

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 685**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 245/04 (2006.01)
C07K 5/078 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06764267 .8**
96 Fecha de presentación: **28.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1912997**
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 05107073
11.08.2005 EP 05107416

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.02.2012

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

72 Inventor/es:
RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard;
DE KOCK, Herman, Augustinus;
HU, Lili;
SURLERAUX, Dominique, Louis, Nestor, Ghislain;
SIMMEN, Kenneth, Alan;
SALVADOR ODÉN, Lourdes,;
NILSSON, Karl, Magnus,;
ROSENQUIST, Åsa Annica Kristina, y
SAMUELSSON, Bengt Bertil,

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 2 373 685 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores macrocíclicos del virus de la hepatitis C.

5 La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibitoria de la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). Además se refiere a composiciones que contienen esos compuestos como principios activos así como a procesos para la preparación de esos compuestos y esas composiciones.

10 El virus de la hepatitis C es la causa principal de la enfermedad hepática crónica en todo el mundo y se ha transformado en el centro de una considerable investigación médica. El VHC es un miembro de la familia de virus *Flaviviridae* del género *hepacivirus* y está estrechamente relacionado con el género *flavivirus*, que incluye varios virus implicados en enfermedades humanas, como el virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla, y a la familia *pestivirus* de animales, que incluye el virus de la diarrea viral bovina (VDVB). El VHC es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo, con un genoma de alrededor de 9600 bases. El genoma comprende las regiones 5' y 3' sin traducir que adoptan estructuras secundarias del ARN, y un marco de lectura abierto central que codifica una única poliproteína de alrededor de 3010-3030 aminoácidos. La poliproteína codifica diez productos genéticos que son generados a partir de la poliproteína precursora mediante una serie orquestada de escisiones endoproteolíticas co y post traducción mediadas tanto por las proteasas del hospedador como virales. Las proteínas estructurales virales incluyen la proteína de la nucleocápside del centro y dos glucoproteínas de envoltura E1 y E2. Las proteínas no estructurales (NS) codifican algunas funciones enzimáticas virales esenciales (helicasa, polimerasa, proteasa), así como proteínas de función desconocida. La replicación del genoma viral es mediada por una ARN polimerasa dependiente de ARN, codificada por una proteína no estructural 5b (NS5B). Además de la polimerasa, las funciones de la helicasa y proteasa virales, ambas codificadas en la proteína bifuncional NS3, han demostrado ser esenciales para la replicación del ARN del VHC. Además de la serina proteasa NS3, el VHC también codifica una metaloproteínasa en la región NS2.

25 Luego de la infección aguda inicial, la mayoría de los individuos infectados presentan hepatitis crónica debido a que el VHC se replica preferentemente en los hepatocitos pero no es directamente citopático. En particular, la falta de una respuesta vigorosa de los linfocitos T y la elevada propensión del virus a mutar parece promover una alta tasa de infección crónica. La hepatitis crónica puede devenir en fibrosis hepática que deriva en cirrosis, enfermedad hepática en estado final y CHC (carcinoma hepatocelular), lo que hace del hepatitis crónica la causa principal de los trasplantes de hígado.

30 Existen 6 genotipos principales de VHC y más de 50 subtipos, que están distribuidos geográficamente de manera diferente. El VHC tipo 1 es el genotipo predominante en Europa y los Estados Unidos. La gran heterogeneidad genética del VHC tiene importantes implicancias diagnósticas y clínicas, que quizás expliquen las dificultades para desarrollar una vacuna y la falta de respuesta al tratamiento.

35 La transmisión del VHC puede producirse a través del contacto con sangre o hemoderivados contaminados, por ejemplo luego de una transfusión sanguínea o el uso de droga o fármaco intravenoso. La introducción de pruebas diagnósticas utilizadas en la evaluación sistemática de sangre produjo una tendencia descendiente en la incidencia de VHC post transfusión. Sin embargo, dado el lento progreso hacia la enfermedad hepática en estado final, las infecciones existentes continuarán representando un problema médico serio y una carga económica por décadas.

40 Los tratamientos actuales para el VHC se basan en interferón alfa (pegilado) (IFN- α) en combinación con ribavirina. Esta terapia de combinación produce una respuesta virológica sostenida en más del 40% de los pacientes infectados con virus del genotipo 1 y aproximadamente 80% de los infectados con los genotipos 2 y 3. Además de la limitada eficacia sobre el VHC tipo 1, esta terapia de combinación tiene efectos colaterales importantes y no es bien tolerada por muchos pacientes. Los efectos colaterales principales incluyen síntomas semejantes a los de la gripe, anomalías hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. Por consiguiente, existe la necesidad de tratamientos más eficaces, convenientes y mejor tolerados.

45 Recientemente dos peptidomiméticos inhibidores de la proteasa del VHC ganaron atención como candidatos clínicos, a saber BILN-2061 dado a conocer en WO00/59929 y VX-950 dado a conocer en WO03/87092. También se han publicado varios inhibidores de la proteasa del VHC similares, en la bibliografía académica y de patentes. Ya se ha vuelto evidente que la administración sostenida de BILN-2061 o VX-950 selecciona mutantes del VHC que son resistentes al fármaco respectivo, denominados mutantes de escape al fármaco. Esos mutantes de escape al fármaco tienen mutaciones características en el genoma de la proteasa del VHC, fundamentalmente D168V, D168A y/o A156S. En consecuencia, son necesarios otros fármacos con diferentes patrones de resistencia para proporcionar a los pacientes que no responden, otras opciones de tratamiento, y es probable que en el futuro la norma sea una terapia de combinación con múltiples fármacos, incluso como tratamiento de primera línea.

60 La experiencia con fármacos para el VIH, y en particular inhibidores de la proteasa del VIH, ha enfatizado aún más que una farmacocinética insuficiente y regímenes de dosificación complejos derivan rápidamente en fracasos

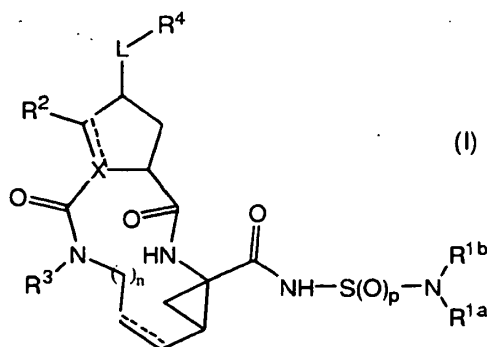
accidentales en el cumplimiento terapéutico. Esto significa a la vez que la concentración mínima en 24 horas (concentración plasmática mínima) para los fármacos respectivos en un régimen para el VIH frecuentemente cae por debajo del umbral de CI_{90} o DE_{90} la mayor parte del día. Se considera que una concentración mínima 24 horas de al menos la CI_{50} , y más realísticamente, la CI_{90} o DE_{90} , es esencial para entretener el desarrollo de mutantes de escape al fármaco. Alcanzar la farmacocinética y el metabolismo del fármaco, necesarios para permitir dichas concentraciones mínimas, plantea un desafío exigente al diseño de fármacos. La naturaleza peptidomimética de los inhibidores de la proteasa del VHC del estado anterior de la técnica, con múltiples enlaces peptídicos pone obstáculos farmacocinéticos para regímenes de dosificación eficaces.

5
10 Existe la necesidad de inhibidores del VHC que puedan superar las desventajas del tratamiento actual del VHC como los efectos colaterales, la eficacia limitada, la aparición de resistencia y los fracasos en el cumplimiento terapéutico

15 WO05/010029 da a conocer aza-peptidos macrocíclicos inhibidores de la serina proteasa del virus de la hepatitis C, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos mencionados antes para la administración a un sujeto que sufre de una infección por el VHC, y métodos para tratar una infección por el VHC en un sujeto, mediante administración de una composición farmacéutica que contenga dichos compuestos.

20 La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación del VHC que son alternativas farmacológicas aceptables a los inhibidores del VIH actuales. Los compuestos de la presente invención tienen un peso molecular relativamente bajo y son fáciles de sintetizar, partiendo de materiales de partida comerciales o fácilmente obtenibles a través de procedimientos de síntesis conocidos en el área.

25 La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación del VHC, que pueden ser representados por la fórmula (I):



y sus *N*-óxidos, sales y estereoisómeros, donde la línea discontinua (representada por - - -) representa un doble enlace opcional;

30 X es N o CH y cuando X tiene un doble enlace es C;
 R^{1a} y R^{1b} son, independientemente, hidrógeno, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo
 opcionalmente sustituido con halo, C_{1-6} alcoxi, ciano, polihalo C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, arilo o con
 Het; o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico
 35 de 4 a 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que contiene
 opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre
 nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente
 sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que
 consiste en halo, C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alquilo, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, polihalo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6}
 40 6alquilo, carboxilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, ciano, mono- y di C_{1-6} alquilamino, arilo y aril C_{1-6} alquilo;
 L es un enlace directo, -O-, -O- C_{1-4} alcanodiil-, -O-CO-, -O-C(=O)-NR^{5a} - u -O-C(=O)-NR^{5a}- C_{1-4}
 45 alcanodiil-;
 R^2 es hidrógeno, y cuando X es C o CH, R^2 también puede ser C_{1-6} alquilo;
 R^3 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino;
 R^4 es arilo o un sistema de anillo heterocíclico, monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 9 a 12
 50 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, donde dicho sistema de
 anillo contiene un nitrógeno y opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados
 del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, y donde los miembros restantes del anillo
 son átomos de carbono; donde dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido en
 cualquier átomo de carbono o de nitrógeno del anillo con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada
 uno seleccionado independientemente entre C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, -C(=O)NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)R⁷, -
 C(=O)OR^{6a} y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7} cicloalquilo, 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 donde los sustituyentes en cualquier átomo de carbono del anillo heterocíclico también se pueden seleccionar entre C ₁₋₆ alcoxi, hidroxilo, halo, polihalo-C ₁₋₆ alquilo, C ₁₋₆ alquiltio, oxo, ciano, nitro, azido, -NR ^{5a} R ^{5b} , -NR ^{5a} C(=O)R ⁷ , -NR ^{5a} SO _p R ⁸ , -SO _p R ⁸ , -SO _p NR ^{5a} R ^{5b} , -C(=O)OH y -NR ^{5c} C(=O)OR ^{6a} ;
5	n	es 3, 4, 5 o 6;
	p	es 1 o 2;
	cada R ^{5a} y R ^{5b}	es, independientemente, hidrógeno, C ₃₋₇ cicloalquilo, arilo, Het, o C ₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con halo, C ₁₋₆ alcoxi, ciano, polihaloC ₁₋₆ alcoxi, C ₃₋₇ cicloalquilo, arilo, o con Het;
	R ⁶	es hidrógeno, C ₂₋₆ alqueno, C ₃₋₇ cicloalquilo, Het, o C ₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con C ₃₋₇ cicloalquilo, arilo o Het;
10	R ^{6a}	es C ₂₋₆ alqueno, C ₃₋₇ cicloalquilo, Het, o C ₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con C ₃₋₇ cicloalquilo, arilo o Het;
	R ⁷	es hidrógeno, C ₁₋₆ alquilo, C ₃₋₇ cicloalquilo o arilo;
15	R ⁸	es hidrógeno, polihaloC ₁₋₆ alquilo, C ₃₋₇ cicloalquilo, arilo, Het, o C ₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con C ₃₋₇ cicloalquilo, arilo o Het; arilo como un grupo o parte de un grupo es fenilo, naftilo, indanilo o 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, C ₁₋₆ alquilo, polihaloC ₁₋₆ alquilo, hidroxilo, C ₁₋₆ alcoxi, polihaloC ₁₋₆ alcoxi, C ₁₋₆ alcoxiC ₁₋₆ alquilo, carboxilo, C ₁₋₆ alquilcarbonilo, C ₁₋₆ alcoxycarbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o diC ₁₋₆ alquilamino, aminocarbonilo, mono- o diC ₁₋₆ alquilaminocarbonilo, azido, mercapto, C ₃₋₇ cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C ₁₋₆ alquilpiperazinilo, 4-C ₁₋₆ alquilcarbonil-piperazinilo, y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales C ₁₋₆ alquilo; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo y pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre C ₁₋₆ alquilo, C ₁₋₆ alcoxi, halo, amino, mono- o diC ₁₋₆ alquilamino;
20		
25	Het	como un grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente condensado con un anillo de benceno, y donde el grupo Het como un todo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C ₁₋₆ alquilo, polihaloC ₁₋₆ alquilo, hidroxilo, C ₁₋₆ alcoxi, polihaloC ₁₋₆ alcoxi, C ₁₋₆ alcoxiC ₁₋₆ alquilo, carboxilo, C ₁₋₆ alquilcarbonilo, C ₁₋₆ alcoxycarbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o diC ₁₋₆ alquilamino, amino-carbonilo, mono- o diC ₁₋₆ alquilaminocarbonilo, C ₃₋₇ cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C ₁₋₆ alquilpiperazinilo, 4-C ₁₋₆ alquilcarbonil-piperazinilo y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales C ₁₋₆ alquilo; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo y pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre C ₁₋₆ alquilo, C ₁₋₆ alcoxi, halo, amino, mono- o diC ₁₋₆ alquilamino.
30		
35		
40		

