de un alquino primario, un haluro de arilo y trietilamina en presencia de PdCl₂(PPh)₃ y CuI como se describe por ejemplo en A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, Org. Lett., 2003, 5, 1841-1844. El sustituyente heterocíclico puede modificarse también cuando se une al bloque de construcción P2 antes o después del acoplamiento del bloque de construcción P2 a los otros bloques de construcción.

Alternativas adicionales para la preparación de compuestos en los cuales L es un enlace y R¹ es un heterociclo opcionalmente sustituido pueden encontrarse por ejemplo en WO2004/072243.

Síntesis de los bloques de construcción P1

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

El éster amino-vinil-ciclopropil-etílico (XXI-a) puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en WO00/09543 o como se ilustra en el esquema siguiente, en el cual PG² es un grupo protector de carboxilo como se ha especificado arriba:

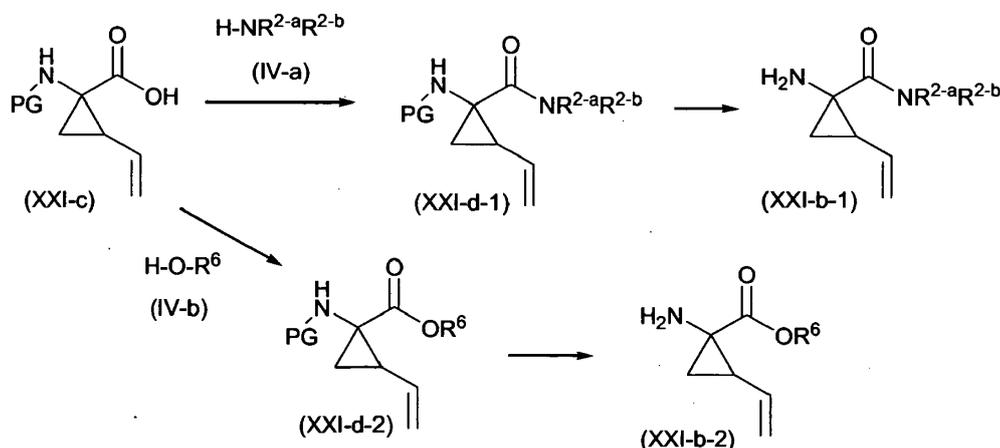


El tratamiento de la imina disponible comercialmente o fácilmente obtenible (XLIII) con 1,4-dihalobuteno en presencia de una base produce (XLIV) que, después de hidrólisis, proporciona el ciclopropil-aminoácido (XXI-a), que tiene el sustituyente alilo en posición *syn* respecto al grupo carboxilo. La resolución de la mezcla de enantiómeros (XXI-a) da como resultado (XXI-a-1). La resolución se realiza utilizando procedimientos conocidos en la técnica tales como separación enzimática; cristalización con un ácido quiral; o derivatización química; o por cromatografía quiral en

columna. Los compuestos intermedios (XXI-a) o (XXI-a-1) se pueden acoplar a los derivados de prolina apropiados como se ha descrito arriba.

La introducción de un grupo PG protector de N y eliminación de PG² da como resultado ciclopropil-aminoácidos (XXI-c) que se convierten en las amidas (XXI-b-1) o los ésteres (XXI-b-2) como se reseña en el esquema de reacción siguiente, en el cual R^{2-a}, R^{2-b} y PG son como se ha especificado arriba.

5



La reacción de (XXI-c) con la amina (IV-a) es un procedimiento de formación de amida. La reacción similar con (IV-b) es una reacción de formación de éster. Ambas pueden realizarse siguiendo los procedimientos arriba descritos. Esta reacción proporciona los compuestos intermedios (XXI-d-1) o (XXI-d-2) de los cuales se elimina el grupo protector de amino por métodos estándar como los arriba descritos. Esto da a su vez como resultado el compuesto intermedio deseado (XXI-b-1). Los materiales de partida (XXI-c) se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios (XXI-a) por introducción en primer lugar de un grupo PG protector de N y eliminación subsiguiente del grupo PG².

10

En particular, la reacción de (XXI-c) con (IV-a) se realiza por tratamiento del aminoácido con un reactivo de acoplamiento, por ejemplo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) o análogos en un disolvente como THF seguido por reacción con (IV-a) en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). Alternativamente, el aminoácido puede tratarse con (IV-a) en presencia de una base como diisopropil-etilamina seguida por tratamiento con un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (disponible comercialmente como PyBOP[®]) para efectuar la introducción del grupo sulfonamida.

15

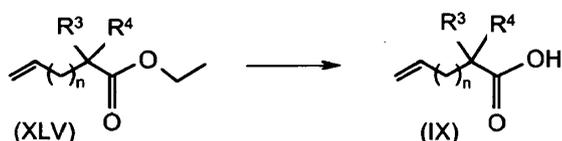
Los compuestos intermedios (XXI-b-1) o (XXI-b-2) pueden acoplarse a su vez a los derivados de prolina apropiados como se ha descrito arriba.

20

Síntesis de los bloques de construcción P3

Los bloques de construcción P3 están disponibles comercialmente o se pueden generar de acuerdo con metodologías conocidas por los expertos en la técnica. El esquema siguiente ilustra la preparación de bloques de construcción P3.

25



El éster (XLV) puede transformarse en el ácido (IX) correspondiente por hidrólisis en presencia de un ácido o una base, R³, R⁴ y n son como se define arriba.

El acoplamiento del bloque de construcción P3 apropiado al resto P2-P1 o al resto P2 solo puede realizarse por formación de un enlace amida como se ha explicado arriba (reacción de (XXIII) con (IX)).

30

El acoplamiento de un bloque de construcción P3 a un resto P1 solo (con o sin la cola P1') puede alcanzarse por una reacción de metátesis de olefinas como se describe anteriormente en esta memoria,

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir unos en otros siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la técnica,

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir 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 efectuarse generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tal como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico halosustituido, v.g. ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, 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.

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

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas 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 se pueden convertir en las formas de sal diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado, especialmente una base quiral. Dichas formas diastereoméricas de sal se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas 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 tal que la reacción transcurra estereoespecíficamente. De modo preferible, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto puede sintetizarse por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos pueden emplear ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En un aspecto adicional, la presente invención concierne 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, estabilizar o reducir la infección viral, y en particular la infección viral de 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 pueden citarse 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 mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para administración por vías oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas de unidad de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean 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 mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y análogos apropiados. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco tiempo antes de su utilización, en preparaciones de 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, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por inhalación oral o insuflación mediante métodos y formulaciones empleados en la técnica para administración por esta vía. Así, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar 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,

Así, 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. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inhalación de una solución en dosis nebulizadas o aerosolizadas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión forma de dosis unitaria, como se utiliza en esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitaria, 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 de dosis unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, pastillas, soluciones o suspensiones inyectables y análogos, y múltiples segregados de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) exhiben propiedades antivirales. Las infecciones virales y sus enfermedades asociadas que pueden tratarse utilizando 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 San Luis, la Encefalitis Japonesa, la Encefalitis del Valle de Murray, el virus del Nilo Occidental y el virus Kunjin. Enfermedades asociadas con HCV incluye fibrosis, inflamación y necrosis hepáticas progresivas conducentes a cirrosis, enfermedad hepática de fase final, y HCC, y para los otros flavivirus patógenos las enfermedades incluyen fiebre amarilla, fiebre del dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Cierta número de los compuestos de esta invención son activos además contra cepas mutadas de HCV. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención exhiben un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades 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 insuficientemente rápido y retención tisular.

La actividad antiviral *in vitro* contra HCV de los compuestos de fórmula (I) se testó en un sistema de replicones celulares de HCV basado en Lohmann et al, (1999) Science 285: 110-113, con las modificaciones posteriores descritas por Krieger et al, (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624 que se ilustra con mayor detalle en la sección de ejemplos. Este modelo, si bien no es un modelo completo de infección para HCV, está aceptado ampliamente como el modelo más robusto y eficiente de replicación autónoma del RNA de HCV disponible actualmente. Los compuestos que exhiben actividad 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 los compuestos que interfieren específicamente con las funciones de HCV y aquéllos que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicones de HCV, y como consecuencia causan una disminución en el RNA de HCV o concentración de enzimas formadoras asociadas. Se conocen ensayos en campo para la evaluación de la citotoxicidad celular basados por ejemplo en la actividad de enzimas mitocondriales que utilizan tintes rédox fluorógenos tales como resazurina. Adicionalmente, existen contrafiltros celulares para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad de genes informadores asociados, tales como luciferasa de luciérnaga. Tipos de células apropiados pueden equiparse por transfección estable con un gen informador de luciferasa cuya expresión depende de un promotor génico constitutivamente activo, y tales células pueden utilizarse como un contrafiltro para eliminar 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, aminas cuaternarias, complejos metálicos 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 consiguiente como medicamentos. Dicho uso como medicamento comprende la administración sistémica a individuos infectados por virus o a individuos propensos a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, en particular la infección de 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 de HCV.

Asimismo, la combinación de compuestos anti-HCV previamente conocidos, tales 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. La expresión "terapia de combinación" se refiere a un producto que contiene forzosa-
mente (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) opcionalmente otro compuesto anti-HCV, como una preparación combi-
nada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones de HCV, en particular en el
tratamiento de infecciones con 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 de HCV, y un agente inmunomodulador, un agente antiviral, y combinaciones de los mismos.

Inhibidores de la polimerasa de HCV incluyen, pero sin carácter limitante, M283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, HCV-371, HCV-086, HCV-796 y R-1479.

- 10 Inhibidores de las proteasas de HCV (inhibidores NS2-NS3 e inhibidores NS3-NS4A) incluyen, pero sin carácter limitante, los compuestos de WO02/18369 (véanse, v.g. página 973, 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 WO98/17679, WO00/056331 (Vertex); WO98/22496 (Roche); WO99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO2005/073216, WO2005/073195 (Medivir) y agentes estructuralmente similares.

- 15 Inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del HCV, con inclusión de Helicasa NS3; inhibidores de metaloproteasas; inhibidores de oligonucleótidos 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, RPI,13919 y análogas; inhibidores de entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y análogos; inhibidores de alfa-glucosidasa tales como celgosivir, UT-231B y análogos; KPE-02003002; y BIVN 401.

- Agentes inmunomoduladores incluyen, pero sin carácter limitante: compuestos de isoformas de interferón natural y recombinante, 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 derivatizados (pegilados) con polietilen-glicol, tales como PEG interferón- α -2a (Pegasys®), interferón PEG- α -2b (PG-Intron®), IFN- α -con1 pegilado y análogos; formaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón tales como el interferón-albuferona α fusionado con albúmina y análogas; 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 1, tales como SCV-07 y análogos; agonistas de los receptores de tipo PEAJE tales como CpG-10101 (Actilón), isatoribina y análogos; timosina α -1; ANA-245; ANA-246; dihidrocloruro de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; amplitigén; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y análogos; y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 y análogas.
- 25
- 30

- Otros agentes antivirales incluyen, pero sin carácter limitante, ribavirina, amantadina, viramidina, nitazoxanida; telbivudina; NOV-205; taribavirina; 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, WO97/40028, WO98/40381, WO00/56331, y ácido micofenólico y sus derivados, y que incluyen, pero sin carácter limitante, VX-950, merimepodib (VX-497), VX-148, y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores.
- 35

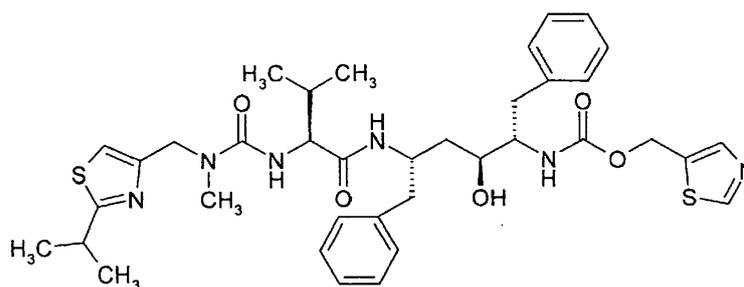
- Así, para combatir o tratar las infecciones de HCV, los compuestos de fórmula (I) pueden co-administrarse en combinación con, por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y/o ribavirina, así como tratamientos terapéuticos basados en anticuerpos direccionados contra epítopes de HCV, RNA de interferencia pequeño (Si RNA), ribozimas. DNazimas, RNA antisentido, antagonistas de molécula pequeña de, por ejemplo, la proteasa NS3, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B.
- 40

- De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos 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 dicha terapia de combinación preferiblemente un compuesto de fórmula (I) y otro compuesto inhibidor de HCV, v.g. IFN- α (pegilado) y/o ribavirina.
- 45

- En otro aspecto adicional se proporcionan combinaciones de un compuesto de fórmula (I) como se especifica en esta memoria y un compuesto anti-HIV. Los últimos son preferiblemente aquellos inhibidores de HIV que tienen un efecto positivo sobre el metabolismo de los fármacos y/o la farmacocinética que mejora la disponibilidad. Un ejemplo de un inhibidor de HIV de este tipo es ritonavir.
- 50

Como tal, la presente invención proporciona adicionalmente una 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.

- 55 El compuesto ritonavir, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y métodos para su preparación se describen en WO94/14436. Para formas preferidas de dosificación de ritonavir, véanse US6,037,157, y los documentos citados en dicho lugar: US5,464,801, US08/402,690, y WO95/07696 y WO95/09614. Ritonavir tiene la fórmula siguiente:



En una realización adicional, la combinación 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; y 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 del HCV de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización alternativa de la presente 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. Dicho uso como medicamento comprende la administración sistémica a individuos infectados con 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 infecciones o enfermedades asociadas 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 inhibidor de la proteasa de HCV, un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV, un agente inmunomodulador, un agente antiviral, y combinaciones de los mismos.

Las composiciones se pueden formular en formas de dosificación farmacéutica adecuadas, tales como las formas de dosificación arriba descritas. Cada uno de los ingredientes activos puede formularse por separado y las formulaciones pueden co-administrarse, o puede proporcionarse una formulación que contenga ambos ingredientes activos y se desea otros ingredientes activos adicionales.

Como se utiliza en esta memoria, el término "composición" tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, 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 tal 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 se formula por separado ritonavir 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 pues, los componentes individuales de la combinación de la presente invención pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el curso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales. Por consiguiente debe entenderse que la presente invención abarca la totalidad de dichos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administrar" debe interpretarse análogamente. En una realización preferida, las formas de dosificación separadas se administran de modo aproximadamente simultáneo.

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 del HCV de fórmula (I) con relación a la biodisponibilidad cuando dicho inhibidor de la proteasa NS3/4a del HCV de fórmula (I) se administra solo.

5 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 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 relación a dicha al menos una variable farmacocinética cuando el inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV (I) se administra solo.

10 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.

15 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como 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 practica en el cuerpo humano o animal.

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

20 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 a la cual la tasa de introducción del 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 de tiempo definido.

25 Las combinaciones de esta invención pueden administrarse a humanos en intervalos de dosificación específicos para cada componente comprendido en dichas formulaciones. 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 farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden tener niveles de dosificación del orden de 0,02 a 5,0 gramos por día.