La invención se refiere además a métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas, sus productos intermedios, y al uso de los productos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

45 La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se*, sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas, para usar como un medicamento. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos mencionados precedentemente para la administración a un sujeto que sufre de una infección por el VHC. Las composiciones farmacéuticas pueden contener combinaciones de los compuestos mencionados precedentemente con otros agentes anti-VHC.

50 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o uno de sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos o formas estereoquímicamente isoméricas, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del VHC. O la invención se refiere a un método para inhibir la replicación del VHC en un animal de sangre caliente donde dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o uno de sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos o formas estereoquímicamente isoméricas.

55 Según se usa precedentemente y aquí en adelante, las definiciones siguientes aplican, a menos que se indique lo contrario.

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

El término "polihaloC₁₋₆alquilo" como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo 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, como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo difluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo. También están incluidos los grupos perfluoroC₁₋₆alquilo, que son grupos C₁₋₆alquilo en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor, por ejemplo pentafluoroetilo. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo en la definición de polihaloC₁₋₆alquilo, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

Según se usa en este documento "C₁₋₄alquilo" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono como por ejemplo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo; "C₁₋₆alquilo" abarca los radicales C₁₋₄alquilo y sus homólogos superiores que tienen 5 o 6 átomos de carbono 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. Entre los C₁₋₄alquilos es de interés C₁₋₄alquilo.

El término "C₂₋₆alqueno" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, 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. Entre los C₂₋₆alquenos es de interés C₂₋₄alqueno.

El término "C₂₋₆alquino" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un triple enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y análogos. Entre los C₂₋₆alquinos es de interés C₂₋₄alquino. C₃₋₇cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

C₁₋₆alcanodiilo define radicales hidrocarburo saturados bivalentes, de cadena lineal y ramificada, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono 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. Entre los C₁₋₆alcanodillos es de interés C₁₋₄alcanodiilo.

C₁₋₆alcoxi significa C₁₋₆alcoxi donde C₁₋₆alquilo es como se definió antes.

Según se usa antes en este documento, el término (=O) u oxo forma una porción carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, una porción sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre y una porción sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre. Cada vez que un anillo o sistema de anillo está sustituido con un grupo oxo, el átomo de carbono al cual está unido el oxo es un carbono saturado.

El radical Het es un heterociclo según se especifica en esta especificación y las reivindicaciones. Los ejemplos de Het comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (incluidos 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazolilo, triazinilo y análogos. Entre los radicales Het de interés están los insaturados, en particular los que tienen un carácter aromático. De mayor interés son los radicales Het que tienen uno o dos nitrógenos.

Cada uno de los radicales Het mencionados en este párrafo y en los siguientes, puede estar opcionalmente sustituido con la cantidad y clase de sustituyentes mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I). Algunos de los radicales Het mencionados en este párrafo y los siguientes, pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes hidroxilo. Dichos anillos sustituidos con hidroxilo pueden estar como sus formas tautoméricas que tienen grupos ceto. Por ejemplo una porción 3-hidroxipiridazina puede estar en su forma tautomérica 2H-piridazin-3-ona. Cuando Het es piperazinilo, está sustituido preferentemente en su posición 4 con un sustituyente unido al nitrógeno de la posición 4 con un átomo de carbono, por ej. 4-C₁₋₆alquilo, 4-polihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₃₋₇cicloalquilo.

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

Los radicales Het pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperazinilo sustituidos en la posición 4 están unidos preferentemente a través de su átomo de nitrógeno (es decir, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinilo, 1-piperazinilo sustituido en la posición 4).

5 R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado como los especificados antes. Los ejemplos de dichos anillos son cualquiera de los heterociclos mencionados en los párrafos anteriores que tienen un átomo de nitrógeno a través del cual el anillo se puede unir al resto de la molécula. Los ejemplos particulares de dichos anillos son pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y piperazinilo sustituido en la posición 4.

Cada "arilo" es como se especificó antes y preferentemente es fenilo sustituido con los sustituyentes especificados antes. Esto aplica igualmente a arilC₁₋₆alquilo, que en particular puede ser arilmetilo, por ej. bencilo.

10 Se debe tener en cuenta que las posiciones del radical en cualquier porción molecular utilizada en las definiciones puede ser en cualquier parte de dicha porción siempre que sea químicamente estable. Los radicales usados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

15 Cuando aparezca cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición de dicha variable es independiente.

20 Cada vez que se use de aquí en adelante, la expresión "compuestos de fórmula (I)" o "los compuestos de la presente" o expresiones similares, tiene la intención de incluir los compuestos de fórmula (I), todos y cada uno de sus subgrupos, sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas. Una realización comprende los compuestos de fórmula (I) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, así como sus *N*-óxidos, sales y posibles formas estereoisoméricas. Otra realización comprende los compuestos de fórmula (I) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, así como sus sales y posibles formas estereoisoméricas.

30 Los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros quirales y existen como formas estereoquímicamente isoméricas. La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usa en este documento, define todos los posibles compuestos que contienen los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces pero con diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables, que los compuestos de fórmula (I) puedan poseer.

35 Con relación a los casos en que se usa (R) o (S) para designar la configuración absoluta de un átomo quiral dentro de un sustituyente, la designación se hace teniendo en consideración todo el compuesto y no el sustituyente aislado.

40 A menos que se mencione o se indique algo diferente, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, que dichos compuestos puedan poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/ enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se tiene la intención de incluir en el alcance de la presente invención, todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezcladas entre si.

45 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y productos intermedios como los mencionados en este documento se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoisoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o productos intermedios. En particular, la expresión "estereoquímicamente puro" se refiere a compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir un mínimo de 90% de un isómero y un máximo de 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, los compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, aún más en particular los que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y muy en particular los que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoisoméricamente puro" deben ser comprendidas de manera semejante, pero con respecto al exceso enantiomérico y al exceso diastereoisomérico de la mezcla en cuestión, respectivamente.

55 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y productos intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el área. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar uno de otro por cristalización selectiva de sus sales diastereoisoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Son ejemplos el ácido tartárico, el ácido dibenzoiltartárico, el ácido ditoluitartárico y el ácido canforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetiza mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Esos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoisoméricos de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por separado mediante métodos convencionales. Los métodos de separación física adecuados que se pueden emplear ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej., cromatografía en columna.

5 Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias o complejos metálicos, y los productos intermedios utilizados en la preparación de éstos, la configuración estereoquímica absoluta no fue determinada experimentalmente. Un experto es capaz de determinar la configuración absoluta de dichos compuestos usando métodos conocidos en el área como, por ejemplo, difracción de rayos X.

10 La presente invención tiene también la intención de incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos de la presente. Los isótopos incluyen esos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos del carbono incluyen C-13 y C-14. Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las cuales el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también se puede encontrar un uso para las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean o no farmacéuticamente aceptables están incluidas en el ámbito de la presente invención.

20 La sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables, como las mencionadas anteriormente, tienen la intención de incluir las sales de adición de ácido y base, atóxicas, terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de manera conveniente tratando la forma básica con dicho ácido adecuado. Entre los ácidos adecuados se encuentran, por ejemplo, ácidos inorgánicos como los hidrácidos, p. ej. los ácidos clorhídrico o bromhídrico y los ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos análogos; o ácidos orgánicos como, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos análogos.

30 A la inversa dichas sales se pueden convertir mediante tratamiento con una base adecuada en la base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus sales de adición de metal o de amina, atóxicas, mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las sales básicas adecuadas comprenden, por ejemplo, la sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y sales análogas, las sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina e hidrabamina, y las sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y sales análogas.

40 La expresión "sal de adición" como se usa precedentemente también comprende los solvatos que los compuestos de fórmula (I) así como las sales de éstos, sean capaces de formar. Dichos solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y análogos.

45 La expresión "amina cuaternaria" como se usa precedentemente define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I), sean capaces de formar mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización adecuado, como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, p. ej. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden usar otros reactivos con buenos grupos salientes como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección se puede introducir usando resinas de intercambio iónico.

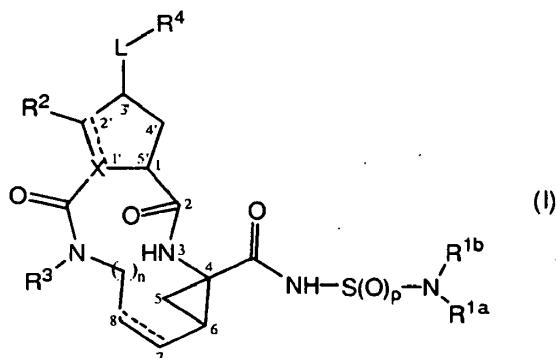
50 Los *N*-óxidos de los compuestos de la presente tienen la intención de comprender los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para dar el denominado *N*-óxido.

55 Se comprenderá que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de unión a metales, quelantes o de formación de complejos y por lo tanto pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Se tiene la intención de incluir en el alcance de la presente invención dichos derivados metalizados de los compuestos de fórmula (I).

60 Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que dichas formas, aunque no estén explícitamente indicadas en la fórmula anterior, estén comprendidas en el alcance de la presente invención.

Como se mencionó antes, los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros asimétricos. Para referirse más

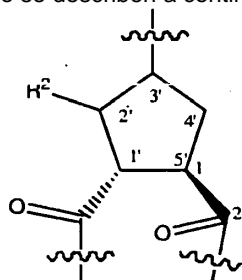
eficazmente a cada uno de esos centros asimétricos, se usará el sistema de numeración que se indica en la fórmula estructural siguiente.



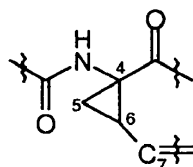
5 Los centros asimétricos están presentes en las posiciones 1, 4 y 6 del macrociclo así como en el átomo de carbono 3' en el anillo de 5 miembros, en el átomo de carbono 2' cuando el sustituyente R² es C₁₋₆alquilo y en el átomo de carbono 1' cuando X es CH. Cada uno de esos centros asimétricos puede estar en la configuración R o S.

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

15 Cuando X es CH, los 2 grupos carbonilo sustituidos en las posiciones 1' y 5' del anillo ciclopentano están preferentemente en una configuración trans. El sustituyente carbonilo en la posición 5' está preferentemente en la configuración que corresponde a la configuración de una L-prolina. Los grupos carbonilo sustituidos en las posiciones 1' y 5' son preferentemente como se describen a continuación en la estructura de la fórmula siguiente

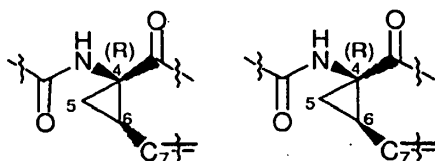


Los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo ciclopropilo, como el representado en el fragmento estructural siguiente:



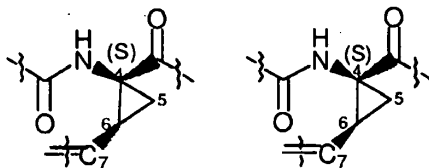
20 donde C₇ representa el átomo de carbono en la posición 7 hidrocarbonos en las posiciones 4 y 6 son átomos de carbono asimétricos del anillo ciclopropano.

25 A pesar de otros posibles centros asimétricos en otros segmentos de los compuestos de fórmula (I), la presencia de esos dos centros asimétricos significa que los compuestos pueden existir como mezclas de diastereoisómeros, como los diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) en los que el carbono en la posición 7 está configurado *sin* respecto al carbonilo o *sin* respecto a la amida como se muestra a continuación.



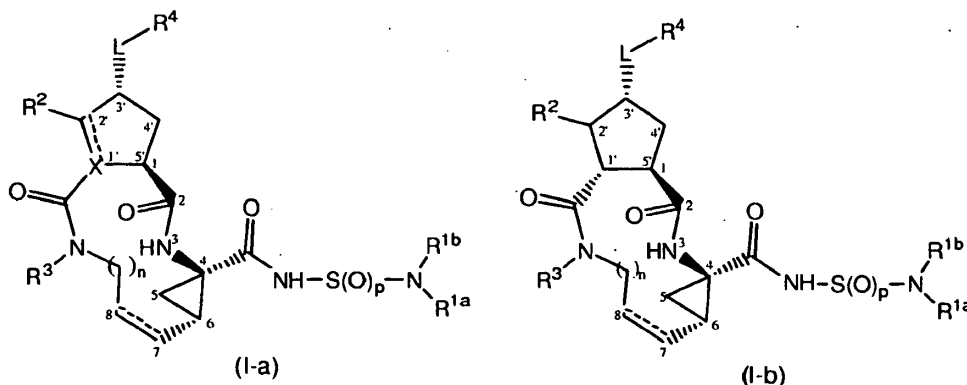
C₇ *sin* respecto al carbonilo C₇ *sin* respecto a la amida

30



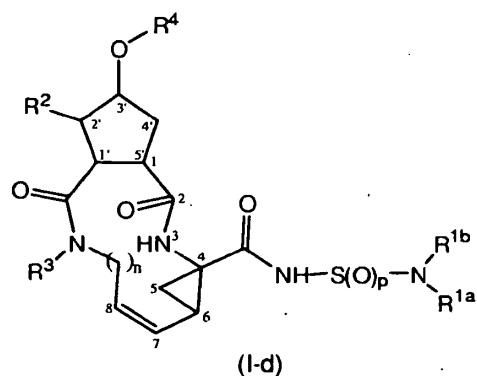
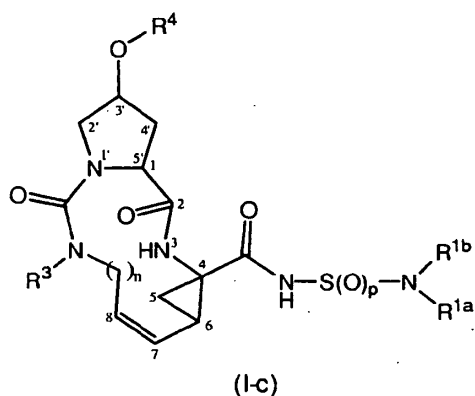
C7 *sin* respecto al carbonilo C7 *sin* respecto a la amida

- 5 Una realización se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que el carbono de la posición 7 está configurado *sin* respecto al carbonilo. Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que la configuración en el carbono de la posición 4 es R. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) es el de aquellos en los que el carbono en la posición 7 está configurado *sin* con respecto al carbonilo y en los que la configuración del carbono en la posición 4 es R.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) pueden incluir un residuo de prolina (cuando X es N) o un residuo de ciclopentilo o ciclopentenilo (cuando X es CH o C). Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que el sustituyente en la posición 1 (o 5') y el sustituyente -L-R⁴ (en la posición 3') están en una configuración *trans*. Son de particular interés los compuestos de fórmula (I) en los que la posición 1 tiene la configuración correspondiente a L-prolina y el sustituyente -L-R⁴ está en una configuración *trans* con respecto a la posición 1. Preferentemente los compuestos de
- 15 fórmula (I) tienen la estereoquímica indicada en las estructuras de las fórmulas (I-a) y (I-b) siguientes:



- 20 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o de fórmula (I-a) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), donde aplican una o más de las condiciones siguientes:
- (a) R² es hidrógeno;
 - (b) X es nitrógeno;
 - (c) hay un doble enlace presente entre los átomos de carbono 7 y 8.
- 25 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o de las fórmulas (I-a), (I-b) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), donde aplican una o más de las condiciones siguientes:
- (a) R² es hidrógeno;
 - (b) X es CH;
 - (c) hay un doble enlace presente entre los átomos de carbono 7 y 8.
- 30

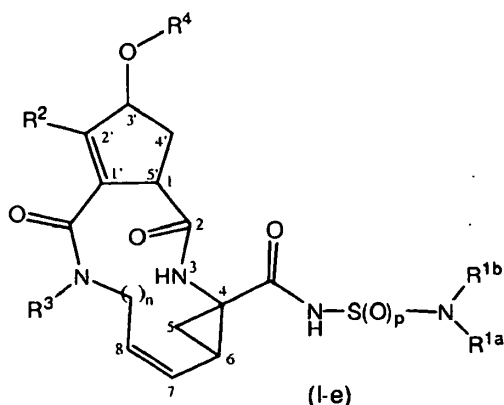
Son subgrupos particulares de compuestos de fórmula (I) los representados por las fórmulas estructurales siguientes:



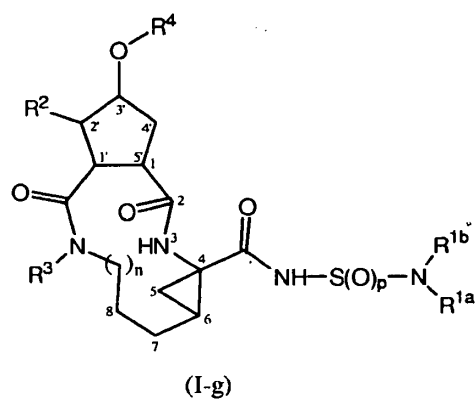
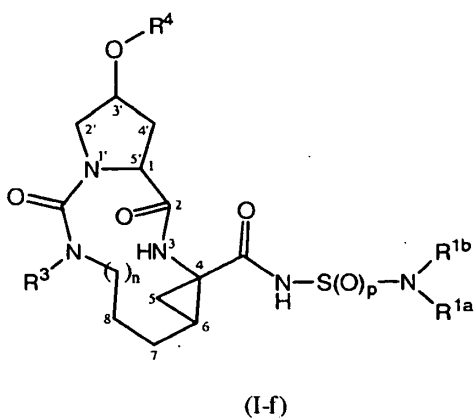
Son de particular interés entre los compuestos de fórmulas (I-c) y (I-d), los que tienen la configuración estereoquímica de los compuestos de fórmulas (I-a) y (I-b), respectivamente.

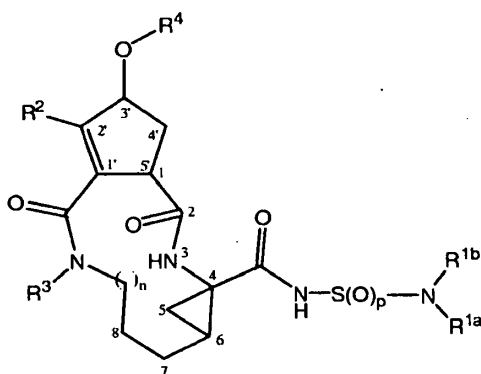
5 El doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8 en los compuestos de fórmula (I), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), puede estar en configuración *cis* o *trans*. Preferentemente el doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8 está en una configuración *cis*, como se representa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

10 Puede haber presente un doble enlace entre los átomos de carbono 1' y 2' en los compuestos de fórmula (I), o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), como se representa la fórmula (I-e) a continuación.



15 Aún otro subgrupo particular de compuestos de fórmula (I) son los representados por las fórmulas estructurales siguientes:

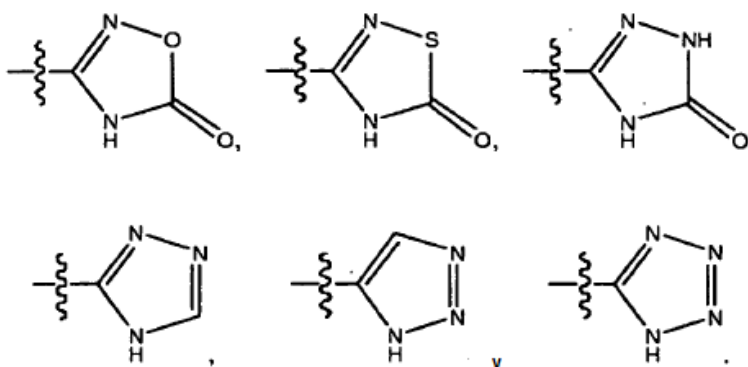




(I-h)

Son de particular interés entre los compuestos de fórmulas (I-f), (I-) y (I-h), los que tienen la configuración estereoquímica de los compuestos de fórmulas (I-a) y (I-b).