30 Cuando el inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) y ritonavir se administran en combinación, la ratio en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir está comprendida convenientemente en el intervalo que va desde 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, por regla general desde aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, y más típicamente desde aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8.
35 También son útiles ratios en peso de los inhibidores de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir que fluctúan desde aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, o 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, en donde la ratio en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir está comprendida convenientemente en el intervalo que va desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, como valor típico desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, y más típicamente desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1. Son útiles también ratios en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV 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.
40
45

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utiliza en esta memoria, significa aquella cantidad de compuesto o componente o agente farmacéutico activo que suscita la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que es pretendida, a la luz de la presente invención, por un investigador, veterinario,
50 doctor en medicina u otro médico de clínica, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad que se está 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 suscita 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 la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de ritonavir que, cuando se administran juntos, proporcionan un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz,
55

En general se contempla que una cantidad diaria eficaz como antiviral podría ser desde 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente desde 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar

la dosis requerida como una, dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contengan 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria,

5 La dosificación y frecuencia exactas de administración depende del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y el estado físico 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 consiguiente sólo líneas orientativas.

10 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, preferiblemente por vía oral, en donde la cantidad de los compuestos de fórmula (I) por dosis es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 2500 mg, y la cantidad de ritonavir por dosis es desde 1 a aproximadamente 2500 mg. En otra realización, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son desde 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 desde aproximadamente 150 a aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula (I) y desde 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 desde 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 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.

30 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.

40 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 empaquetado que comprende una etiqueta que indica que la composición puede utilizarse para tratar una infección por el virus de la hepatitis C; en donde la composición comprende un compuesto de la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, o la combinación que se describe en esta memoria.

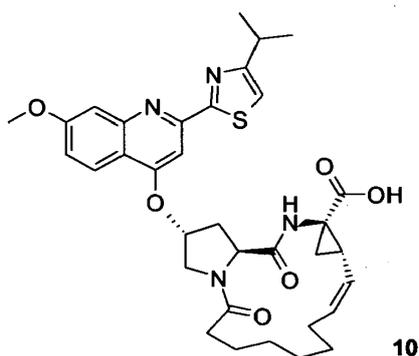
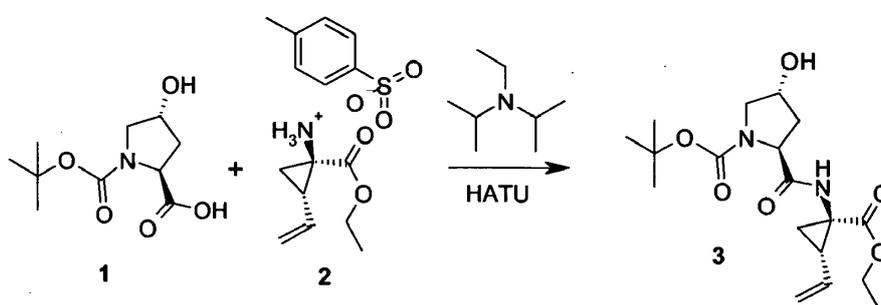
45 Otra realización de la presente invención concierne a un kit o envase que comprende un compuesto de la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, o una combinación de acuerdo con la invención que comprende un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable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

50 Los compuestos y combinaciones de la presente invención pueden utilizarse en ensayos diana-análito de alta capacidad tales como los utilizados para medir la eficacia de dicha combinación en el tratamiento del HCV.

Ejemplos

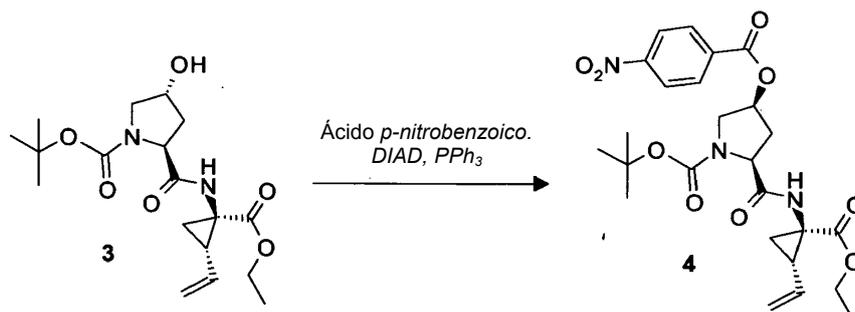
Los ejemplos siguientes tienen por objeto ilustrar la presente invención y no limitar la misma.

Ejemplo 1: Síntesis del ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico 10.

Paso A

5 A una solución agitada de Boc-hidroxirolina **1** (5 g, 22 mmoles) en DMF seca (200 ml) se añadieron tosilato del éster etílico del ácido 1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico **2** (8 g, 24 mmoles) y diisopropiletilamina (7 g, 54 mmoles). Esta solución se enfrió a 0°C y se añadió luego HATU (9 g, 24 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos bajo nitrógeno y luego a RT (temperatura ambiente) durante 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (gradiente de DCM a EtOAc) proporcionó 7,7 g (97%) del producto deseado **3**: $m/z = 369$ (M+H)⁺.

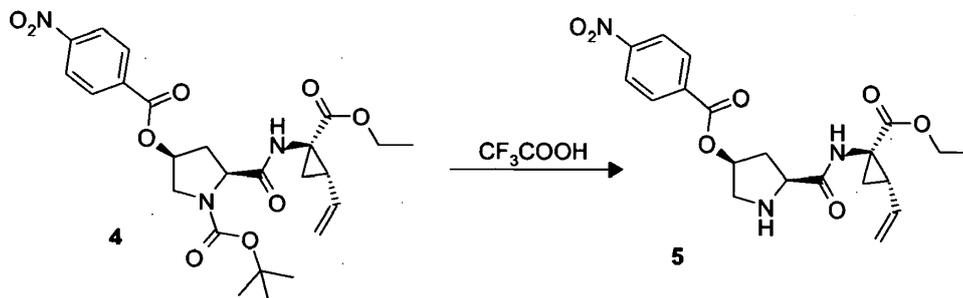
10

Paso B

15 A una solución del alcohol **3** (7,7 g, 20,9 mmoles), ácido para-nitrobenzoico (5,23 g, 31,3 mmoles) y trifetilfosfina (8,22 g, 31,3 mmoles) en THF seco (200 ml) se añadió gota a gota a -20°C bajo nitrógeno DIAD (6,34 g, 31,35 mmoles). Después de 1 hora a -20°C, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT. Después de 3 días, la mezcla de reacción se separó por filtración y el precipitado se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (gradiente de EtOAc (0 a 10%) en CH₂Cl₂) proporcionó 8,45 g (78%) del producto deseado **4** como un aceite incoloro: $m/z = 518$ (M+H)⁺.

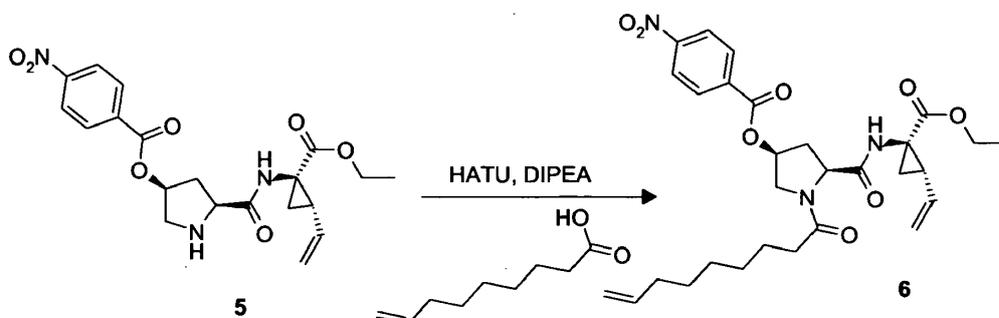
20

Paso C



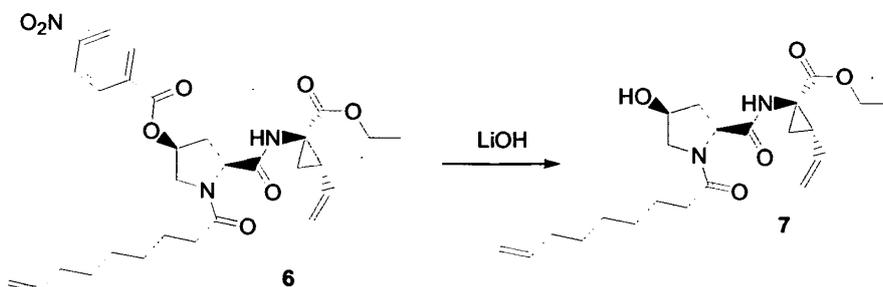
5 A una solución agitada del derivado de prolina **4** (1,25 g, 2,17 mmoles) protegido con Boc en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,48 g, 21,7 mmoles). Después de 30 min a RT, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre una solución saturada de NaHCO_3 y EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar 0,9 g del producto deseado **5** como un aceite incoloro: $m/z = 418$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso D



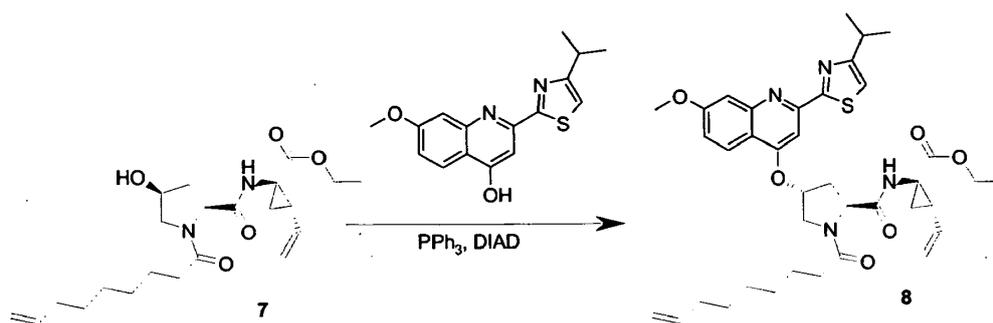
10 A una solución agitada del derivado de prolina **5** (734 mg, 1,76 mmoles) en DMF seca (20 ml) se añadieron ácido nonoico (330 mg, 2,11 mmoles) y diisopropiletilamina (455 mg, 3,52 mmoles). A continuación, se añadió HATU (802 mg, 2,11 mmoles) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a RT durante 4 horas, se diluyó después con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con una solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (gradiente de EtOAc (0 a 20%)
15 en DCM) proporcionó 950 mg (97%) del producto deseado **6**: $m/z = 556$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso E



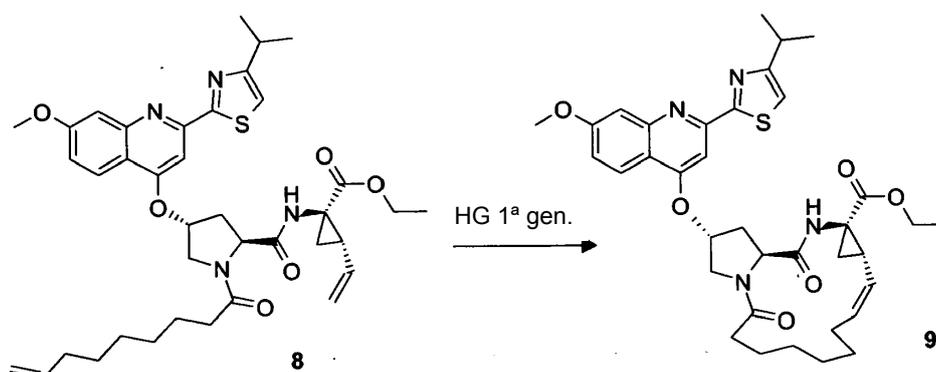
20 Se añadió una solución de hidróxido de litio (300 mg, 7,02 mmoles) en agua (10 ml) a 0°C a una solución agitada de **6** (1,95 g, 3,51 mmoles) en THF (30 ml). Después de 2 horas a 0°C, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N (pH = 6) y se extrajo con AcOEt, la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar 1,3 g (91%) del producto deseado **7** como un aceite incoloro: $m/z = 407$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso F



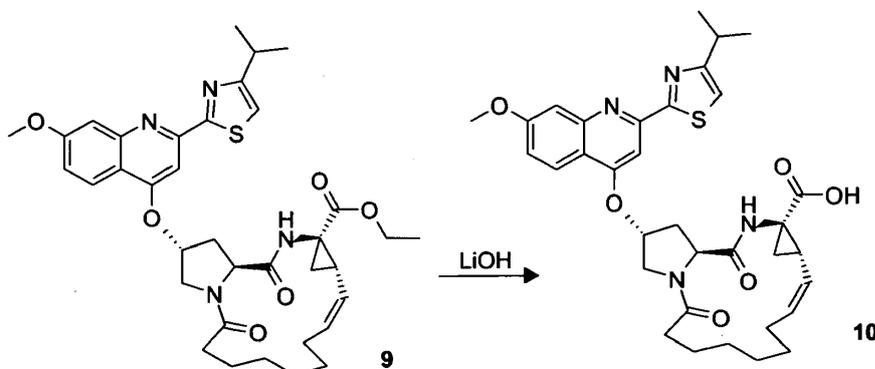
5 A una solución del alcohol **7** (0,5 g, 1,23 mmoles), 2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-ol (0,48 g, 1,6 mmoles) y trifenilfosfina (0,45 g, 1,72 mmoles) en THF seco (15 ml) se añadió gota a gota DIAD (0,37 g, 1,85 mmoles, 1,5 eq) a -20°C , bajo nitrógeno. Después de 1 h a -20°C , la mixtura de reacción se dejó calentar hasta RT. Después de 20 h, la mixtura se vertió en hielo/agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 80/20) proporcionó 535 mg (63%) del producto deseado **8** como una espuma amarilla: $m/z = 689$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso G



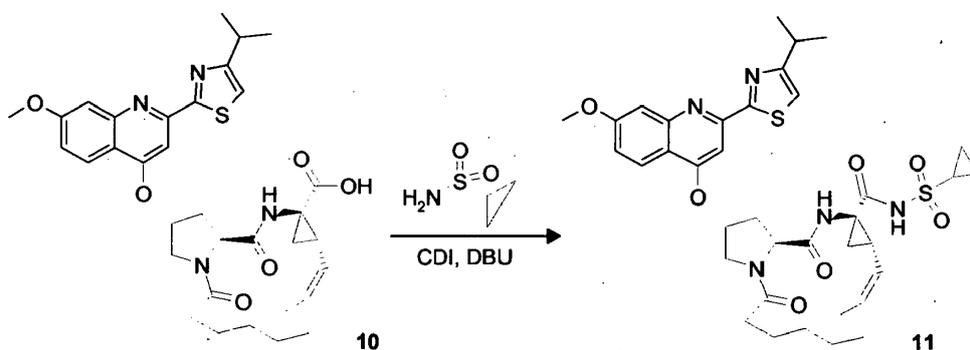
10 Una solución de **8** (540 mg, 0,78 mmoles) y catalizador Hoveyda-Grubbs de primera generación (45 mg, 0,07 mmoles) en CH_2Cl_2 (540 ml) se agitó bajo nitrógeno a 70°C durante 19 h. La mixtura de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía flash (gradiente de AcOEt (0 a 20%) en CH_2Cl_2) para proporcionar 390 mg (76%) del macrociclo deseado **9**: $m/z = 661$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Paso H



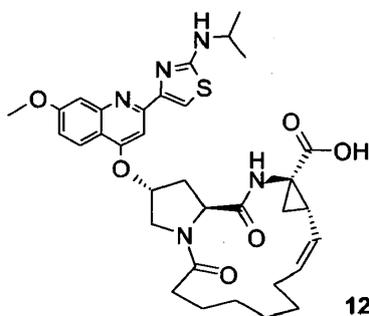
20 Una solución de hidróxido de litio (1 g, 23,6 mmoles) en agua (15 ml) se añadió a una solución agitada del éster **9** (390 mg, 0,59 mmoles) en THF (30 ml) y MeOH (20 ml). Después de 16 h a la temperatura ambiente, la mixtura de reacción se apagó con NH_4Cl sat., se concentró a presión reducida, se acidificó a pH 3 con HCl 1N y se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar 325 mg (84%) de ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxil]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]-nonadec-7-eno-4-carboxílico **10** como un aceite que cristalizó lentamente. El producto se recrystalizó en éter: $m/z = 633$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 2: Síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida 11.