- 5
- En (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y (I-h), cuando sea pertinente, X, n, p, R^{1a}, R^{1b}, R², R³ y R⁴ son los especificados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento.
- 10 Se debe comprender que los grupos de compuestos de fórmula (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h) definidos antes, así como cualquier otro subgrupo definido en este documento, tienen la intención de comprender todos los N-óxidos, las sales de adición, las aminas cuaternarias, los complejos metálicos y las formas estereoquímicamente isoméricas de dichos compuestos.
- 15 Cuando n es 2, la porción -CH₂- entre paréntesis asociada con "n" corresponde a etanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 3, la porción -CH₂- entre paréntesis asociada con "n" corresponde a propanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 4, la porción -CH₂- entre paréntesis asociada con "n" corresponde a butanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 5,
- 20 la porción -CH₂- entre paréntesis asociada con "n" corresponde a pentanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 6, la porción -CH₂- entre paréntesis asociada con "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 los compuestos en los que n es 4 o 5.
- 25 Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde
- (a) cada R^{1a} y R^{1b} es, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆alquilo, como metilo, etilo o *tert*-butilo, preferentemente al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es C₁₋₆alquilo;
- 30 (b) uno de R^{1a} y R^{1b} es C₃₋₇cicloalquilo o arilo, por ej. cuando uno de R^{1a} y R^{1b} es ciclopropilo o fenilo;
- (c) R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquilcarbonilpiperazinil-piperazinilo o morfolinilo.
- Otras realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que uno de R^{1a} y R^{1b} es un grupo Het seleccionado entre
- 35



Otras realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde

- 5 (a) R^2 es hidrógeno;
 (b) R^2 es C_{1-6} alquilo, preferentemente metilo.

Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde

- 10 (a) X es N, C (donde X está unido a través de un doble enlace) o CH (donde X está unido a través de un enlace simple) y R^2 es hidrógeno;

- 15 (a) X es C (donde X está unido a través de un doble enlace) y R^2 es C_{1-6} alquilo, preferentemente metilo.
 (b) Otras realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde
 (c) R^3 es hidrógeno;
 (d) R^3 es C_{1-6} alquilo;
 (e) R^3 es amino, o mono- o di C_{1-6} alquilamino; o
 (f) R^3 es C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo o C_{3-7} Cicloalquilo.

- 20 Son realizaciones preferidas de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de fórmula (I) en los que R^3 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, amino, o mono- o di C_{1-6} alquilamino, más preferentemente R^3 hidrógeno, metilo, amino o metilamino.

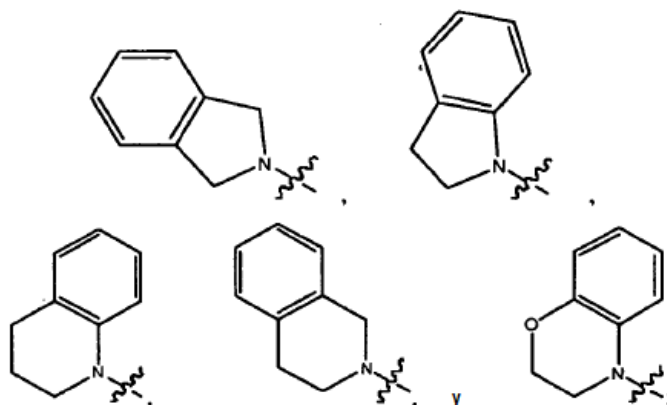
25 Otros subgrupos de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que R^4 es fenilo, naftilo, piridilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, pirimidinilo, [1,8]naftiridinilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina; todos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre los mencionados en relación con R^4 en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de sus subgrupos.

30 Otros subgrupos de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que

- 35 (a) R^4 es fenilo, naftilo (en particular 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);

- (b) R^4 es triazolilo (en particular triazol-1-ilo o triazol-2-ilo), tetrazolilo (en particular tetrazol-1-ilo o tetrazol-2-ilo), 6-oxo-piridazin-1-ilo, pirazolilo (en particular pirazol-1-ilo) o imidazolilo (en particular imidazol-1-ilo o imidazol-2-ilo);

- 40 (c) R^4 es un heterociclo seleccionado entre



y donde cada uno de los radicales R^4 mencionados antes puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre los mencionados en relación con R^4 en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).

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

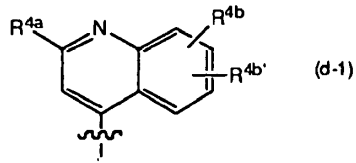
10 Preferentemente L es -O-, y R^4 es como se especificó antes en (a). Preferentemente L es un enlace directo y R^4 es como se especificó antes en (b). Preferentemente L es un radical bivalente -OC(=O)- y R^4 es como se especificó antes en (c).

15 Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que L es -O- y R^4 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, independientemente, opcionalmente mono, di o tri sustituido con C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, nitro, hidroxilo, halo, trifluorometilo, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)NR⁵R^{5b}, C₃₋₇cicloalquilo, arilo, Het, -C(=O)OH o -C(=O)OR^{6a}; donde arilo o Het está cada uno, independientemente, opcionalmente sustituido con halo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo (por ej. 4-metilpiperazinilo) o morfolinilo, y donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo.

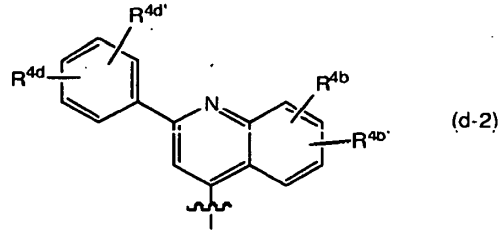
25 Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que L es -O- y R^4 es quinolinilo (en particular quinolin-4-ilo), isoquinolinilo (en particular isoquinolin-1-ilo), quinazolinilo (en particular quinazolin-4-ilo), o pirimidinilo (en particular pirimidin-4-ilo), cualquiera de los cuales está, independientemente, 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, C₁₋₄alquilpiridilo, pirimidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, C₁₋₄alquilpiperazinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, C₁₋₄alquilpirazolilo, tiazolilo, C₁₋₄alquiltiazolilo, ciclopropiltiazolilo, o mono- o diC₁₋₄alquilaminotiazolilo; y donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo (en particular uno o dos metilos).

30 Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^4 es quinolinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 (o con 1, 2 o 3) sustituyentes seleccionados entre los mencionados como sustituyentes posibles en los sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos de R^4 , como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).

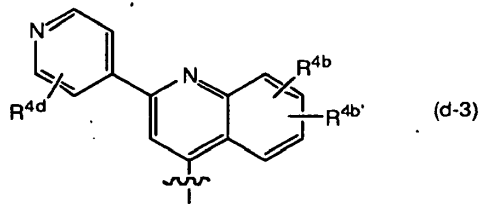
35 Realizaciones específicas de la invención son los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^4 es (d-1) un radical de fórmula



(d-2) un radical de fórmula

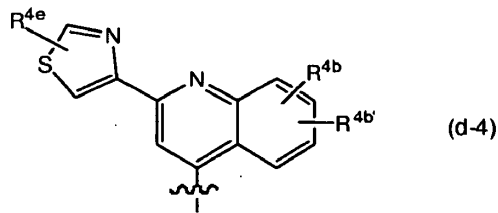


(d-3) un radical de fórmula

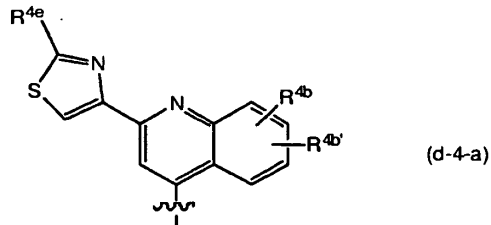


5

(d-4) un radical de fórmula

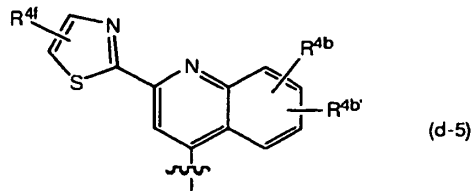


o en particular, (d-4-a) un radical de fórmula

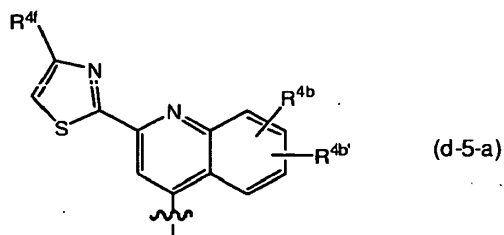


10

(d-5) un radical de fórmula



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



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

cada R^{4a} , R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4d} , $R^{4d'}$, R^{4e} , R^{4f} es independientemente cualquiera de los sustituyentes seleccionados entre los mencionados como sustituyentes posibles en los sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos de R^4 , como se especificó en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I);

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

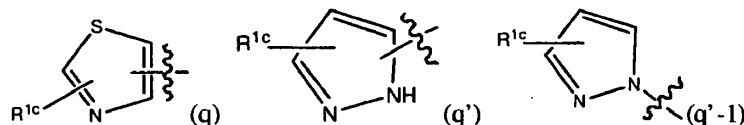
R^{4b} y $R^{4b'}$ pueden ser, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-NR^{5a}R^{5b}$ (en particular amino o mono- o di- C_{1-6} alquilamino), $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ (en particular aminocarbonilo o mono- o di- C_{1-6} alquilaminocarbonilo), nitro, hidroxilo, halo, trifluorometilo, $-C(=O)OH$ o $-C(=O)OR^{6a}$ (en particular donde R^{6a} es C_{1-6} alquilo);

donde cada R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} mencionado antes o más adelante es independientemente según se definieron en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I);

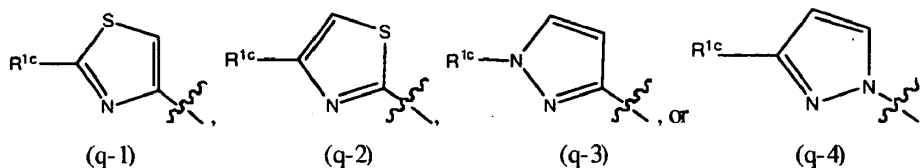
o, en particular, donde en los radicales (d-1) - (d-5), así como en (d-4-a) y (d-5-a): R^{4a} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilitio, mono- C_{1-6} alquilamino, amino, C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het;

más específicamente R^{4a} es arilo o Het; son de interés las realizaciones en las que R^{4a} es fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, cada uno sustituido como se especificó en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); en realizaciones específicas dicho arilo o Het puede estar cada uno, independientemente, opcionalmente sustituido 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 donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo; y en particular R^{4a} puede ser un radical Het; donde Het puede incluir pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo; y donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo;

Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R^{4a} es un radical



o, en particular, donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en:



en el que, cuando es posible un nitrógeno puede tener un sustituyente R^{4c} o una unión con el resto de la molécula; cada R^{4c} es cualquiera de los sustituyentes R^4 y se puede seleccionar entre los mencionados como sustituyentes posibles en los sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos de R^4 , como se especificó en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I);

específicamente cada R^{4c} 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 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 donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo y pirazolilo, pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 (en particular con 1 o 2) sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo, amino, mono- o di- C_{1-6} alquilamino;

más específicamente cada R^{4c} 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 donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo;

y cuando R^{4c} está sustituido en un átomo de nitrógeno, es preferentemente un carbono que contiene un sustituyente que está conectado al nitrógeno a través de un átomo de carbono o de uno de sus átomos de carbono; específicamente cada R^{4d} y $R^{4d'}$ puede ser independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi o halo;

o más específicamente cada R^{4d} en (d-3) puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiloxi o halo; específicamente R^{4e} 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 donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar

5 preferentemente cada R^{4b} es C_{1-6} alcoxi, más preferentemente metoxi; específicamente R^{4f} 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.