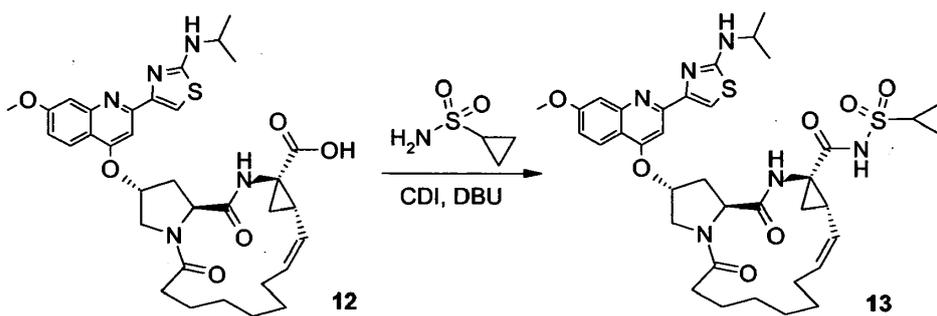
Una solución del ácido carboxílico **10** (100 mg, 0,158 mmoles) y carbonildiimidazol (38 mg, 0,237 mmoles) en THF seco (8 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. Opcionalmente, puede aislarse el derivado de azalactona, si se desea. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (29 mg, 0,237 mmoles) y DBU (36 mg, 0,237 mmoles). Esta solución se calentó a 50°C durante 5 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, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar 180 mg de un aceite incoloro. La purificación por cromatografía flash (gradiente de EtOAc (0 a 20%) en DCM) proporcionó 90 mg (74%) del producto del título **11** como un polvo blanco: *m/z* = 736 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃): 0,9-1,6 (m, 18H), 1,80-1,96 (m, 3H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,37 (t, 1H, *J* = 12 Hz), 2,45-2,72 (m, 4H), 2,88-2,95 (m, 1H), 3,20 (q, 1H, *J* = 6 Hz), 3,96 (s, 3H), 4,0 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 4,11 (dd, 1H, *J* = 3,8 Hz, 11 Hz), 4,6 (t, 1H, *J* = 8Hz), 5,0 (t, 1H, *J* = 10 Hz), 5,52 (s ancho, 1H), 5,73 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 18 Hz), 6,68 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, *J* = 2,5 Hz, 9 Hz), 7,38 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 10,23 (s, 1H).

Ejemplo 3: Síntesis del ácido 18-[2-[2-(isopropilamino)tiazol-4-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **12**



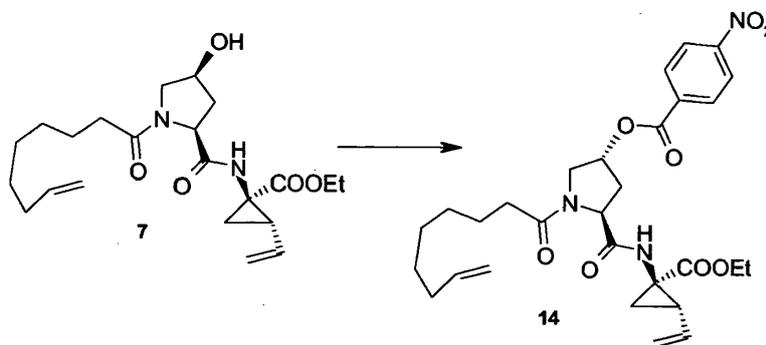
El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-2-[2-(isopropilamino)tiazol-4-il]-7-metoxiquinolina y compuesto intermedio **7** siguiendo el procedimiento (Pasos F-H) consignado para el ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **10**: *m/z* = 648 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃): 1,01-1,41 (m, 12H), 1,81-1,95 (m, 3H), 2,11-2,30 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,27 (m, 1H), 4,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,52-5,70 (m, 3H), 7,10 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,32 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 9,5 (s, 1H).

Ejemplo 4: Síntesis de *N*-[[18-[2-[2-(isopropilamino)tiazol-4-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **13**

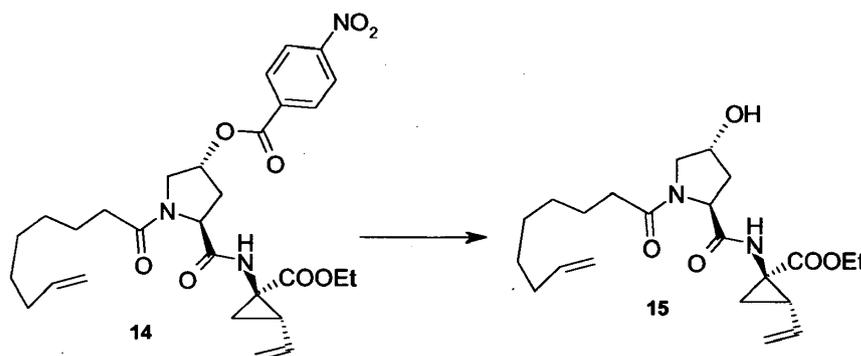


Una solución de ácido 18-[2-[2-(isopropilamino)tiazol-4-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (12,54 mg, 0,083 mmoles) y carbonildiimidazol (20 mg, 0,125 mmoles, 1,5 eq) en THF seco (4 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. Opcionalmente, puede aislarse el derivado de azalactona si se desea. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (15 mg, 0,125 mmoles) y DBU (19 mg, 0,125 mmoles). Esta solución se calentó a 50°C durante 16 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, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía flash (gradiente de EtOAc (0 a 50%) en DCM) proporcionó 45 mg (72%) del producto del título que se recristalizó en agua para dar 12 mg del producto deseado como un polvo ligeramente amarillo, *m/z* = 751 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃): 0,8-1,9 (m, 21 H), 2,17 (m, 1H), 2,28-2,56 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 2,86, (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,87 (m, 4H), 4,10 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,94 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,43 (m, 2H), 5,64 (m, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 6,98 (dd, *J* = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H).

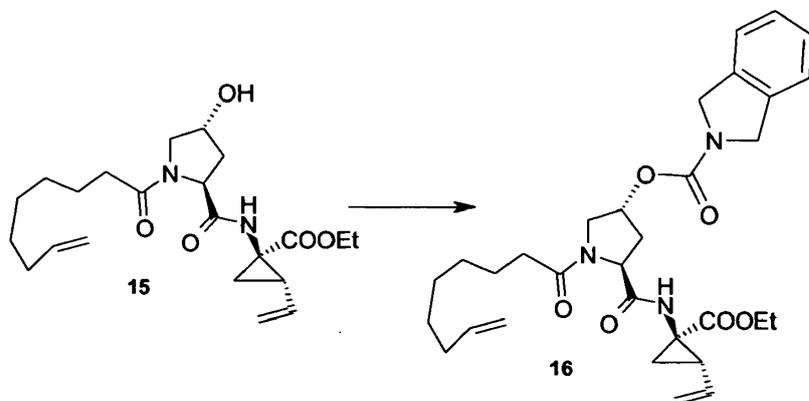
Ejemplo 5: Síntesis del ácido 18-[1,3-dihidroisindol-2-ilcarboniloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico 18.



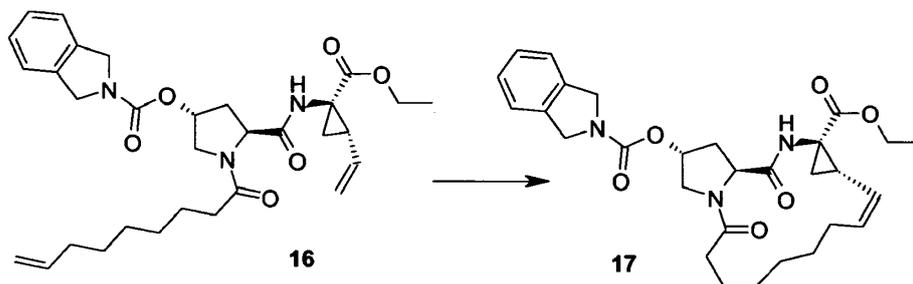
A una solución del alcohol **7** (300 mg, 0,738 mmoles), ácido para-nitrobenzoico (123 mg, 1 eq) y trifetilfosfina (194 mg, 1 eq) en THF seco (10 ml) se añadió gota a gota a -20°C bajo nitrógeno DIAD (149 mg, 1 eq). Después de 1 h a -20°C la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (gradiente de EtOAc 0 a 10% en CH₂Cl₂) proporcionó 200 mg (50%) del producto deseado como un aceite incoloro, *m/z* = 556 (M+H)⁺.



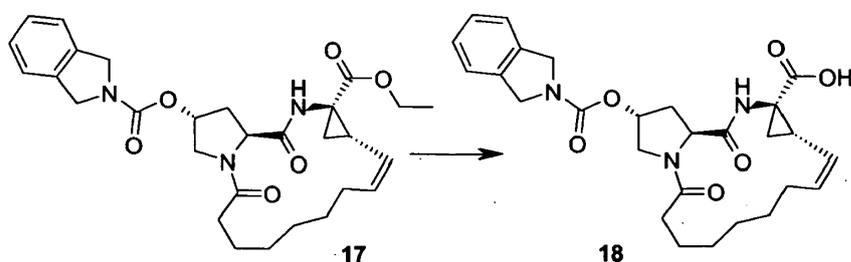
Al éster para-nitrobenzoico **14** (200 mg, 0,23 mmoles) disuelto en THF (3 ml) y enfriado a 0°C se añadió LiOH monohidratado (30 mg, 2 eq) disuelto en agua (1 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, se acidificó luego con una solución diluida de HCl (pH 6) y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se extrajo con una solución saturada de NaHCO₃, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite incoloro obtenido se secó a alto vacío para dar 140 mg (98%) del producto deseado como un sólido blanco, $m/z = 407$ (M+H)⁺.



El alcohol **15** (140 mg, 0,344 mmoles) y CDI (56 mg, 1 eq) se mezclaron en DCM (3 ml) y se agitaron a RT. Después de 16 h, se añadió la amina (45 mg, 2,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a RT hasta reacción completa como se indicó por LC-MS. La RM (mezcla de reacción) se extrajo luego con HCl 1N en agua, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en DCM 0 a 20%) proporcionó 50 mg del producto deseado, $m/z = 552$ (M+H)⁺.

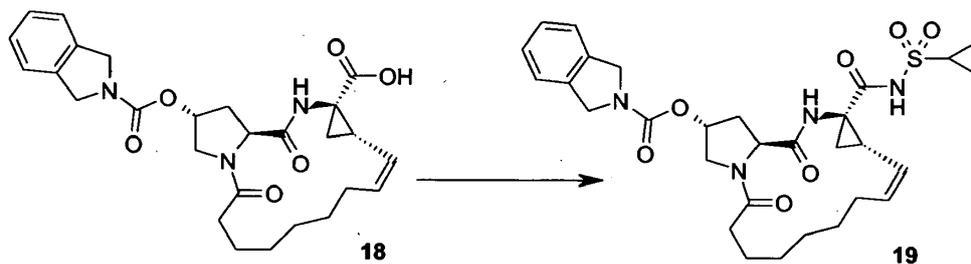


Al dieno **16** (50 mg, 0,091 mmoles) disuelto en dicloroetano (9 ml - 0,01M) y bajo N₂, se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de segunda generación (2,8 mg, 0,05 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80°C con un septo bajo N₂ durante una noche. Después de 15 h, la RM se concentró y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc 0 a 20% en DCM) para dar 30 mg (63%) del producto deseado **17** como un aceite incoloro, $m/z = 524$ (M+H)⁺.



Se añadió una solución de LiOH monohidratado **17** (98 mg, 2,292 mmoles) en agua (1 ml) a una solución de éster etílico (30 mg, 0,057 mmoles) en MeOH/THF (1/1). La RM se agitó a RT durante 20 h. Se acidificó luego con HCl diluido hasta pH 4-5 y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 30 mg del producto deseado **18** como un sólido incoloro, $m/z = 496$ (M+H)⁺.

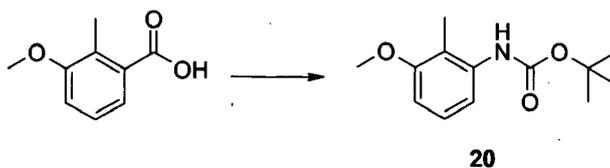
Ejemplo 6: Síntesis de *N*-[18-[1,3-dihidroisoindol-2-ilcarboniloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida **19**.



La mezcla de ácido carboxílico **18** (30 mg, 0,06 mmoles) y CDI (20 mg, 2 eq) en THF seco (3 ml) se agitó a reflujo durante 2h30m bajo nitrógeno, Opcionalmente, puede aislarse el derivado de azalactona si se desea. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (15 mg, 2 eq) y DBU (18 mg, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 50°C hasta que terminó la reacción como se indicó por LC-MS. Se concentró luego la RM, se redisolvió en DCM y se extrajo con HCl 1N y a continuación con salmuera, se secó y se concentró. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice proporcionó el producto deseado **19**, $m/z = 599 (M+H)^+$.

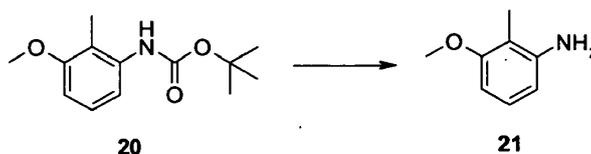
Ejemplo 7: Síntesis del ácido 18-[2-(tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **25**.

Paso A:



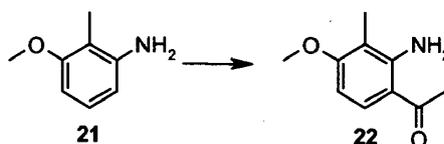
Se añadió trietilamina (42,4 ml, 302 mmoles) a una suspensión de ácido 3-metoxi-2-metilbenzoico (45,6 g, 274 mmoles) en tolueno seco (800 ml). Se obtuvo una solución clara. A continuación, se añadió lentamente difenilfosforilazida (dppa) (65,4 ml, 302 mmoles) en tolueno (100 ml). Después de 1 hora a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó sucesivamente a 50°C durante 0,5 horas, a 70°C durante 0,5 horas y finalmente a 100°C durante 1 hora. Se añadió a esta solución *t*-BuOH (30,5 g, 411 mmoles) en tolueno (40 ml) a 100°C y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 7 horas. 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 (Na₂SO₄), y se evaporó para dar 67 g del producto diana **20**: $m/z = 237 (M^+)$.

Paso B



Se añadió TFA (40,7 ml, 548 mmoles) a una solución de *N*-*tert*-butiloxycarbonil)-3-metoxi-2-metilaniлина (**33**), en diclorometano (500 ml). Después de 2 horas a la temperatura ambiente, se añadió TFA (40,7 ml, 548 mmoles) y la mezcla 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 separó por filtración y se lavó con diisopropiléter (100 ml) para dar 56,3 g del producto del título **21** como una sal de TFA: $m/z = 138 (M+H)^+$. La sal de TFA se transformó en la anilina libre por tratamiento con NaHCO₃.