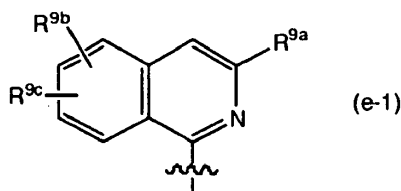
10 Son realizaciones específicas de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R^4 es 7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-ilo y L es -O-.

Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R^4 es

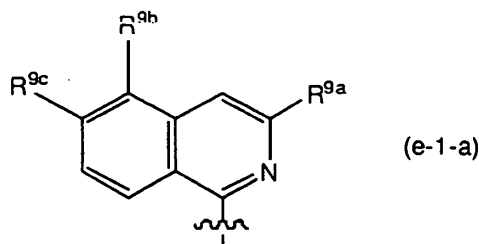
15 (e) isoquinolinilo (en particular 1-isoquinolinilo), opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 (o con 1, 2 o 3) sustituyentes seleccionados entre los mencionados como sustituyentes posibles en los sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos de R^4 , como se especificó en las definiciones de los compuestos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

Dichas realizaciones específicas son aquellas en las que R^4 es

20 (e-1) un radical de fórmula



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



25 donde R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} son independientemente uno de otro, cualquiera de los sustituyentes seleccionados entre los mencionados como sustituyentes posibles en los sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos de R^4 , como se especificó en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); en particular

30 R^{9a} puede tener los mismos significados que R^{4a} según se especificó antes; en particular puede ser arilo o Het, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con cualquiera de los radicales mencionados como sustituyentes de arilo o de Het como en las definiciones especificadas de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) (que incluye la cantidad de sustituyentes); específicamente dicho arilo o Het puede estar sustituido con 1, 2 o 3 (en particular con uno) radicales R^{10} ; donde dicho

35 R^{10} es cualquiera de los radicales mencionados como sustituyentes de arilo o Het como en las definiciones especificadas de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos los compuestos de fórmula (I) según se definieron antes; o en particular R^{10} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, amino opcionalmente mono o disustituido con C_{1-6} alquilo, o aminocarbonilo o mono- o di C_{1-6} alquilaminocarbonilo; donde Het también incluye pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo (por ej. 4-metilpiperazinilo), o morfolinilo; y donde los grupos morfolinilo o piperidinilo pueden estar opcionalmente

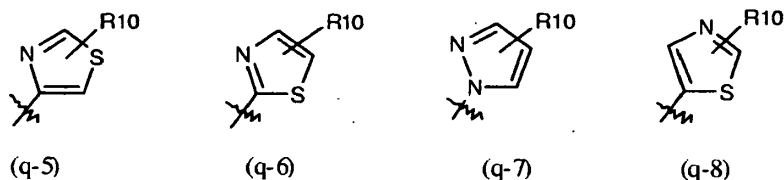
40 sustituidos con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo y pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 (en particular con 1 o 2) sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino; R^{9b} puede tener los mismos significados que R^{4b} según se especificó antes; en particular puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, halo (por ej. bromo, cloro o fluoro); R^{9c} puede tener los mismos significados que R^{4c} según se especificó antes; en particular puede ser hidrógeno o C_{1-6} alcoxi.

En particular R^{9a} en el radical isoquinolinilo especificado en (e-1) o (1-e-a) incluye fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo o pirazolilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con R^{10} según se definió antes, en particular

opcionalmente sustituido con un R^{10} que puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo (por ej. metilo, etilo, isopropilo o *tert*-

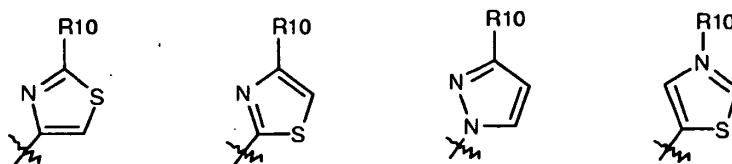
butilo), amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆ alquilpiperazinilo (por ej. 4-metilpiperazinilo), o morfolinilo, C₁₋₆alquilamino, (C₁₋₆alquil)₂amino, aminocarbonilo, o mono- o diC₁₋₆alquilaminocarbonilo; y donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo.

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



- 10 donde cada R¹⁰ es cualquiera de los radicales mencionados como sustituyentes de Het según se especificó en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o en particular R¹⁰ es como se definió antes; especialmente R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo (por ej. metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo), amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo (por ej. 4-metilpiperazinilo) o morfolinilo; C₁₋₆alquilamino, (C₁₋₆alquil)₂amino, aminocarbonilo, o mono- o di-C₁₋₆alquilaminocarbonilo; y donde los grupos morfolina y piperidina pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo.

- 15 También preferentemente R^{9a} en el radical isoquinolinilo especificado en (e-1) o (e-1-a) incluye:

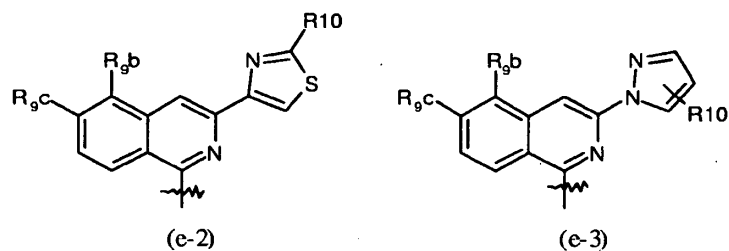


- 20 donde cada R¹⁰ es como se definió antes, y especialmente es hidrógeno, halo, C₁₋₆alquilo (por ej. metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo), amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo (por ej. 4-metilpiperazinilo) o morfolinilo; C₁₋₆alquilamino, (C₁₋₆alquil)₂amino, aminocarbonilo, o mono- o diC₁₋₆alquilaminocarbonilo; y donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo.

- 25 R^{9b} en el radical isoquinolinilo especificado en (e-2) puede ser hidrógeno, C₁₋₆alquilo, halo (por ej. bromo, cloro o fluoro), especialmente hidrógeno o bromo.

- R^{9b} en el radical isoquinolinilo especificado en (e-2) puede ser hidrógeno o C₁₋₆alcoxi (por ej. metoxi).

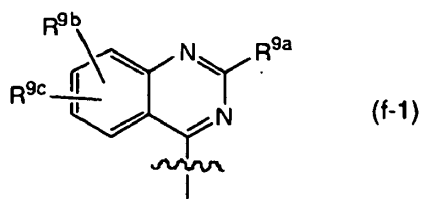
Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R⁴ es



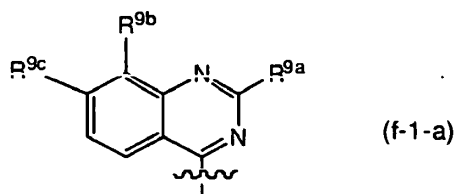
- 30 donde R^{9b} es hidrógeno o halo (por ej. bromo) y R^{9c} es hidrógeno o C₁₋₆alcoxi (por ej. metoxi).

- 35 Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R⁴ es

(f) quinazolinilo (en particular quinazolin-4-ilo), opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 (o con 1, 2 o 3) sustituyentes seleccionados entre los mencionados como sustituyentes posibles en los sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos de R⁴, según se especificó en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I). La realizaciones quinazolina de R⁴ incluyen (f-1) un radical:



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



donde R^{9a} , R^{9b} y R^{9c} tienen los significados indicados antes en relación con R^4 cuando es isoquinolinilo (como en los radicales (e-1), (e-1-a), etc.).

donde específicamente R^{9a} es C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres (en particular con uno) R^{10} ; donde R^{10} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, o morfolinilo, aminocarbonilo, mono o di C_{1-6} alquilaminocarbonilo; donde los grupos piperidinilo o morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo o pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 (o con 1 o 2) sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino (en particular seleccionado entre C_{1-6} alquilo);

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

R^{9c} es hidrógeno o C_{1-6} alcoxi;

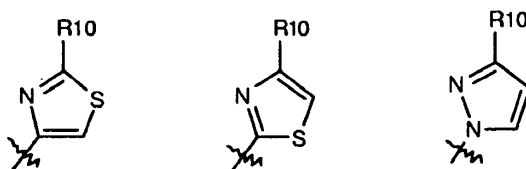
Las realizaciones preferidas de R^{9a} para las quinazolininas incluyen arilo o Het, especialmente en las que R^{9a} es fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo o pirazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres (en particular con uno) R^{10} según se definió.

Las realizaciones de R^{10} para quinazolina incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, halo (que incluye dihalo, como difluoro), pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo (por ej. 4-metilpiperazinilo) o morfolinilo, C_{1-6} alquilamino, (C_{1-6} alquil) $_2$ amino, aminocarbonilo, mono o di C_{1-6} alquilaminocarbonilo o C_{3-7} cicloalquilo (en particular ciclopropilo).

Preferentemente R^{9a} en el radical quinazolilo especificado en (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) y (q-8) especificados antes;

donde en esos radicales R^{10} es como se definió antes o en particular es hidrógeno, C_{1-6} alquilo (como metilo, etilo, isopropilo, *tert*-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 las quinazolininas puede incluir



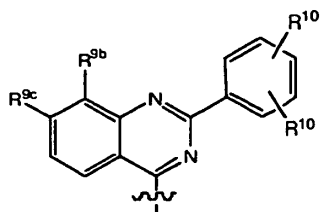
donde R^{10} hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo (como metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo), C_{1-6} alquilamino, (C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alquilamido, morfolinilo o piperidin-1-ilo, donde el morfolinilo y el piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos C_{1-6}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

Otras realizaciones de R^{9a} para las quinazolininas incluyen fenilo sustituido con uno o dos grupos R^{10} como hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-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).

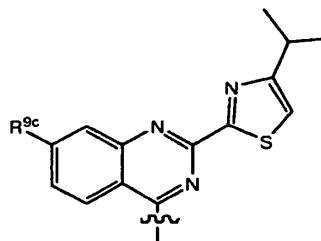
Las realizaciones de R^{9b} para las quinazolininas incluyen hidrógeno, C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo), halo (por ej. bromo, cloro o fluoro) especialmente en las que R^{9b} es hidrógeno o bromo.

Las realizaciones de R^{9c} para las quinazolininas incluyen hidrógeno o C₁₋₆alcoxi (en particular metoxi).

Las realizaciones específicas de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que R⁴ es:



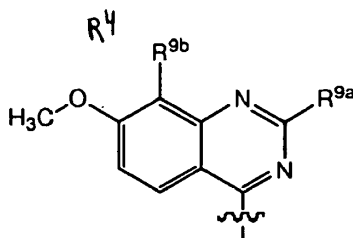
(f-2)



(f-3)

5 donde cada R¹⁰ y R^{9c} es como se especificó antes y en particular R^{9c} es hidrógeno o C₁₋₆alcoxi (por ej. metoxi).

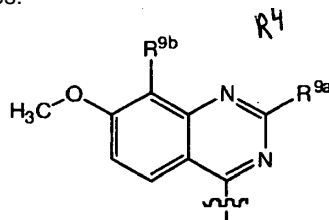
Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R⁴ es



(g-1)

10 donde R^{9a} es como se definió en cualquiera de los grupos o subgrupos de compuestos de fórmula (I), preferentemente R^{9a} es p-metoxifenilo o p-fluorometilo; y R^{9b} es hidrógeno, halo, metilo o trifluorometilo.

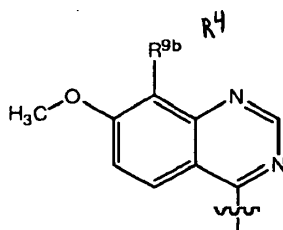
15 Otras realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R⁴ es:



(g-1)

donde R^{9a} es metoxi, etoxi o propoxi; y R^{9b} es hidrógeno, fluoro, bromo, cloro, yodo, metilo, etilo, propilo o trifluorometilo.

20 Otras realizaciones de la invención son los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R⁴ es:



(g-2)

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

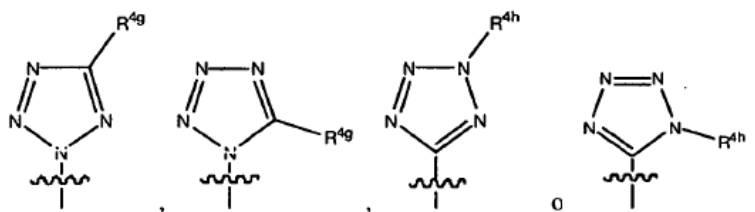
25 Los preferidos entre los subgrupos de compuestos de las realizaciones en los que R⁴ es un radical (d-1) - (d-5), (e-1)

- (e-3), (f-1) - (f-3) según se especificó antes, son los compuestos de los subgrupos en los que L es -O-.

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

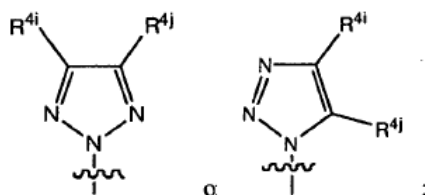
15 Otras realizaciones de la invención son los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde L es un enlace directo y R^4 se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, 4,5-dihidro-1*H*-pirazol, pirazolidina, imidazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona,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

Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que L es un enlace directo y R^4 es tetrazolilo opcionalmente sustituido según se representa a continuación:



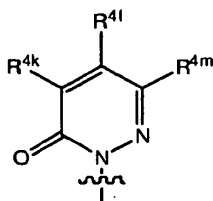
25 donde R^{4g} es hidrógeno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)R^7$, $-SO_pR^8$, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het; R^{4h} es hidrógeno, $-NR^{5a}R^{5b}$, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het; y R^{5a} , R^{5b} , R^7 y R^8 son como se los definió antes.

30 Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde L es un enlace directo y R^4 es triazolilo opcionalmente sustituido según se representa a continuación:



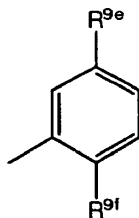
35 donde R^{4i} y R^{4j} se selecciona cada uno, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)R^7$, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con $-NR^{5a}R^{5b}$ o arilo; o alternativamente, R^{4i} y R^{4j} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, pueden formar una porción cíclica seleccionada del grupo que consiste en arilo y Het.

Otros sustituyentes preferidos para R^4 cuando L es un enlace directo, incluyen piridazinona y sus derivados como se muestra a continuación:



5 donde R^{4k}, R^{4l} y R^{4m} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, azido, halo, C₁-C₆alquilo, -NR^{5a}R^{5b}, C₃₋₇cicloalquilo, arilo y Het; o alternativamente, R^{4k} y R^{4l} o R^{4l} y R^{4m} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, pueden formar una porción fenilo, que a su vez puede estar opcionalmente sustituida con azido, halo, C₁-C₆alquilo, -NR^{5a}R^{5b}, C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het.

10 Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que L es -O-(C=O)-NR^{5a}- o en particular en los que L es -O-(C=O)-NH- y R⁴ es arilo como se definió antes; o R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre los mencionados como sustituyentes posibles 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 R⁴ es un radical de fórmula:

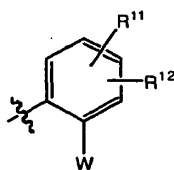


15 donde
 R^{9e} es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo o halo;
 R^{9f} es -COOH, -C(=O)OR^{6a}, halo, Het o arilo; donde Het y arilo son según se definieron en este documento y
 R^{6a} es C₁₋₆alquilo, preferentemente R¹⁰ es metilo o etilo;

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

20 En particular, R^{9f} puede ser -COOC₁₋₆alquilo (por ej. -C(=O)OEt), fenilo, tiazolilo, 1-piperidinilo o 1-pirazolilo, donde los grupos fenilo, piperidinilo y pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con C₁₋₆alquilo, en particular con metilo.

25 Otras realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o de cualquier grupo de los compuestos de fórmula (I) en los que L es -O-(C=O)-NR^{5a}- o, en particular, en los que L es -O-(C=O)-NH- y R⁴ es un radical de fórmula:



30 donde R¹⁰ y R¹¹, independientemente uno de otro son hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, amino, azido, mercapto, C₁₋₆alquiltio, polihaloC₁₋₆alquilo, arilo o Het; especialmente R¹⁰ y R¹¹, independientemente uno de otro son hidrógeno, halo, nitro, carboxilo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, t-butoxi, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, t-butilcarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, metiltio, etiltio, isopropiltio, t-butiltio, trifluorometilo o ciano;

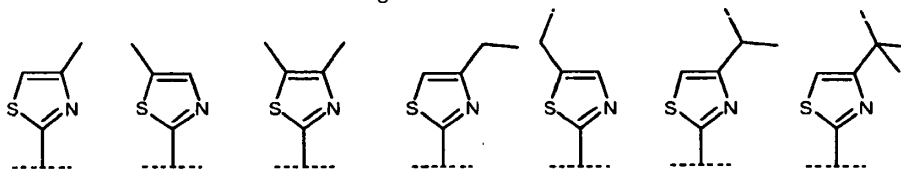
35 W es arilo o Het, o W es -COOH, -COOR^{6a}, donde R^{6a} es C₁₋₆alquilo, preferentemente metilo o etilo.

40 Otros subgrupos de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I), o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que W es fenilo, naftilo (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, más en 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-C₁₋₆alquilpiperazi-1-ilo, más en particular 4-metil-piperazin-1-ilo), furanilo (en particular furan-2-ilo), tienilo (en particular tien-3-ilo), morfolinilo (en

particular morfolin-4-ilo); todos opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxicarbonilo.

5 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; todos opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo (como trifluorometilo) y C₁₋₆alcoxicarbonilo.

10 Otros subgrupos de compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que W es tiazol-2-ilo sustituido con uno o dos C₁₋₆alquilo, como metilo, etilo, isopropilo o *tert*-butilo. Son subgrupos preferidos de los compuestos de fórmula (I) los compuestos de fórmula (I), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que W se selecciona entre las estructuras siguientes:



15 Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) en los que R¹¹ y R¹², 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.

20 Son realizaciones de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) en los que R¹¹ y R¹² 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.

25 Son realizaciones preferidas de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que uno de R¹¹ y R¹² es hidrógeno.

30 Son realizaciones preferidas de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que uno de R¹¹ y R¹² es halo (en particular fluoro), trifluorometilo o C₁₋₆alquilo (en particular metilo). Otras realizaciones preferidas son aquellas en las que uno de R¹¹ y R¹² es halo (en particular fluoro), trifluorometilo o metilo, y el otro de R¹¹ y R¹² es hidrógeno.

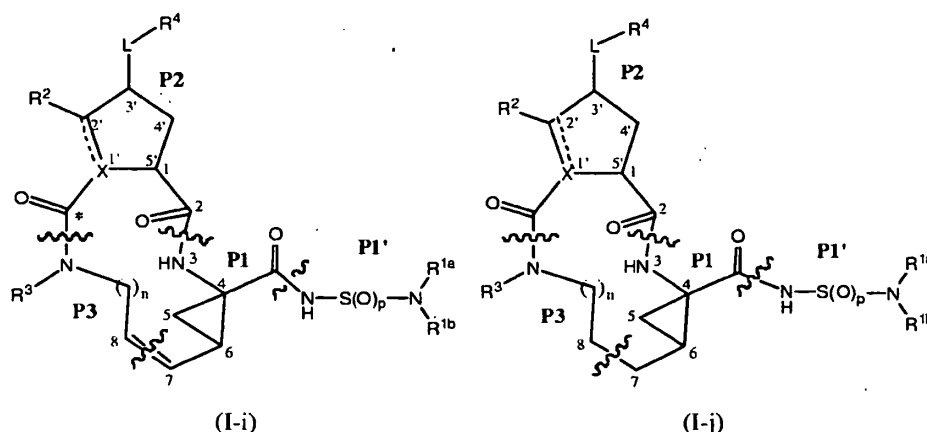
35 Son realizaciones preferidas de la invención los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que uno de R¹¹ y R¹² está en posición para con respecto al grupo W. Otras realizaciones preferidas son los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que uno de R¹¹ y R¹² es halo (en particular fluoro), trifluorometilo o metilo, y está en posición para con respecto al grupo W; el otro de R¹¹ y R¹² puede ser como se definió antes o puede ser hidrógeno.

40 Los compuestos de fórmula (I) constan de tres bloques constructivos P1, P2, P3. El bloque constructivo P1 contiene además una cola P1'. El grupo carbonilo marcado con un asterisco en el compuesto (I-c) siguiente, puede ser parte del bloque constructivo P2 o del bloque constructivo P3. Por razones químicas, el bloque constructivo P2 de los compuestos de fórmula (I) en los que X es C incorpora el grupo carbonilo unido a la posición 1'.