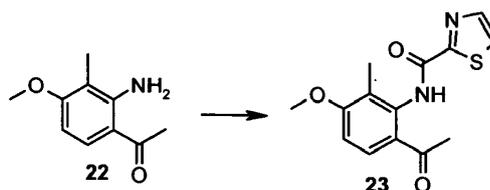
Paso C



Se añadió gota a gota una solución de BCl₃ (1,0 M en CH₂Cl₂, 194 ml) mediante una cánula durante 20 min, bajo presión de argón, a 0°C a una solución de 3-metoxi-2-metilaniлина (**21**, 2,54 g, 185 mmoles) en xileno (300 ml). Se mantuvo la temperatura entre 0°C y 10°C hasta que se completó la adición. Después de 30 minutos adicionales a

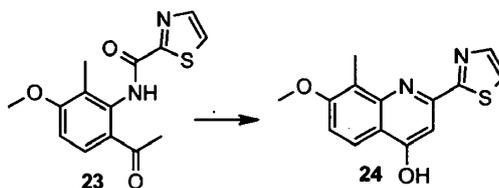
0°C, se añadió gota a gota acetonitrilo (12,6 ml, 241 mmoles) bajo argón a 0°C. Después de 30 min a 0°C, la suspensión resultante se transfirió a un embudo de goteo, y se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml). Esta mezcla se añadió a 0°C bajo argón durante 20 min a una suspensión de AlCl₃ (25,9 g, 194 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml). La solución anaranjada resultante se calentó en un baño de aceite a 70°C en corriente de nitrógeno durante 12 h. Se enfrió luego la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, y se añadieron agua enfriada con hielo y CH₂Cl₂. Esta mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, y se enfrió luego a la temperatura ambiente. Después de 12 h, se ajustó el pH a 0°C hasta 3 con NaOH 6N. La solución se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó sucesivamente con agua, NaOH 1M, y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró a la temperatura ambiente en éter diisopropílico (50 ml) durante 0,5 h. A continuación, se enfrió la suspensión a 0°C, se filtró, se lavó con una pequeña porción de éter diisopropílico y se secó a alto vacío para dar 15,4 g (46%) del producto deseado **22**: *m/z* = 180 (M+H)⁺.

Paso D



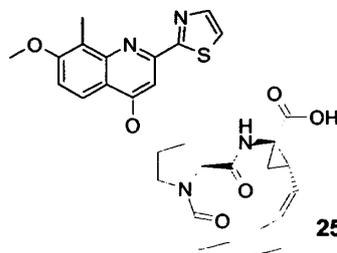
Se añadieron EDCI (257 mg, 1,34 mmoles) y HOAt (152 mg, 1,12 mmoles) a una solución agitada de **22** (200 mg, 1,12 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) y DMF seca (1 ml). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. Se repartió luego la mezcla de reacción entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ 1M. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NH₄Cl 1M 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 **23**: *m/z* = 291 (M+H)⁺.

Paso E. Síntesis de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolina (24)



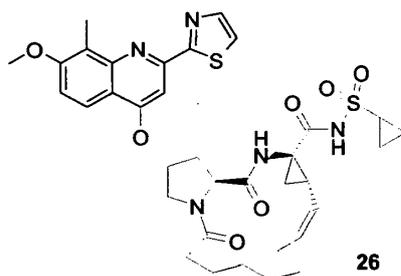
Se añadió *t*BuOK (50 mg, 0,448 mmoles) a una suspensión de acetofenona **23** (62 mg, 0,213 mmoles) en *t*BuOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante una noche, y se enfrió luego a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se acidificó con KHSO₄, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 43 mg (74%) del producto diana **24** como un polvo blanco: *m/z* = 273 (M+H)⁺.

Paso F. Síntesis del ácido 18-[2-(tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **25**.



El compuesto del título se preparó a partir de quinolina **24** y el compuesto intermedio **7** siguiendo el procedimiento (Pasos F-H) consignado para ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **10**: *m/z* = 605 (M+H)⁺.

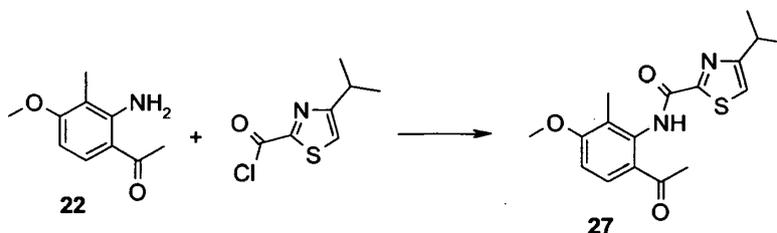
Ejemplo 8: Síntesis de N-[18-[2-(tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (26)



5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 18-[2-(tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **25** siguiendo el procedimiento consignado para la síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo-[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 708$ (M+H)⁺.

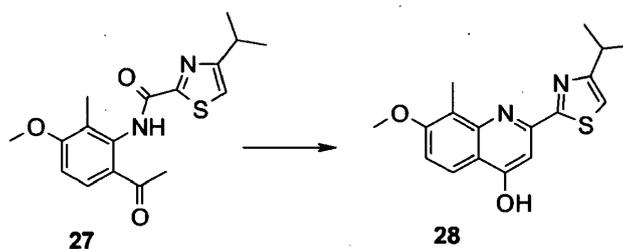
Ejemplo 9: Síntesis del ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**29**)

Paso A



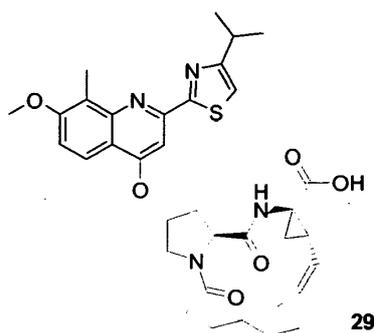
10 Una solución de (2-amino-4-metoxi-3-metilfenil)(metil)cetona (**22**, 18,6 g, 104 mmoles) en dioxano (50 ml) se añadió bajo nitrógeno a una suspensión de cloruro de 4-isopropiltiazol-2-carbonilo en dioxano (250 ml). Después de 2 h a la temperatura ambiente, la mixtura de reacción se concentró a sequedad. A continuación, se repartió el residuo entre una solución acuosa de NaHCO₃ y AcOEt, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄), 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 **27**: $m/z = 333$ (M+H)⁺.

Paso B



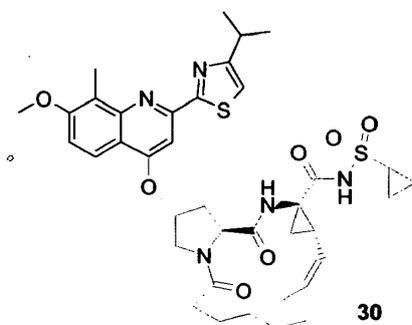
20 Se añadió *tert*-butóxido de potasio (21,8 g, 195 mmoles) a una suspensión de 2'-[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-4'-metoxi-3'-metilacetofenona (**27**, 30,8 g, 92,7 mmoles) en *tert*-butanol. La mixtura de reacción resultante se calentó a 100°C durante una noche. A continuación, la mixtura 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 Et₂O para dar un polvo (fracción A). Las aguas madres se concentraron a vacío, se trituraron en éter, se filtraron, 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, se trituró el sólido en diisopropiléter, se separó por filtración y se secó para dar 26 g (88%) del producto del título **28** como un sólido pardusco: $m/z = 315$ (M+H)⁺.

Paso C: Síntesis del ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**29**)



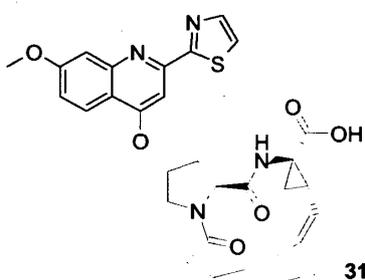
Se preparó el compuesto del título a partir de quinolina **28** y el compuesto intermedio **7** siguiendo el procedimiento (Pasos F-H) consignado para el ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **10**: $m/z = 647$ (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 10: Síntesis de *N*-[18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**30**)



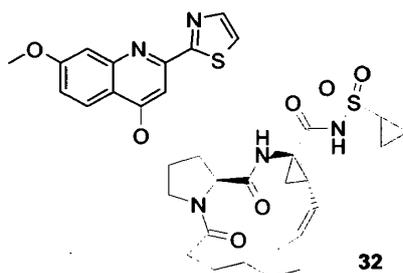
- 10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**29**) siguiendo el procedimiento consignado para la síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 750$ (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃): 0,90-1,00 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 4H), 1,4 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,4-1,6 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,15-3,5 (m, 7H), 3,95 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,1 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,6 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 5,0 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 5,5 (t, $J = 3,14$ Hz, 1H), 5,7-5,8 (dd, $J = 18,2$ y $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,2 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 10,5 (br s, 1H).
- 15

Ejemplo 11: Síntesis del ácido 18-[7-metoxi-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**31**)



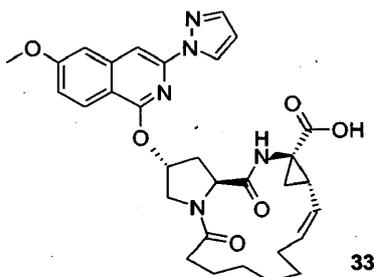
- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-7-metoxi-2-(tiazol-2-il)quinolina y el compuesto intermedio **7** siguiendo el procedimiento (Pasos F-H) consignado para el ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **10**: $m/z = 591$ (M+H)⁺.

Ejemplo 12: Síntesis de *N*-[18-[7-metoxi-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (**32**)



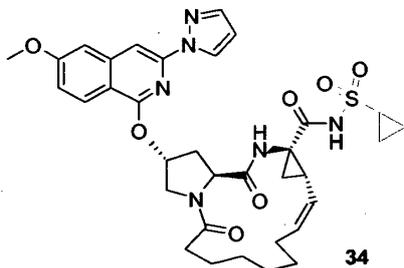
El compuesto del título se preparó a partir de 18-[7-metoxi-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**31**) siguiendo el procedimiento consignado para la síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 694$ (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃): 0,90-1,5 (m, 9H), 1,6-1,8 (m, 8H), 2,1-2,4 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 1H), 2,9-3 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 4,12 (dd, $J = 11,6$ Hz, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,1 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 5,48 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,7 (dd, $J = 18,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7 (br s, 1H), 7,15 (dd, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,4 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,5 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,9 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,9 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 10,3 (br s, 1H).

Ejemplo 13: Síntesis del ácido 18-[6-metoxi-3-(pirazol-1-il)isoquinolin-1-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**33**).



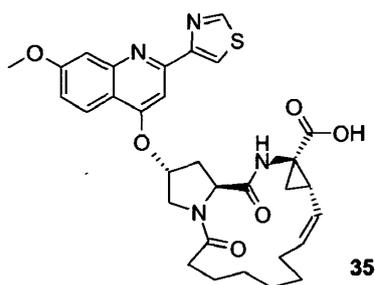
El compuesto del título se preparó a partir de 1-hidroxi-6-metoxi-3-(pirazol-1-il)isoquinolina y compuesto intermedio **7** siguiendo el procedimiento (Pasos F-H) consignado para el ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **10**: $m/z = 574$ (M+H)⁺.

Ejemplo 14: Síntesis de *N*-[18-[6-metoxi-3-(pirazol-1-il)isoquinolin-1-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (**34**).



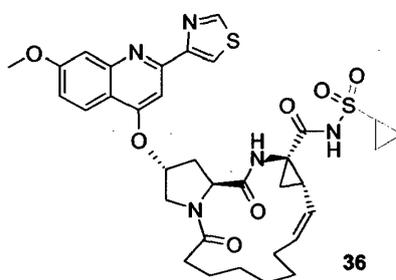
El compuesto del título se preparó a partir del ácido 18-[6-metoxi-3-(pirazol-1-il)isoquinolin-1-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**33**) siguiendo el procedimiento consignado para la síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 677$ (M+H)⁺.

Ejemplo 15: Síntesis de 18-[7-metoxi-2-(tiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**35**).



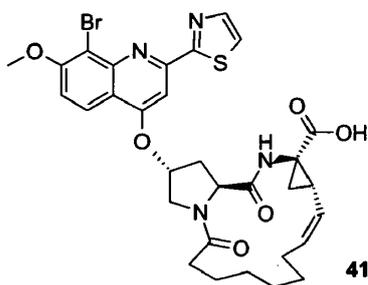
El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-7-metoxi-2-(tiazol-4-il)quinolina y compuesto intermedio **7** siguiendo el procedimiento (Pasos F-H) consignado para el ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **10**: $m/z = 591 (M+H)^+$.

- 5 Ejemplo 16: Síntesis de *N*-[18-[7-metoxi-2-(tiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (**36**).

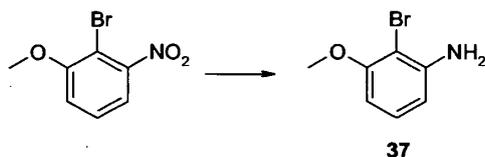


- 10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 18-[7-metoxi-2-(tiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**35**) siguiendo el procedimiento consignado para la síntesis de
 15 *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 694 (M+H)^+$, ¹H NMR (CDCl₃): 0,80-1,55 (m, 13H), 1,80-1,98 (m, 3H), 2,19-2,28 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,47-2,62 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,97 (9s, 3H), 4,02 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 11,4$ Hz, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,49 (br s, 1H), 5,70-5,77 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,2 (br s, 1H).

Ejemplo 17: Síntesis del ácido 18-[8-bromo-7-metoxi-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**41**)



Paso A

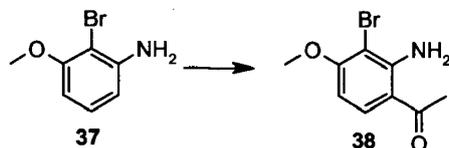


20

Una solución de 2-bromo-1-metoxi-3-nitrobenzene (500 mg, 2,16 mmoles) en CH₃OH (5 ml) y THF (5 ml) se añadió a una solución de NH₄Cl (572 mg, 10,7 mmoles) en agua (5 ml). A continuación, se añadió hierro (malla 325, 601 mg, 10,7 mmoles) y la mixtura resultante se calentó a 70°C bajo nitrógeno. Después de 2,5 h, la mixtura de reacción

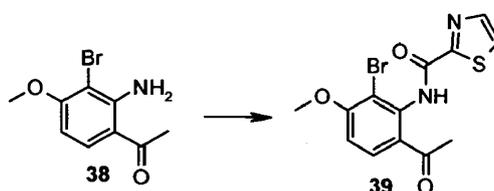
se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró sobre diatomita, se diluyó con AcOEt, y se lavó sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃ en agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se trituró en CH₂Cl₂, y se filtró luego para dar 390 mg (89%) del producto diana **37** como un sólido beige.

Paso B



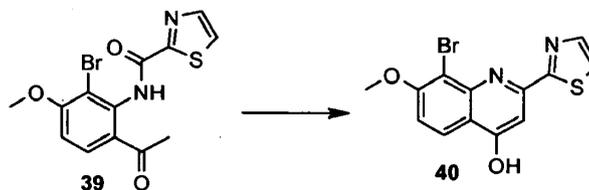
- 5 El compuesto intermedio **38** se preparó a partir de 2-bromo-*m*-anisidina (**37**) siguiendo el procedimiento consignado para la síntesis del compuesto intermedio **22**.

Paso C



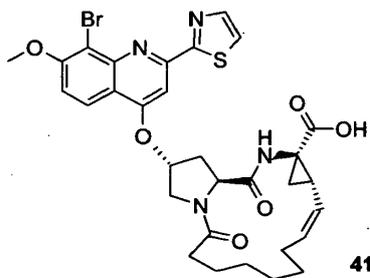
- 10 El compuesto intermedio **38** (11,2 g, 45,9 mmoles) se añadió bajo nitrógeno a una suspensión de cloruro tiazol-2-carboxílico, HCl (1,5 eq, 68,8 mmoles) en dioxano seco (500 ml). Después de 12 h a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A continuación, se añadió éter (200 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. El precipitado se separó por filtración y se lavó con éter para dar una fracción sólida A. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre AcOEt y NaHCO₃ 1 N, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (heptano/AcOEt, 1:1) proporcionó 9,8 g (60%) del producto diana **39** como un polvo amarillo: *m/z* = 355, 357.

Paso D. Síntesis de 8-bromo-4-hidroxi-7-metoxi-(2-tiazol-2-il)quinolina (**40**)



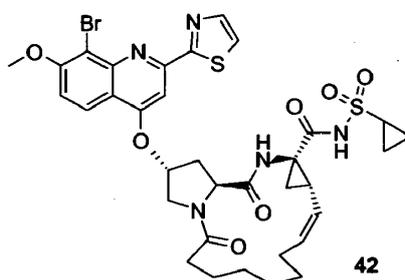
- 20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio **39** siguiendo el procedimiento consignado para la síntesis de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolina (**24**): *m/z* = 337, 339.

Paso E. Síntesis del ácido 18-[8-bromo-7-metoxi-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**41**)



- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 8-bromo-4-hidroxi-7-metoxi-2-(tiazol-2-il)quinolina (**40**) y compuesto intermedio **7** siguiendo el procedimiento (Pasos F-H) consignado para ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **10**: *m/z* = 670 (M+H)⁺.

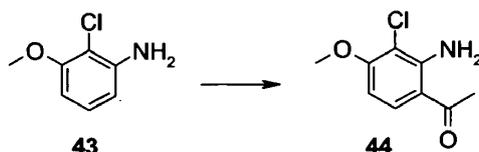
Ejemplo 18: Síntesis de *N*-[18-[8-bromo-2-(tiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**42**)



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 18-[8-bromo-7-metoxi-2-(tiazol-2-il)-quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**41**) siguiendo el procedimiento consignado para la síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 773$ (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃): 0,90-0,98 (m, 1H), 1,05-2,0 (m, 2H), 1,27-1,58 (m, 9H), 1,80-1,97 (m, 3H), 2,18-2,24 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 1H), 2,48-2,62 (m, 2H), 2,69-2,73 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,12 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,47-5,60 (m, 1H), 5,70-5,77 (m, 1H), 6,69 (br s, 1H), 7,24 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H).

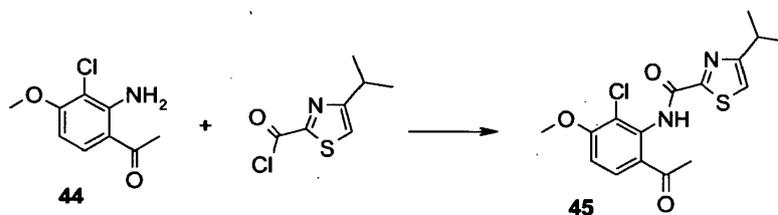
Ejemplo 19: Síntesis del ácido 18-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-14,14-dimetil-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**49**).

Paso A: Síntesis de (2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)(metil)cetona (**44**):



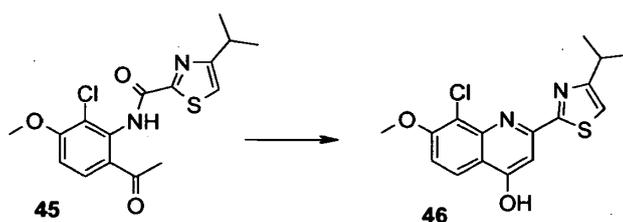
Una solución de BCl₃ (1,0 M, 138 ml, 138 mmoles) en CH₂Cl₂ se añadió lentamente bajo nitrógeno a una solución de 2-cloro-3-metoxianilina **43** (20,6 g, 131 mmoles) en xileno (225 ml). La temperatura se monitorizó durante la adición y se mantuvo por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 0,5 h. A continuación, se añadió acetonitrilo seco (9,0 ml, 170 mmoles) a 5°C. Después de 0,5 h 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 5°C, la mezcla de reacción se calentó a 70°C en corriente de nitrógeno. Después de evaporación de CH₂Cl₂, la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 65°C. Después de 12 h 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 6 N (25 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se filtró, y el filtro se lavó con CH₂Cl₂. La capa orgánica se decantó, y se lavó sucesivamente con agua, NaOH 1M, y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se trituró en diisopropiléter a 0°C, se filtró y se lavó con diisopropiléter para dar 19,0 g (73%) del producto del título **44** 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 (**45**)



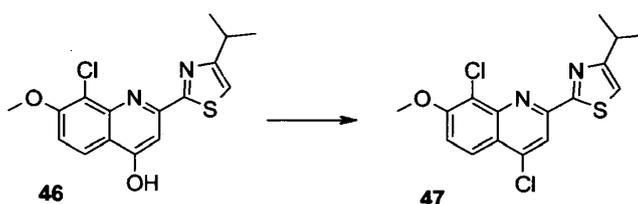
El producto del título **45** se preparó (79%) a partir de (2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)-(metil)cetona (**44**) siguiendo el procedimiento consignado para el compuesto intermedio **39**: $m/z = 353$ (M+H)⁺.

Paso C. Síntesis de 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolona (**46**).



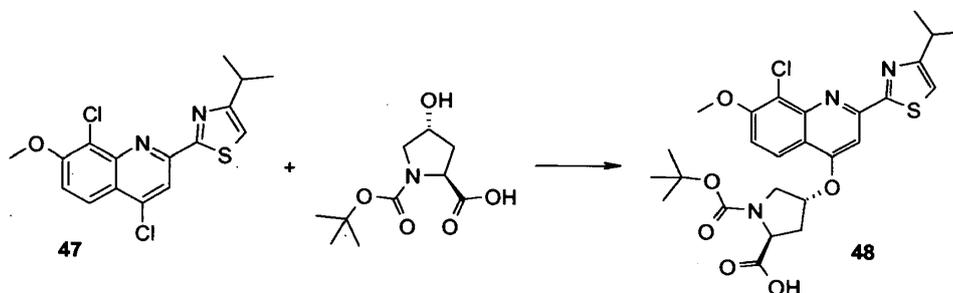
El producto del título **46** se preparó (58%) a partir de 2'-[[[(4-isopropiltiazol-2-il)(oxo)-metil]amino]-3'-cloro-4'-metoxiacetofenona (**45**) siguiendo el procedimiento consignado para 4-hidroxi-7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolina (**24**): $m/z = 335$ (M+H)⁺.

5 Paso D. Síntesis de 4,8-dicloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**47**)



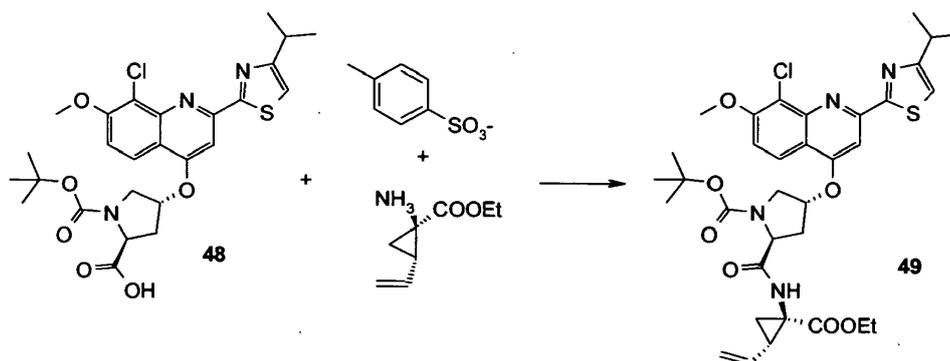
Una solución de 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**46**, 2,0 g, 5,973 mmoles) en POCl₃ (100 ml) se calentó a 85°C durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), se ajustó el 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 **47** como un sólido amarillo: $m/z = 353$ (M+H)⁺.

Paso E. Síntesis del éster 1-*terc*-butílico del ácido 4-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (**48**)



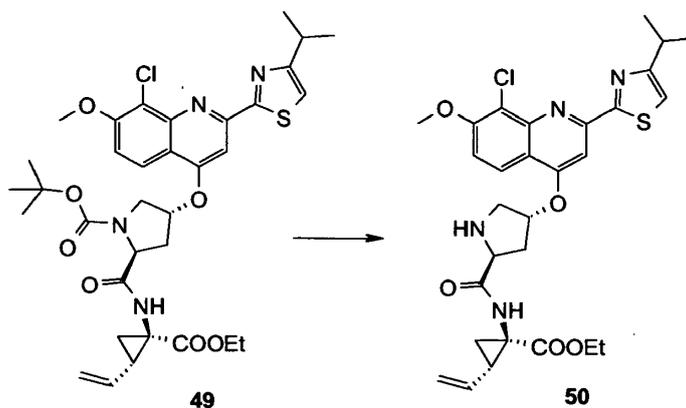
Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 679 mg, 17,0 mmoles) bajo nitrógeno a una solución de Boc-*trans*-hidroxi-L-prolina (2,0 g, 5,66 mmoles) en DMF seca (50 ml). Después de 30 min a la temperatura ambiente, se añadió una solución de 4,8-dicloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**47**, 1,38 g, 5,94 mmoles) en DMF seca (5 ml). Después de 12 h a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extinguió con HCl diluido hasta pH 2, se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3,2 g de producto bruto. La purificación por cromatografía flash (gradiente EtOAc/DCM, 0:100 a 50:50) proporcionó 2,35 g (75%) del producto del título **48**: $m/z = 549$ (M+H)⁺.

Paso F. Síntesis del éster *terc*-butílico del ácido 4-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-2-(1-etoxicarbonil-3-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxílico (**49**)



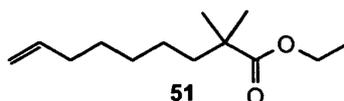
5 A una solución agitada de éster 1-*tert*-butilico del ácido 4-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (**48**, 3,4 g, 6,20 mmoles) en DMF seca (50 ml) se añadieron tosilato del éster etílico del ácido (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (2,23 g, 6,82 mmoles) y diisopropiletilamina (2,70 ml, 17,1 mmoles). A continuación, se añadió HATU (2,59 g, 6,82 mmoles) a 0°C bajo nitrógeno. Después de 30 min a 0°C, la mixtura de reacción se dejó calentar sucesivamente hasta la temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó luego con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (gradiente EtOAc/CH₂Cl₂, 0:1 a 2:8) proporcionó 3,0 g (70%) del producto del título **49**: $m/z = 685$ (M+H)⁺.

10 Paso G. Síntesis del éster etílico del ácido 1-[[4-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]pirrolidina-2-carbonil]amino]-2-vinilciclopropanocarboxílico (**50**).



15 A una solución agitada de éster *tert*-butilico del ácido 4-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxílico (**49**, 0,7 g, 1,02 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml). Después de 2 h a la temperatura ambiente, la mixtura de reacción se concentró y el residuo se repartió entre una solución saturada de NaHCO₃ y DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 580 mg (97%) del producto del título (**50**) como un aceite incoloro: $m/z = 585$ (M+H)⁺.

Paso H. Síntesis del éster etílico del ácido 2,2-dimetilnon-8-enoico (**51**).



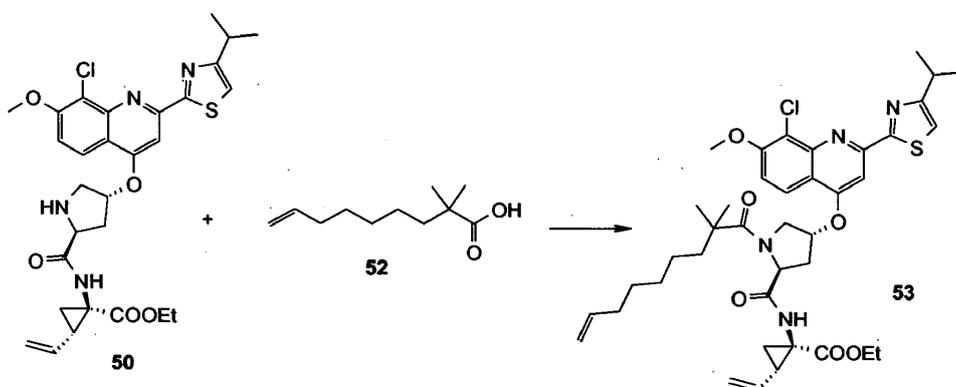
20 Una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (3,79 ml, 9,48 mmoles) se añadió a -78°C bajo nitrógeno a una solución de diisopropilamina (1,33 ml, 9,46 mmoles) en THF seco (10 ml). Después de 15 min, se añadió lentamente una solución de isobutirato de etilo (1,0 g, 8,61 mmoles) en THF seco (5,0 ml). Después de 30 min a -78°C, se añadió gota a gota una solución de 7-bromohept-1-eno (1,68 g, 9,47 mmoles) en HMPA (2,0 ml) y la mixtura de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente. Después de 16 h, la mixtura de reacción se extinguió con HCl diluido, se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía flash (DCM/heptano, 2:8) proporcionó 800 mg (44%) del producto del título (**51**) como un aceite incoloro, TLC (DCM/hexanos 1/1): R_f = 0,7.

Paso I. Síntesis del ácido 2,2-dimetilnon-8-enoico (**52**).



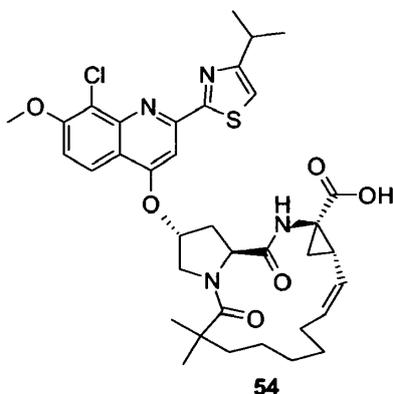
Una solución de éster etílico del ácido 2,2-dimetilnon-8-enoico (**51**, 800 mg, 3,77 mmoles) y LiOH (806 mg, 18,9 mmoles) en THF/MeOH/agua, 1:1:0,5, se calentó a 50°C durante 2,5 h. A continuación, se añadió LiOH adicional (1,60 g, 10 eq). Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El pH del residuo se ajustó a 3 con HCl 1N, se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 650 mg (94%) del producto del título (**52**) como un aceite incoloro.

Paso J. Síntesis del éster etílico del ácido 1-[[4-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-1-(2,2-dimetilnon-8-enoil)pirrolidina-2-carbonil]amino]-2-vinilciclopropanocarboxílico (**53**).