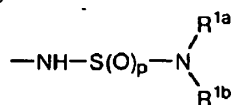
45 La unión de los bloques constructivos P1 con P2, P2 con P3, y P1 con P1' (el grupo -NH-S(O)_p-NR^{1a}R^{2a}) implica formar un enlace amida. La unión de los bloques P1 y P3 implica la formación de un doble enlace. La unión de los bloques constructivos P1, P2 y P3 para preparar los compuestos (I-i) o (I-j) se puede hacer en cualquier secuencia dada. Uno de los pasos implica una ciclación mediante la cual se forma el macrociclo.

50 Más adelante se representan los compuestos (I-i) que son los compuestos de fórmula (I) en los que los átomos de carbono C7 y C8 están unidos por un doble enlace, y los compuestos a (I-j) que son los compuestos de fórmula (I) en los que los átomos de carbono C7 y C8 están unidos por un enlace simple. Los compuestos de fórmula (I-j) se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I-i) mediante reducción del doble enlace del macrociclo.

55



Para simplificar la representación estructural de los productos intermedios y los productos finales en los procedimientos descritos más adelante, el grupo

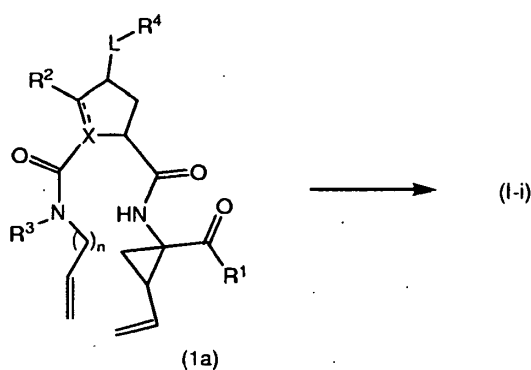


5 es representado por $-\text{R}^1$.

Los procedimientos de síntesis descritos más adelante pretenden ser aplicables también a los racematos, los productos intermedios o productos finales estereoquímicamente puros, o a cualquier mezcla estereoisomérica. Los racematos o las mezclas estereoquímicas se pueden separar en formas estereoisoméricas en cualquier etapa de los procedimientos de síntesis. En una realización, los productos intermedios y los productos finales tienen la estereoquímica especificada antes en los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b).

En una realización, los compuestos (I-i) se preparan formando primero los enlaces amida y a continuación formando el doble enlace de unión entre P3 y P1 con ciclación concomitante al macrociclo.

En una realización preferida, los compuestos (I) en los que el enlace entre C7 y C8 es un doble enlace, que son los compuestos de fórmula (I-i), como los definidos antes, se pueden preparar como se ilustra en el esquema de reacción siguiente:



La formación del macrociclo se puede llevar a cabo a través de una reacción de metátesis de olefinas en presencia de un catalizador metálico adecuado como por ej. el catalizador a base de Ru divulgado 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 de Hoveyda-Grubbs.

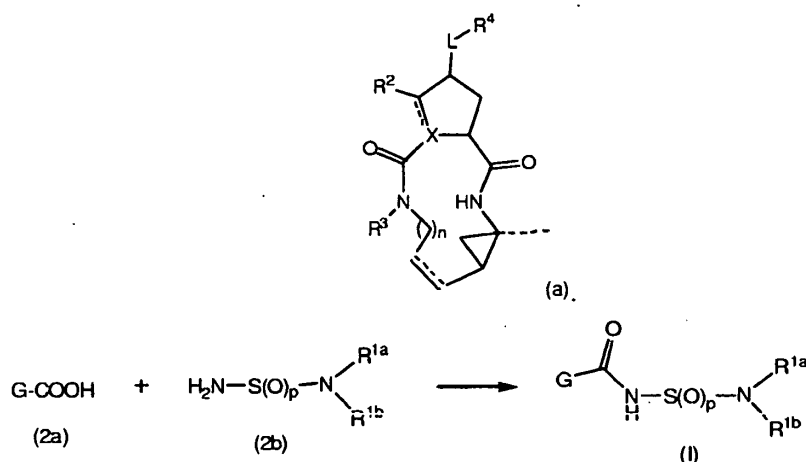
Se pueden usar catalizadores de rutenio estables al aire como cloruro de bis(triciclohexilfosfina)-3-fenil-1H-inden-1-ilideno-rutenio (Neolyst M1[®]) o dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-[(fenil)metileno]rutenio (IV). Otros catalizadores que se pueden usar son los catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación, es decir bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio y (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)-(triciclohexilfosfina)rutenio, respectivamente. Son de particular interés los catalizadores de Hoveyda-Grubbs de primera y segunda generación, que son dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina)-rutenio (II) y 1,3-bis-

(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno) dicloro-(*o*-isopropoxifenilmetileno)rutenio, respectivamente. Para esta reacción también se pueden usar otros catalizadores que contienen metales de transición como Mo.

5 Las reacciones de metátesis se pueden llevar a cabo en un solvente adecuado como por ejemplo éteres, por ej. THF, dioxano, hidrocarburos halogenados, por ej. diclorometano, CHCl_3 , 1,2-dicloroetano y análogos, hidrocarburos, por ej. tolueno. En una realización preferida, la reacción de metátesis se lleva a cabo en tolueno. Esas reacciones se llevan a cabo a temperaturas elevadas en atmósfera de nitrógeno.

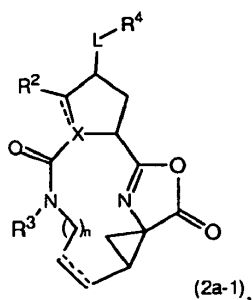
10 Los compuestos de fórmula (I) en los que la unión entre C7 y C8 en el macrociclo es un enlace simple, es decir compuestos de fórmula (I-j), se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I-i) mediante reducción del doble enlace C7-C8 en los compuestos de fórmula (I-i). Esta reducción se puede llevar a cabo por hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador de un metal noble como, por ejemplo, Pt, Pd, Rh, Ru o níquel Raney. Es de interés el Rh sobre alumina. La reacción de hidrogenación se lleva a cabo preferentemente en un solvente como, por ej. un alcohol como metanol, etanol o un éter como THF, o sus mezclas. También se puede
15 agregar agua a esos solventes o mezclas de solventes.

El grupo R^1 se puede conectar al bloque constructivo P1 en cualquier etapa de la síntesis, es decir antes o después de la ciclación, o antes o después de la ciclación y la reducción como se describió precedentemente. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante unión del grupo R^1 a P1 formando un enlace amida entre
20 ambas porciones, como se ilustra en el esquema de reacción siguiente en el que G representa un grupo:



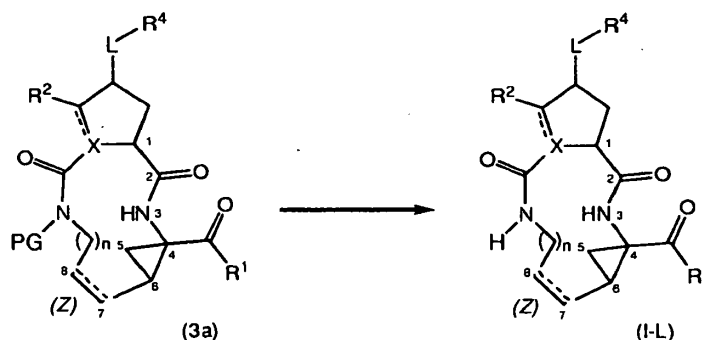
25 El producto intermedio (2a) se puede acoplar con la sulfonamida (2b) mediante una reacción de formación de amida como cualquiera de los procedimientos para la formación de un enlace amida descritos precedentemente. En particular, (2a) se puede tratar con un agente de acoplamiento, por ejemplo *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), EEDQ, IIDQ, EDCI o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (que se comercializa como PyBOP®), en un solvente como un éter, por ej. THF, o un hidrocarburo hidrogenado, por ej. diclorometano, cloroformo, dicloroetano, y hacer reaccionar con la sulfonamida deseada (2b), preferentemente después de hacer reaccionar (2a) con el agente de acoplamiento. Las reacciones de (2a) con (2b) se llevan a cabo preferentemente en presencia
30 de una base, por ejemplo una trialkilamina como trietilamina o diisopropiletilamina, o 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU). El producto intermedio (2a) también se puede convertir en una forma activada, por ej. una forma activada de fórmula general G-CO-Z, donde Z representa halo, o el resto de un éster activo, por ej. Z es un grupo ariloxi 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 del ácido (G-CO-Cl) o un anhídrido de ácido mixto (G-CO-O-CO-R o G-CO-O-CO-OR, donde R en el último es por ej. C_{1-4} alquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, isobutilo o bencilo). La forma activada de G-CO-Z se hace reaccionar con la sulfonamida (2b).
35

La activación del ácido carboxílico en (2a) como se describió en las reacciones anteriores puede llevar a una
40 reacción de ciclación interna para dar un producto intermedio azalactona de fórmula



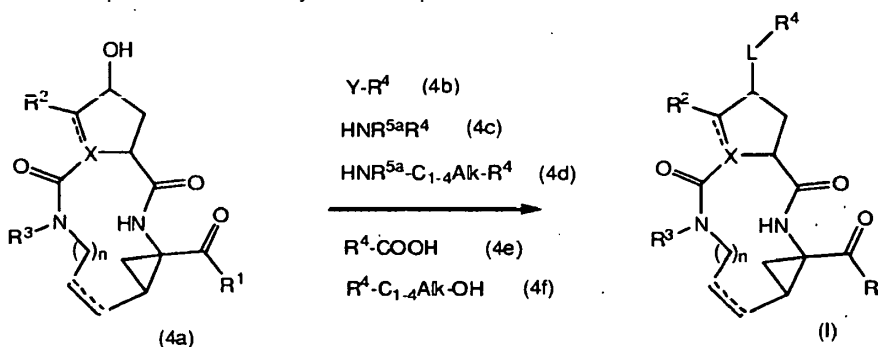
5 en la cual L, X, R², R³, R⁴, n son los especificados antes y en la cual los centros estereogénicos pueden tener la configuración estereoquímica especificada antes, por ejemplo como en (I-a) o (I-b). Los productos intermedios (2a-1) se pueden aislar de la mezcla de reacción, usando la metodología convencional, y el producto intermedio (2a-1) aislado se hace reaccionar después con (2b), o la mezcla de reacción que contiene (2a-1) se puede hacer reaccionar además con (2b) sin aislamiento de (2a-1). En una realización, donde la reacción con el agente de acoplamiento se lleva a cabo en un solvente inmiscible con agua, la mezcla de reacción que contiene (2a-1) se puede lavar con agua o con agua ligeramente básica para eliminar todos los productos secundarios solubles en agua. La solución lavada así obtenida se puede hacer reaccionar después con (2b) sin pasos de purificación adicionales. Por otra parte el aislamiento de productos intermedios (2a-1) puede proporcionar ciertas ventajas en cuanto a que el producto aislado, después de una purificación adicional opcional, se puede hacer reaccionar con (2b), lo que da lugar a menos productos secundarios y un desarrollo más fácil de la reacción.