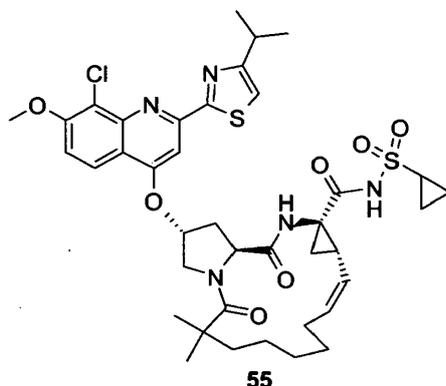
A una solución de ácido 2,2-dimetilnon-8-enoico (**52**, 239 mg, 1,3 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (165 mg, 2,6 mmoles) y 2 gotas de DMF. Después de 3 h a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con tolueno. Este cloruro de ácido bruto se redisolvió sucesivamente en CH₂Cl₂ y se añadió a una solución agitada de éster etílico del ácido 1-[[4-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]pirrolidina-2-carbonil]amino]-2-vinilciclopropanocarboxílico (**50**, 380 mg, 0,65 mmoles) y trietilamina (264 µl, 1,95 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml). Después de 1,5 h, la solución resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente EtOAc/CH₂Cl₂ 0:1 a 2:8) proporcionó el producto del título (**53**) como un aceite incoloro (490 mg, 100%): *m/z* = 751 (M+H)⁺.

Paso K. Síntesis del ácido 18-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-14,14-dimetil-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**54**).



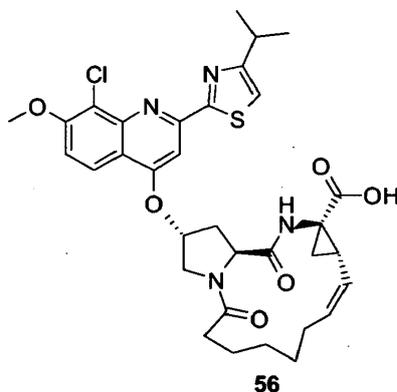
El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 1-[[4-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-1-(2,2-dimetilnon-8-enoil)pirrolidina-2-carbonil]amino]-2-vinilciclopropanocarboxílico (**53**) siguiendo el procedimiento (Pasos G y H) consignados para el ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **10**: *m/z* = 695 (M+H)⁺.

Ejemplo 20: Síntesis de *N*-[18-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-14,14-dimetil-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**55**).



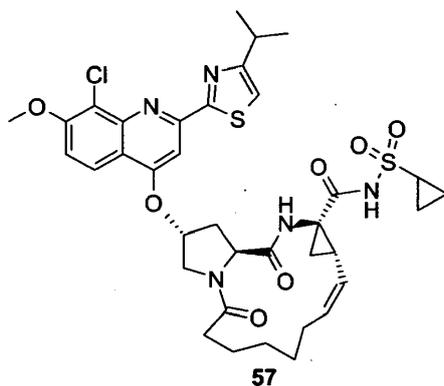
5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 18-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-14,14-dimetil-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**54**) siguiendo el procedimiento consiguado para la síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 798$ (M+H)⁺, 1H NMR (CDCl₃): 0,96 (m, 1H), 1,05-1,15 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,23-1,36 (m, 7H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,43-1,53 (m, 2H), 1,75-1,94 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,56 (m, 3H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,15 (dd, J = 3,7 Hz, J = 11,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,80 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 10,3 (s, 1H).

Ejemplo 21: Síntesis del ácido 17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**56**):



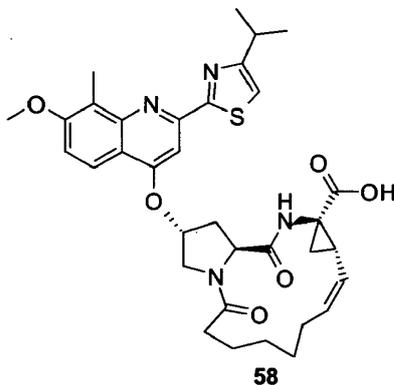
15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolona (**46**), ácido oct-7-enoico y compuesto intermedio **5** siguiendo el procedimiento (Pasos D-H) consiguado para el ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **10**: $m/z = 653$ (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 22:** Síntesis de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazabicyclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**57**).



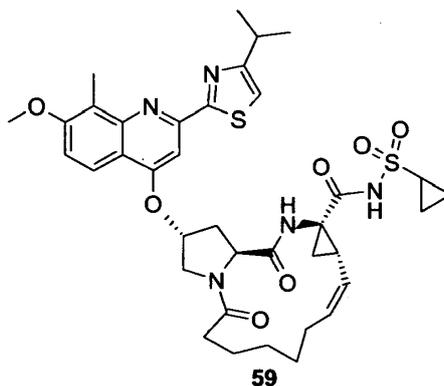
El compuesto del título se preparó a partir del ácido 17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**56**) siguiendo el procedimiento consiguado para la síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 756(M+H)^+$, ¹H NMR (CDCl₃): 0,90-0,98 (m, 1H), 1,05-2,0 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 9H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,6-1,65 (m, 1H), 1,75-1,9 (m, 5H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,8 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,25 (dd, $J = 11,15$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,7 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,2 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,5 (br s, 1H), 5,6-5,7 (m, 1H), 6,9 (br s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 8 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 10,8 (br s, 1H).

Ejemplo 23: Síntesis del ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**58**).



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**28**), ácido oct-7-enoico y compuesto intermedio **5** siguiendo el procedimiento (Pasos D-H) consiguado para el ácido 18-[2-[4-(isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **10**: $m/z = 633 (M+H)^+$.

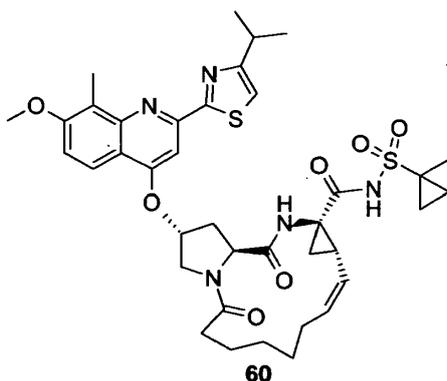
Ejemplo 24: Síntesis de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**59**).



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**58**) siguiendo el procedimiento consiguado para la síntesis

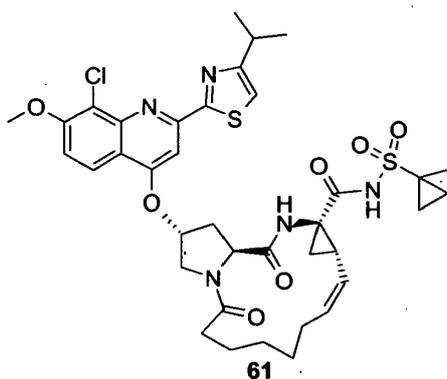
- de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 736$ (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃): 0,90-1,01 (m, 1H), 1,05-1,15 (m, 1H), 1,15-1,45 (m, 5H), 1,45 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,4-1,55 (m, 3H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,6-2,7 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,9-3 (m, 1H), 3-3,1 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,85 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,1 (dd, $J = 11,3$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,6 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,0 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,5 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,60-5,70 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,2 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,9 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 11 (br s, 1H).

- Ejemplo 25:** Síntesis de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](1-metilciclopropil)sulfonamida (**60**).



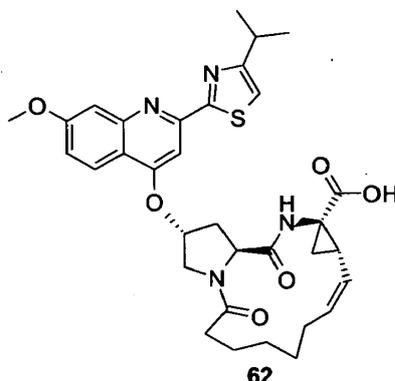
- El compuesto del título se preparó a partir del ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**58**) y 1-metilciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento consiguado para la síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 750$ (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃): 0,90-1,01 (m, 1H), 1,05-1,15 (m, 1H), 1,15-1,45 (m, 4H), 1,45 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,4-1,5 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,6-2,7 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,9-3,0 (m, 1H), 3-3,1 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,85 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,1 (dd, $J = 11,3$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,6 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,0 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,5 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,60-5,70 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,2 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,9 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 11 (br s, 1H).

Ejemplo 26: Síntesis de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](1-metilciclopropil)sulfonamida (**61**).



- El compuesto del título se preparó a partir del ácido 17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**56**) y 1-metilciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento consiguado para la síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 770$ (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃): 0,90-0,98 (m, 1H), 1,05-2,0 (m, 2H), 1,3-1,4 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,5 (s, 3H), 1,55-1,7 (m, 2H), 1,75-1,9 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,1-2,4 (m, 2H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 2H), 3-3,1 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,9 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,6 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,2 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,5 (br s, 1H), 5,6-5,7 (m, 1H), 6,9 (br s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 10,8 (br s, 1H).

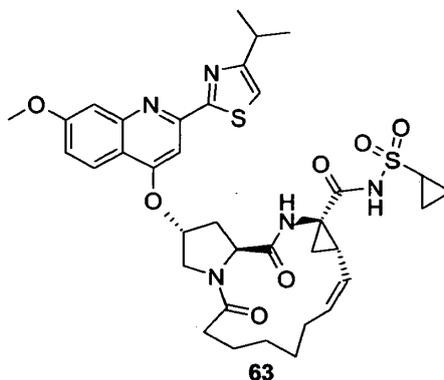
Ejemplo 27: Síntesis del ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**62**).



5 El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolona, ácido oct-7-enoico y compuesto intermedio **5** siguiendo el procedimiento (Pasos D-H) consignado para el ácido 18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico **10**: $m/z = 619$ (M+H)⁺.

Ejemplo 28: Síntesis de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**63**):

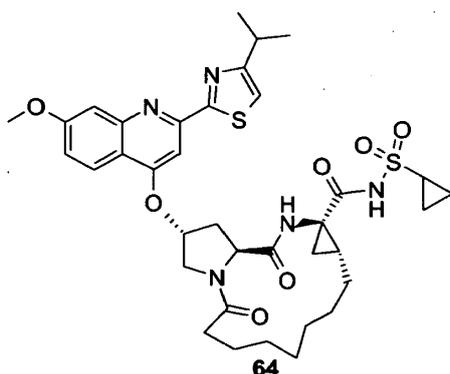
10



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**62**) siguiendo el procedimiento consignado para la síntesis

15 de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida **11**: $m/z = 722$ (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃): 0,99-1,77 (m, 17H), 1,94 (dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,12-2,26 (m, 2H), 2,37 (dd, $J = 7,3$ Hz, 16,4 Hz, 1H), 2,57-2,71 (m, 3H), 2,96 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,14 (dd, $J = 3,7$ Hz, 11,3 Hz, 1H), 4,58 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,05 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 10,8 (br s, 1H).

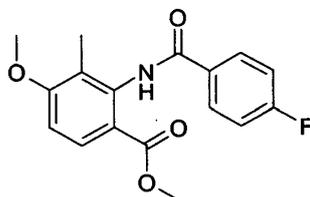
20 **Ejemplo 29:** Síntesis de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadecano-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**64**):



5 A una solución de la olefina *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,14-dioxo-3,15-diazatriciclo[13,3,0,0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**63**, 100 mg, 0,139 mmoles) en MeOH (3,0 ml) calentada a 80°C, se añadieron 2,4,6-triisopropilbenceno-sulfonohidrazida (Tris-NHNNH₂) y trietilamina poco a poco durante varias horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y una solución saturada de NaHCO₃, se lavó sucesivamente con HCl 1N y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash (gradiente de AcOEt/CH₂Cl₂, 0:1 a 1:9) seguida por recristalización en isopropiléter/éter de petróleo, y a continuación HPLC preparativa proporcionó 6 mg (6%) del producto del título (**59**) como un polvo blanco: *m/z* = 724 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,90-1,70 (m, 21H), 1,95-2,03 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,96 (m, 5H), 4,15 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 2,5 Hz, 9,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 10,8 (br s, 1H).

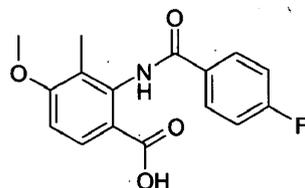
Ejemplo 30: Síntesis de una quinazolina como un bloque de construcción P2

Éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (**65**)



15 Se disolvió ácido 4-fluoro-benzoico (700 mg, 5 mmoles) en diclorometano (20 ml) y piridina (2 ml). Se añadió éster metílico del ácido 2-amino-4-metoxi-3-metil-benzoico (878 mg, 4,5 mmoles) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con éter-pentano 1:1, lo cual dio el compuesto del título puro (870 mg, 61%). MS (M+H⁺) 1318.

Ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (**66**)



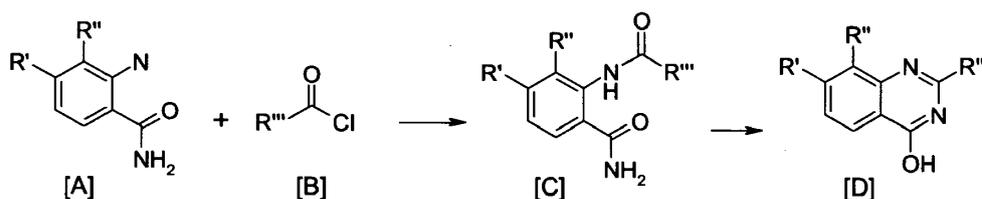
25 Se añadió LiOH (1M, 4 ml) a una solución de éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (**65**) (870 mg, 2,7 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml), agua (7,5 ml) y metanol (7,5 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 4 h. Se añadió luego agua (30 ml) y el volumen se redujo a la mitad. La acidificación con ácido acético seguida por filtración dio el compuesto del título puro (830 mg, 100%). MS (M+H⁺) 304.

2-(4-Fluoro-fenil)-7-metoxi-8-metilquinazolin-4-ol (**67**)



Se calentó ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (**66**) (830 mg, 2,7 mmoles) a 150°C en formamida (20 ml) durante 4 h. El exceso de formamida se eliminó por destilación. Se añadió agua y el producto precipitado se filtró para dar el compuesto del título puro (462 mg, 83%). MS (M+H⁺) 285.

5 Ejemplo 31: Procedimiento general para la preparación de quinazolin-4-oles sustituidos

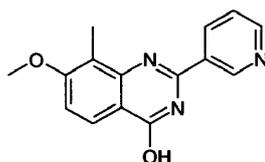


10 A una suspensión de una 2-amino-benzamida sustituida [A] (1 eq) en THF seco (60 ml) se añadió piridina (2 eq) y la mixtura se enfrió a 5°C. Se añadió lentamente el cloruro de ácido [B] (1,25 eq) y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó la mixtura a presión reducida y se suspendió luego en agua. El compuesto se dejó en el agua durante varias horas, se filtró y se lavó con agua fría y éter dietílico. El producto [C] se secó a vacío. Rendimiento: 90-100%.

Cuando el cloruro de ácido [B] utilizado fue un clorhidrato de cloruro de nicotínico, se utilizaron entonces 2,5 eq de piridina y la mixtura se agitó durante 2-3 días a la temperatura ambiente en lugar de durante una noche.

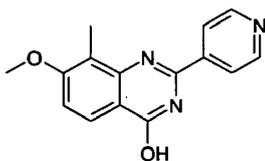
15 La amida formada [C] (1 eq) se añadió a una suspensión de carbonato de sodio (2,5 eq) en una mixtura 1:1 de agua y EtOH, y la mixtura se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Se eliminó el EtOH a presión reducida, se añadió una solución de ácido cítrico al 5% y la mixtura se dejó en reposo durante una noche. El producto [D] se aisló por filtración, se lavó luego con agua y dietiléter y se secó a vacío.

Ejemplo 32: 7-Metoxi-8-metil-2-piridin-3il-quinazolin-4-ol (**68**)

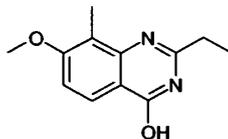


20 Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 31 utilizando 2-amino-4-metoxi-3-metil-benzamida como derivado de benzamida y clorhidrato de cloruro de nicotínico como cloruro de ácido, lo cual dio el compuesto del título (2,5 g, 92%), [M+H] = 268.

Ejemplo 33: 7-Metoxi-8-metil-2-piridin-4il-quinazolin-4-ol (**69**)



25 Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 31 utilizando 2-amino-4-metoxi-3-metil-benzamida como derivado de benzamida y clorhidrato de cloruro de isonicotínico como cloruro de ácido, lo cual dio el compuesto del título (1,6 g, 60%), [M+H] = 268.

Ejemplo 34: 7-Metoxi-8-metil-2-etilquinazolin-4-ol (70)

- 5 Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 31 utilizando 2-amino-4-metoxi-3-metil-benzamida como derivado de benzamida [A] y cloruro del ácido acético como cloruro de ácido [B], lo cual dio el compuesto del título (2,2 g, 100%). ¹H-NMR DMSO-D₆ δ 1,2 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 11,88 (s, 1H).

Ejemplo 35: 7-Metoxi-8-metil-2-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-ol (71)

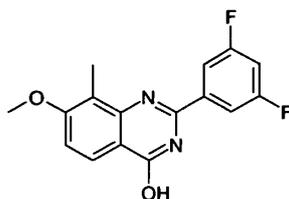
- 10 Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 31 utilizando 2-amino-4-metoxi-3-metil-benzamida como derivado de benzamida [A] y cloruro del ácido 4-metoxibenzoico como cloruro de ácido [B], lo cual dio el compuesto del título (5,5 g, 92%). ¹H-NMR DMSO-D₆ δ 2,38 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,04 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 12,18 (s, 1H).

Ejemplo 36: 8-Metoxi-2-fenil-quinazolin-4-ol (72)

- 15 Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 31 utilizando 2-amino-4-metoxi-3-metil-benzamida como derivado de benzamida [A] y cloruro de benzoílo como cloruro de ácido [B], lo cual dio el compuesto del título (2,0 g, 80%), [M+H] = 253. ¹H-NMR DMSO-D₆ δ 3,97 (s, 3H), 7,39-7,72 (m, 6H), 8,19 (m, 2H), 12,48 (s, 1H). Ejemplo 37: 2-(3-Fluoro-fenil)-7-metoxi-8-metilquinazolin-4-ol (73)

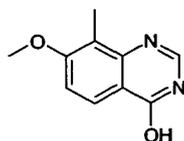


- 20 Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 31 utilizando 2-amino-4-metoxi-3-metil-benzamida como derivado de benzamida [A] y cloruro de 3-fluorobenzoílo como cloruro de ácido [B], lo cual dio el compuesto del título (2,1 g, 73%), [M+H] = 271.

Ejemplo 38: 2-(3,5-Difluoro-fenil)-7-metoxi-8-metilquinazolin-4-ol (74)

Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 31 utilizando 2-amino-4-metoxi-3-metil-benzamida como derivado de benzamida [A] y cloruro de 3,5-difluoro-benzoílo como cloruro de ácido [B], lo cual dio el compuesto del título (2,1 g, 85%), [M+H] = 303.

Ejemplo 39: 7-Metoxi-8-metilquinazolin-4-ol (75)



5

Se formó el compuesto del título como subproducto cuando la reacción de cierre de anillo, paso [B] a [C], en el procedimiento general se efectuó en DMF en lugar de hacerlo en EtOH.

Ejemplo 40: Actividad de los compuestos de fórmula [1]

Ensayo de replicones

- 10 Se examinaron los compuestos de fórmula (I) en cuanto a actividad en la inhibición de la replicación del RNA de HCV en un ensayo de células. 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:

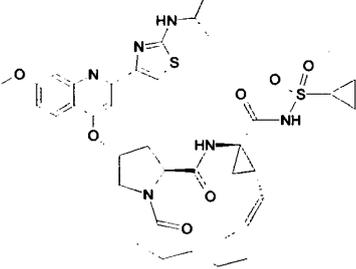
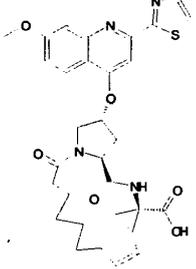
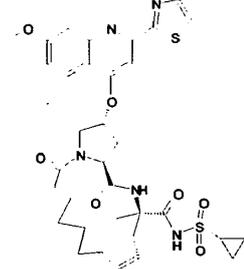
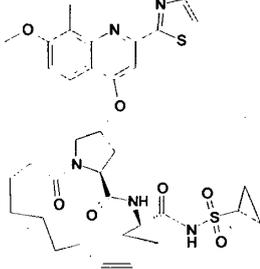
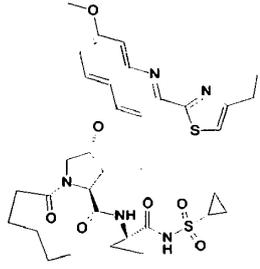
20 El ensayo utilizaba la línea de células Huh-7 luc/neo transfectada de manera estable (a la que se hace referencia en lo sucesivo como Huh-Luc). Esta línea de células alberga un RNA que codifica un constructo de expresión bicistrónico que comprende las regiones de tipo salvaje NS3-NS5B del HCV tipo 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 a niveles altos, codificando *inter alia* luciferasa, se utilizan para apantallar los compuestos antivirales.

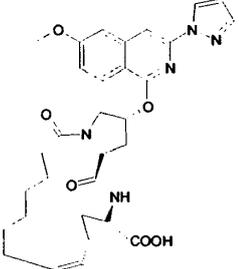
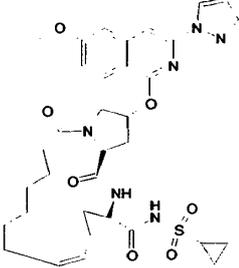
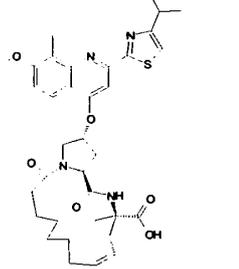
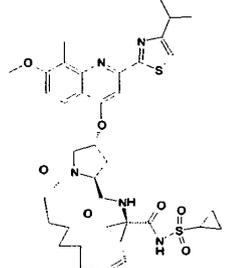
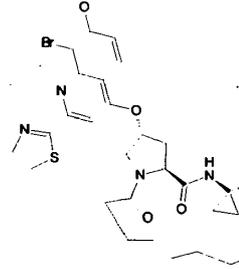
25 Las células replicón se extendieron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de test y de control que se añadieron en diversas concentraciones. Después de una incubación de 3 días, la replicación del HCV se midió por ensayo de la actividad de luciferasa (utilizando sustratos y reactivos estándar de ensayo de luciferasa, y un procesador 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.

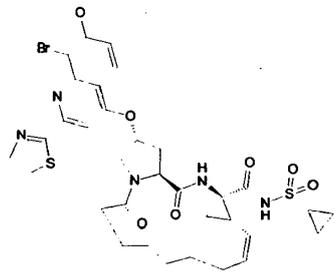
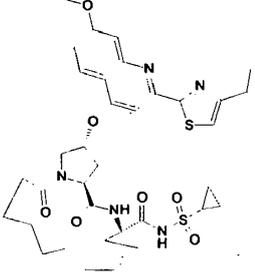
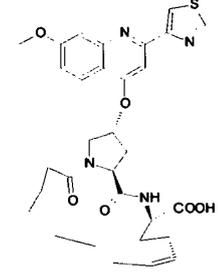
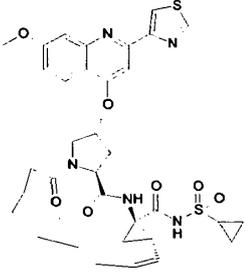
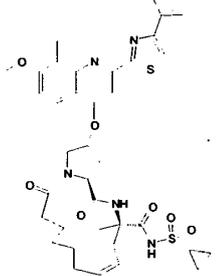
35 La Tabla 1 siguiente enumera compuestos que se prepararon de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos anteriores. Los compuestos se numeran con los mismos números proporcionados en los Ejemplos 1-29. Se representan también las actividades de los compuestos testados.

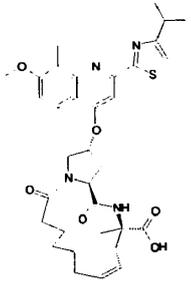
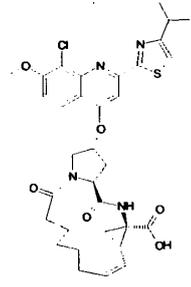
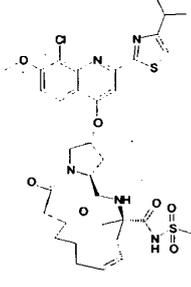
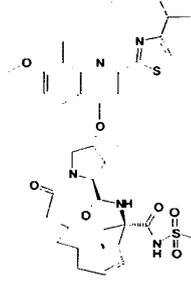
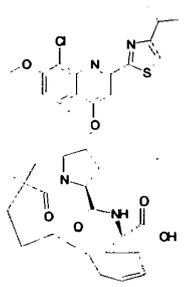
Tabla 1

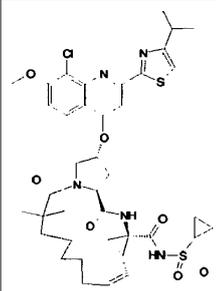
Compuesto No.	Fórmula estructural	CE ₅₀ (μM)
57		0,012
12		1,978
11		0,017
10		5,045

Compuesto No.	Fórmula estructural	CE ₅₀ (μM)
13		0,020
31		4,941
32		0,017
26		0,004
63		0,024

Compuesto No.	Fórmula estructural	CE ₅₀ (μM)
33		6,103
34		0,040
29		1,956
30		0,006
41		0,280

Compuesto No.	Fórmula estructural	CE ₅₀ (µM)
42		0,002
64		0,067
35		1,631
36		0,004
59		0,003

Compuesto No.	Fórmula estructural	CE ₅₀ (μM)
58		1,595
56		0,318
61		0,001
60		0,014
54		10

Compuesto No.	Fórmula estructural	CE ₅₀ (μM)
55		0,198

Ejemplo 31: Bloqueo metabólico *in vitro* de los inhibidores de la proteasa NS3/4a de HCV por ritonavir.

Se testó el compuesto nº 11 de la Tabla 1 en un experimento de bloqueo metabólico utilizando compuesto de test 3 μM junto con ritonavir 10 μM que actuaba como reforzador.

- 5 Se añadieron el compuesto de test y ritonavir a microsomas de hígado humano (concentración de proteína 1 mg/ml) suspendidos en tampón de fosfato de potasio (pH = 7,4), hasta obtener concentraciones finales en la mezcla de reacción de compuesto de test 3 μM y ritonavir 10 μM. En las reacciones paralelas no reforzadas, no se añadió ritonavir. Se utilizaron microsomas hepáticos humanos hervidos para experimentos en blanco. Después de la adición (en una ratio 1:3) de una mezcla de cofactores constituida por β-nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (β-NADP, 0,5 mg/ml, 653,2 μM). D-glucosa-6-fosfato (2 mg/ml, 7,1 mM), glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (1,5 U/ml) en NaHCO₃ al 2%, la mezcla de reacción se incubó a 37°C durante 30 ó 120 minutos, después de lo cual la reacción se paró por aumento de la temperatura a 95°C. Las concentraciones del compuesto de test se determinaron utilizando HPLC-MS.

- 15 Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 2. Los valores son porcentajes del compuesto de test detectados después de los tiempos de incubación indicados en comparación con la concentración inicial de compuesto de test. Cada valor es el valor medio de los resultados de dos experimentos independientes.

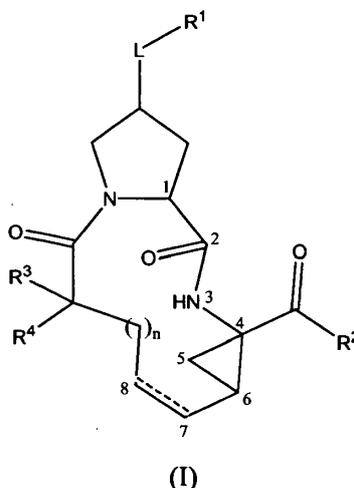
Tabla 2

Compuesto no.	30'		120'	
	% Compuesto Detectado		% Compuesto Detectado	
	Sin Reforzador	Ritonavir	Sin Reforzador	Ritonavir
11	28	79	0	91

- 20 El experimento demuestra un bloqueo prácticamente completo de compuesto de metabolización del compuesto de test (3 μM) por la adición de ritonavir 10 μM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



- 5 un *N*-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, y forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

la línea de trazos representa un enlace doble opcional entre los átomos C7 y C8;

- 10 **R¹** es arilo o un sistema de anillos heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado monocíclico de 5 ó 6 miembros, o bicíclico de 9 a 12 miembros en donde dicho sistema de anillos contiene un átomo de nitrógeno, y opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo constituido por oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde los miembros restantes del anillo son átomos de carbono; en donde dicho sistema de anillos puede estar sustituido opcionalmente en cualquier átomo de carbono o nitrógeno del anillo con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno de modo independiente de C₃₋₇cicloalquilo, arilo, Het, -C(=O)NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR^{6a}, y C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con C₃₋₇cicloalquilo, arilo, Het, -C(=O)NR^{5a}R^{5b}, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)R⁷, -NR^{5a}C(=O)R⁷, -NR^{5a}SO_pR⁸, -SO_pR⁸, -SO_pNR^{5a}R^{5b}, -C(=O)OR⁶, o -NR^{5a}C(=O)OR^{6a}, y en donde los sustituyentes en cualquier átomo de carbono del anillo heterocíclico pueden seleccionarse también de -OR⁶, -SR⁶, halo, polihalo-C₁₋₆alquilo, oxo, tio, ciano, nitró, azido, -NR^{5a}R^{5b}, -NR^{5a}C(=O)R⁷, -NR^{5a}SO_pR⁸, -SO_pR⁸, -SO_pNR^{5a}R^{5b}, -C(=O)OH, y -NR^{5a}C(=O)OR^{6a};

L es un enlace directo, -O-, -O-C₁₋₄alcanodiilo-, -O-CO-, -O-C(=O)-NR^{5a}- u -O-C(=O)-NR^{5a}-C₁₋₄alcanodiilo-;

- 20 **R²** representa hidrógeno, -OR⁶, -C(=O)OR⁶, -C(=O)R⁷, -C(=O)NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)NHR^{5c}, -NR^{5a}R^{5b}, -NHR^{5c}, -NH₂SO_pNR^{5a}R^{5b}, -NR^{5a}SO_pR⁸, o -B(OR⁶)₂;

R³ y **R⁴** son hidrógeno o C₁₋₆alquilo; o **R³** y **R⁴** considerados juntos, pueden formar un anillo C₃₋₇cicloalquilo;

n es 3, 4, 5, ó 6;

p es 1 ó 2;

- 25 cada uno de **R^{5a}** y **R^{5b}** son, de modo independiente, hidrógeno, C₃₋₇cicloalquilo, arilo, Het, C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con halo, C₁₋₆alcoxi, ciano, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₃₋₇cicloalquilo, arilo, o con Het; o **R^{5a}** y **R^{5b}** considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C₁₋₆alquilo;

- 30 **R^{5c}** es C₃₋₇cicloalquilo, arilo, Het, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -O-arilo, -O-Het, C₁₋₆alquilo, o C₁₋₆alcoxi, en donde dicho C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxi puede estar sustituido cada uno opcionalmente con -C(=O)OR⁶, C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het;

R⁶ es hidrógeno; C₂₋₆alqueno; Het; C₃₋₇cicloalquilo sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo; o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het;

R^{6a} es C₂₋₆alqueno, C₃₋₇cicloalquilo, Het, o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het;

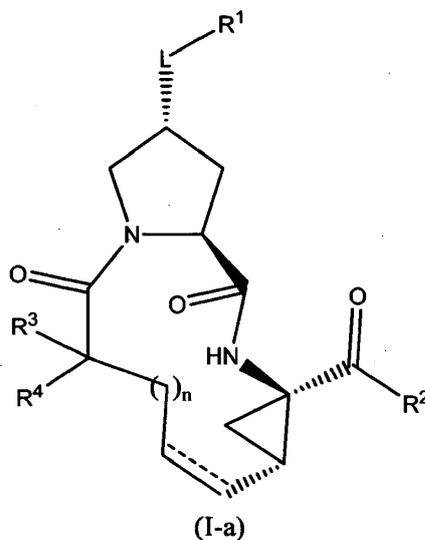
- 35 **R⁷** es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, o arilo;

R⁸ es hidrógeno, polihaloC₁₋₆alquilo, arilo, Het, C₃₋₇cicloalquilo sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo, o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het;

arilo como grupo o parte de un grupo es fenilo, naftilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, carboxilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, aminocarbonilo, mono- o diC₁₋₆alquilaminocarbonilo, azido, mercapto, C₃₋₇cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C₁₋₆alquilo; y los grupos fenilo, piridinilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno de modo independiente de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, halo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino;

Het como grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de modo independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico condensado opcionalmente con un anillo de benceno, y en donde el grupo Het como un todo puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno de modo independiente del grupo constituido por halo, C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, carboxilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, aminocarbonilo, mono- o diC₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C₁₋₆alquilo; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno de modo independiente de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, halo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto tiene la fórmula (I-a):

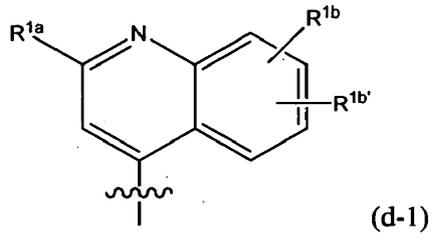


3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde L es -O-, -O-CO- o un enlace directo.

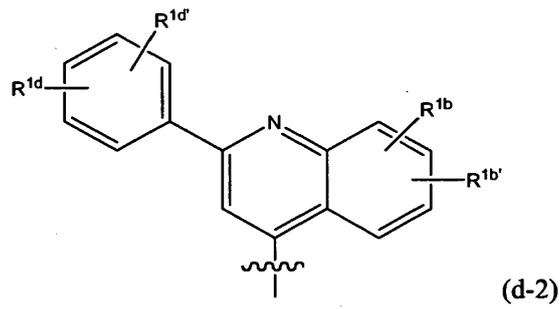
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde L es -O- y R¹ es quinolinilo (en particular quinolin-4-ilo, isoquinolinilo (en particular isoquinolin-1-ilo), quinazolinilo (en particular quinazolin-4-ilo), o pirimidinilo (en particular pirimidin-4-ilo), cualquiera de los cuales está, con independencia, mono- di- o trisustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, nitro, hidroxilo, halo, trifluorometilo, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)NR^{5a}R^{5b}, C₃₋₇cicloalquilo, arilo, Het, -C(=O)OH, o -C(=O)OR^{6a}; en donde arilo o Het están cada uno, de modo independiente, sustituidos opcionalmente con halo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo (v.g. 4-metilpiperazinilo), o morfolinilo; y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde L es -O- y R¹ es

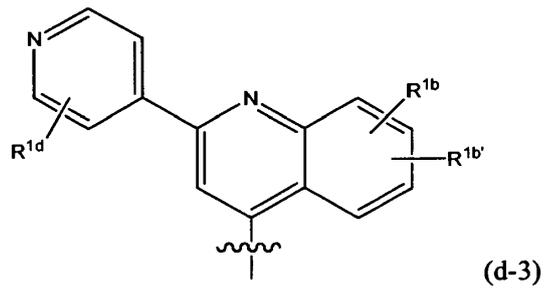
(d-1) un radical de fórmula



(d-2) un radical de fórmula

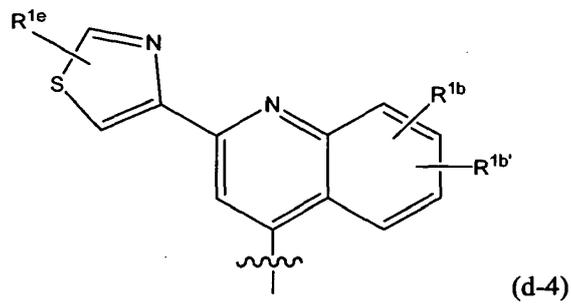


(d-3) un radical de fórmula

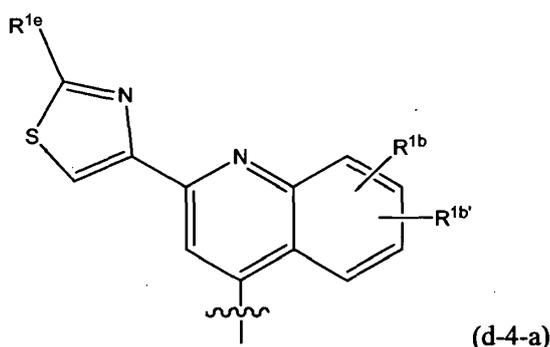


5

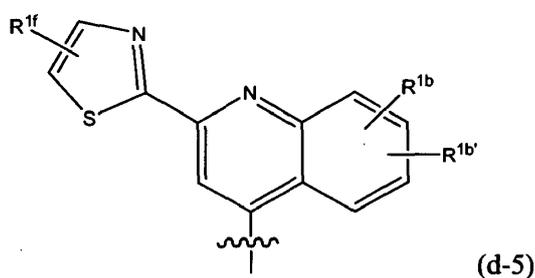
(d-4) un radical de fórmula



o en particular, (d-4-a) un radical de fórmula



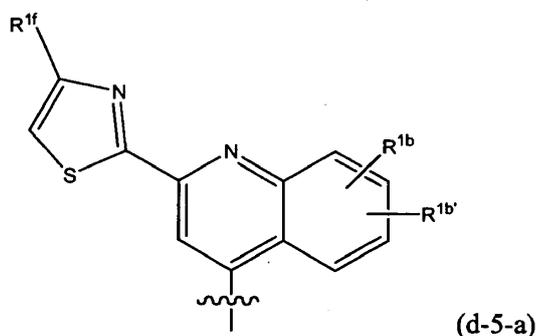
(d-5) un radical de fórmula



en donde en los radicales (d-1)-(d-5), así como en (d-4a) y (d-5a):

5 cada uno de R^{1a} , R^{1b} , $R^{1b'}$, R^{1d} , $R^{1d'}$, R^{1e} , R^{1f} son independientemente cualquiera de los sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifica en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde L es -O- y R^1 es un radical de fórmula



10 en donde R^{1f} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo (en particular 4-metilpiperazinilo), o morfolinilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde

(f) R^2 es $-NHR^{5c}$, donde R^{5c} es C_{1-6} alquilo, arilo, Het, C_{1-6} alcoxi, -O-arilo, u -O-Het; o

(g) R^2 es $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, o *terc*-butilo; o

15 (h) R^2 es $-NHS(=O)_2R^8$, donde R^8 es metilo, ciclopropilo, metilciclopropilo, o fenilo; o

(i) R^2 es $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$, o $-C(=O)NHR^{5c}$, en donde R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^6 o R^7 son como se define en la reivindicación 1, y donde R^{5c} es ciclopropilo; o

(j) R^2 es $-NHS(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$ donde R^{5a} y R^{5b} son, cada uno independientemente, hidrógeno, C_{3-7} cicloalquilo o C_{1-6} alquilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R³ y R⁴ son ambos hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde n es 4 ó 5.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 distinto de un N-óxido, o sal.

5 11. Una combinación que comprende

(a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

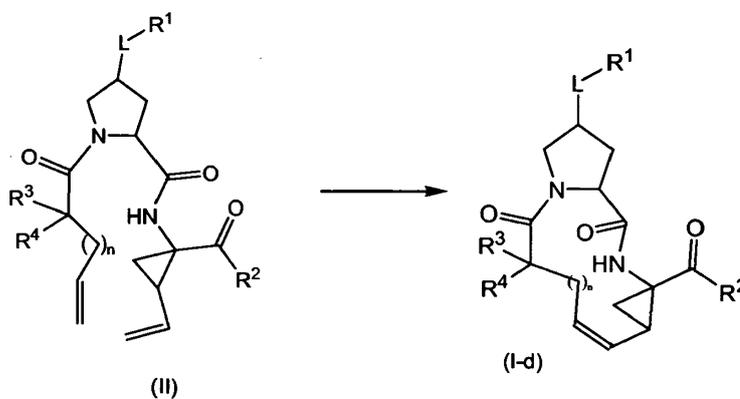
10 12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo, y como ingrediente activo una cantidad eficaz como antiviral de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 11.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 11, para uso como medicamento.

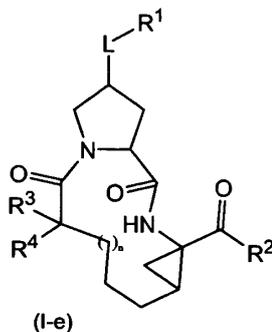
14. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 11, para la fabricación de un medicamento para inhibición de la replicación del HCV.

15. Un proceso para preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicho proceso comprende:

20 (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-d), por formación de un enlace doble entre C₇ y C₈, en particular por una reacción de metátesis de olefinas, con ciclación concomitante para dar el macrociclo como reseña en el esquema de reacción siguiente:



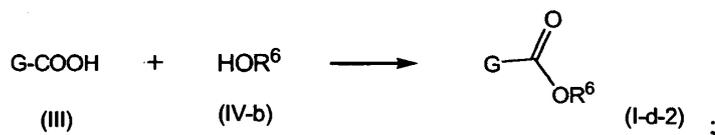
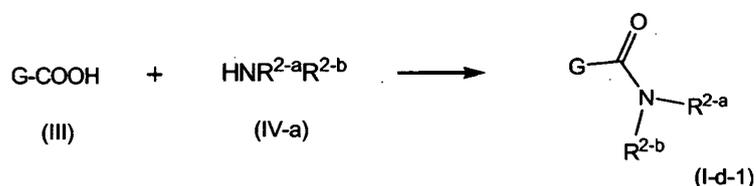
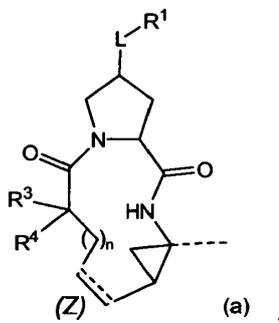
(b) convertir un compuesto de fórmula (I-d) en un compuesto de fórmula (I) en donde el enlace entre C₇ y C₈ en el macrociclo es un enlace simple, es decir compuesto de fórmula (I-e):



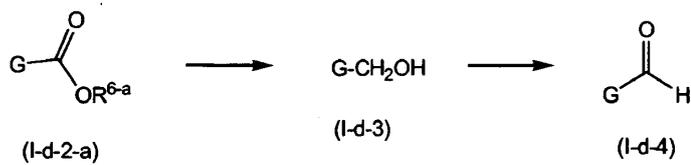
25

por una reducción del enlace doble C₇ y C₈ en los compuestos de fórmula (I-d);

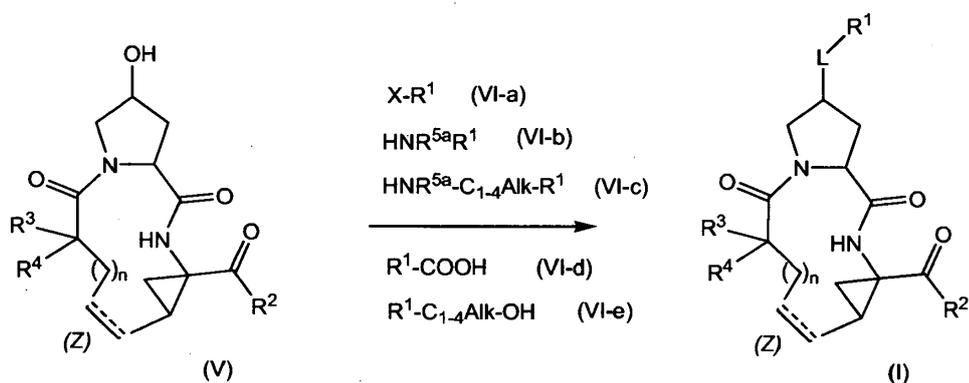
- 5 (c) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde R^2 representa $-NR^{5a}R^{5b}$, $-NHR^{5c}$, $-NHSO_pNR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}SO_pR^8$, representándose colectivamente estos grupos por $-NR^{2-a}R^{2-b}$, compuesto que se representa por la fórmula (I-d-1), por formación de un enlace amida entre un compuesto intermedio (III) y un $H-NR^{2-a}R^{2-b}$ (IV-a), o preparar un compuesto de fórmula (I) en donde R^2 representa $-OR^6$, es decir un compuesto (I-d-2), por formación de un enlace éster entre un compuesto intermedio (III) y un alcohol (IV-b) como se reseña en el esquema siguiente en donde G representa un grupo:



- 10 (d) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde R^2 representa hidrógeno, es decir un compuesto (I-d-4), a partir de un éster (I-d-2-a), que es un compuesto intermedio de fórmula (I-d-2) en donde R^6 es C_{1-4} alquilo, por una reacción de reducción para dar el alcohol correspondiente (I-d-3), seguido por una reacción de oxidación con un oxidante suave:



- 15 (e) hacer reaccionar un compuesto intermedio (V) con los compuestos intermedios (VI-a), (VI-b), (VI-c), (VI-d) o (VI-e) como se reseña en el esquema de reacción siguiente donde los diversos radicales tienen los significados arriba especificados y C_{1-4} Alk representa C_{1-4} alcanodilo:



y en donde X en (VI-a) representa hidroxilo o un grupo lábil; reacción que es en particular una reacción de ari-lación en O en donde X representa un grupo lábil, o una reacción de Mitsunobu, en donde X es hidroxilo;

5 (f) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde L es un grupo uretano (L es $-O-C(=O)-NR^{5a}-$) por reacción de un compuesto intermedio (V) con una amina (VI-b) o (VI-c) en presencia de un agente de introducción de carbonilo, comprendiendo el último en particular fosgeno o un derivado de fosgeno;

(g) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde L es $-O-C(=O)-$ por reacción de un alcohol (V) con un ácido (VI-d) o derivado activo del mismo, tal como un agente de acilación correspondiente, en particular un anhídrido de ácido o cloruro de ácido;

10 (h) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde L es $-O-C_{1-4}alcanodifilo-$ por una reacción de formación de éter entre (V) y (VI-e);

(i) convertir compuestos de fórmula (I) unos en otros por una reacción de transformación de grupos funcionales; o

15 (j) preparar una forma de sal por reacción de la forma libre de un compuesto de fórmula (I) con un ácido o una base.