15 Los compuestos de fórmula (I) en los que R³ es hidrógeno, compuesto representado por (I-L), también se pueden preparar eliminando un grupo protector PG, del producto intermedio con el nitrógeno protegido (3a) correspondiente, como en el esquema de reacción siguiente. El grupo protector PG en particular es cualquier grupo protector de nitrógeno mencionado más adelante y que puede ser eliminado usando procedimientos también mencionados más adelante:



20 Los materiales de partida (3a) de la reacción anterior se pueden preparar siguiendo los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero usando productos intermedios en los que el grupo R³ es PG.

25 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio (4a) con productos intermedios (4b) - (4f) como se ilustra en el esquema de reacción siguiente donde los diversos radicales tienen los significados especificados antes y C₁₋₄Alk representa C₁₋₄alcanodilo:



Y en (4b) representa hidroxilo o un grupo saliente LG como un haluro, por ej. bromuro o cloruro, o un grupo arilsulfonilo, por ej. mesilato, triflato o tosilato y análogos.

5 En una realización, la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de O-arilación e Y representa un grupo saliente. Esta reacción se puede llevar a cabo siguiendo los procedimientos descritos por E. M. Smith et al. (J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885). En particular, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base, preferentemente una base fuerte, en un disolvente inerte, por ej. uno de los solvente mencionados para la formación de un enlace amida.

10 En una realización particular, el material de partida (4a) se hace reaccionar con (4b) en presencia de una base que sea lo suficientemente fuerte para separar un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo un hidruro de un metal alcalino como LiH o hidruro de sodio, o un alcóxido de un metal alcalino como metóxido o etóxido de sodio o potasio, o *tert*-butóxido de potasio, en un solvente inerte como un solvente dipolar aprótico, por ej. DMA, DMF y análogos. El alcoholato resultante se hace reaccionar con el agente de arilación (4b), donde Y es un grupo saliente adecuado como los mencionados antes. La conversión de (4a) en (I) usando este tipo de reacción de O-arilación no cambia la configuración estereoquímica en el carbono que tiene el grupo hidroxilo.

15 Alternativamente, la reacción de (4a) con (4b) también se puede llevar a cabo través de una reacción de Mitsunobu (Mitsunobu, 1981, Synthesis, January, 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 el tratamiento del producto intermedio (4a) con (4b) en el que Y es hidroxilo, en presencia de trifenilfosfina y un agente de activación como azocarboxilato de dialquilo, por ej. azocarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o análogos. La reacción de Mitsunobu cambia la configuración estereoquímica en el carbono que tiene el grupo hidroxilo.

25 Los compuestos de fórmula (I) en los que L es un grupo uretano (L es -O-C(-O)-NR^{5a}-) se pueden preparar haciendo reaccionar (4a) con (4c) o (4d) en presencia de un agente de introducción de carbonilo. El último comprende reactivos como fósgeno o derivados de fósgeno como carbonildiimidazol (CDI). En una realización, (4a) se hace reaccionar con fósgeno proporcionando así el cloroformiato correspondiente que luego de la reacción con una amina, R⁴-NH₂ o H-N.R⁴R^{5a}, proporciona carbamatos, es decir L es -OC(=O)NH- u -OC(=O)NR^{5a}-. Las reacciones del cloroformiato con la amina se llevan a cabo preferentemente usando los mismos solventes y bases que los mencionados para la formación de un enlace amida, mencionados precedentemente, en particular los mencionados en relación con la reacción de (2a) con (2b). Las bases particulares son carbonatos o carbonatos ácidos de metales alcalinos, por ej. carbonato ácido de sodio o potasio, o aminas terciarias, como trialkilamina, por ej. trietilamina.

35 La reacción del alcohol (4a) con un ácido (4e) produce derivados éster de fórmula (4a), es decir L es -O-C(=O)-. Se pueden usar procedimientos estándar para la formación de éster, en particular los descritos antes en relación con la reacción de (2a) con (2c). Estos pueden implicar por ej. convertir el ácido (4e) en una forma activa como un anhídrido de ácido o haluro de ácido, por ejemplo un cloruro de ácido (R¹-C(=O)Cl), y hacer reaccionar la forma activa con el alcohol (4a).

40 Los compuestos de fórmula (I) en los que L es -O-C₁₋₄alcanodiilo-, se pueden preparar mediante una reacción de formación de éter con (4f). La formación de un éter se puede hacer mediante eliminación azeotrópica de agua, o químicamente, por ej. mediante una reacción de Williamson.

45 Los compuestos de fórmula (I) en los que L es un enlace directo se pueden preparar mediante una serie de procedimientos, que se describen más detalladamente más adelante, en la sección que describe la síntesis de los bloques constructivos P2.

50 Alternativamente, para preparar los compuestos de fórmula (I), primero se forma un enlace amida entre los bloques constructivos P2 y P1, seguido de acoplamiento del bloque constructivo P3 a la porción P1 en P1-P2, y la formación subsiguiente de un enlace carbamato o éster entre P3 y la porción P2 en P2-P1-P3 con el concomitante cierre del anillo.

55 Aún otro método de síntesis alternativo es la formación de un enlace amida entre los bloques constructivos P2 y P3, seguido del acoplamiento del bloque constructivo P1 a la porción P3 en P3-P2, y una última formación de un enlace amida entre P1 y P2 en P1-P3-P2 con el concomitante cierre del anillo.

60 Los bloques constructivos P1 y P3 se pueden unir en una secuencia P1-P3. Si se desea, el doble enlace que une P1 y P3 se puede reducir. La secuencia P1-P3 así formada, reducida o no, se puede acoplar al bloque constructivo P2 y la secuencia así formada P1-P3-P2 ciclar a continuación, formando un enlace amida.

Los bloques constructivos P1 y P3 en cualquiera de los métodos anteriores se pueden unir a través de la formación de un doble enlace, por ej. mediante la reacción de metátesis de olefinas descrita antes o una reacción tipo Wittig. Si se desea, el doble enlace así formado se puede reducir, de manera similar a la descrita para la conversión de (I-i) en

(I-j). El doble enlace también se puede reducir en una etapa posterior, es decir después de la adición de un tercer bloque constructivo, o después de la formación del macrociclo. Los bloques constructivos P2 y P1 se unen mediante formación de un enlace amida y P3 y P2 se unen mediante la formación de un carbamato o éster.

5 La cola P1' se puede unir al bloque constructivo P1 en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo antes o después de acoplar los bloques constructivos P2 y P1; antes o después de acoplar el bloque constructivo P3 a P1; o antes o después del cierre del anillo.

10 Se pueden preparar primero los bloques constructivos individualmente y después acoplar, o alternativamente, se pueden acoplar precursores de los bloques constructivos y modificarlos en una etapa posterior para dar la composición molecular deseada.

15 Se pueden proteger las funcionalidades en cada uno de los bloques constructivos para evitar reacciones secundarias.

20 La formación de enlaces amida se puede llevar a cabo usando procedimientos estándar como los utilizados para acoplar aminoácidos en la síntesis de péptidos. Los últimos implican el acoplamiento deshidratante de un grupo carboxilo de un reactante con un grupo amino del otro reactante para formar un enlace de unión amida. La formación de un enlace amida se puede realizar haciendo reaccionar los materiales de partida en presencia de un agente de acoplamiento o convirtiendo la funcionalidad carboxilo en una forma activa como un éster activo, un anhídrido mixto o un cloruro o bromuro de ácido carboxílico. Las descripciones generales de dichas reacciones de acoplamiento y de los reactivos que se usan en ellas se pueden encontrar en libros de texto generales sobre química de péptidos, por ejemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2ª rev. ed., Springer-Verlag, Berlín, Alemania, (1993).

25 Los ejemplos de reacciones de acoplamiento con formación de enlace amida incluyen el método de la azida, el método del anhídrido mixto de carbona-ácido carboxílico (cloroformiato de isobutilo), el método de la carbodiimida (diciclohexilcarbonodiimida, diisopropolcarbodiimida, o carbodiimida soluble en agua como *N*-etil-*N'*-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida), el método del éster activo (por ej. *p*-nitrofenilo, *p*-clorofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, *N*-hidroxisuccinimido y ésteres similares), el método K con el reactivo de Woodward, el método del 1,1-carbonildiimidazol (CDI o *N,N'*-carbonil-diimidazol), los reactivos de fósforo o los métodos de oxidación reducción. Algunos de esos métodos se pueden mejorar agregando catalizadores adecuados, por ej. en el método de la carbodiimida agregando 1-hidroxibenzotriazol, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) o 4-DMAP. Otros agentes de acoplamiento son hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfonio, solo o en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 4-DMAP; o tetrafluoroborato de 2(1-*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Esas reacciones de acoplamiento se pueden realizar en solución (fase líquida) o en fase sólida.

40 Una formación de enlace amida preferida se realiza empleando *N*-etiloxicarbonil-2-etiloxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) o *N*-isobutiloxi-carbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ). A diferencia del procedimiento del anhídrido clásico, EEDQ y IIDQ no requieren base ni bajas temperaturas de reacción. Típicamente, el procedimiento implica hacer reaccionar cantidades equimolares de los componentes carboxilo y amina en un solvente orgánico (se puede usar una amplia variedad de solventes). Después se agrega EEDQ o IIDQ en exceso y la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente.

45 Las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo preferentemente en un solvente inerte, como hidrocarburos halogenados, por ej. diclorometano, cloroformo, solventes dipolares apróticos como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, DMSO, HMPT o éteres como tetrahidrofurano (THF).

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

55 Los grupos funcionales de los bloques constructivos que están unidos entre sí se pueden proteger para evitar la formación de enlaces indeseados. Los grupos protectores adecuados que se pueden usar se listan por ejemplo en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York (1999) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1987).

60 Los grupos carboxilo se pueden proteger como un éster que puede ser escindido para dar el ácido carboxílico. Los grupos protectores que se pueden usar incluyen 1) ésteres de alquilo como metilo, trimetilsililo y *tert*-butilo; 2) ésteres de arilalquilo como bencilo y bencilo sustituido; o 3) ésteres que se pueden escindir con una base suave o un medio reductor suave como ésteres de tricloroetilo y fenacilo.

Los grupos amino se pueden proteger con diversos grupos protectores de N, como:

- 1) grupos acilo como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y *p*-toluensulfonilo;
- 2) grupos carbamato aromáticos como benciloxycarbonilo (Cbz o Z) y benciloxycarbonilos sustituidos, y 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc);
- 3) grupos carbamato alifáticos como *tert*-butiloxycarbonilo (Boc), etoxycarbonilo, diisopropiletoxycarbonilo y aliloxycarbonilo;
- 4) grupos alquilcarbamato cíclicos como ciclopentiloxycarbonilo y adamantiloxycarbonilo;
- 5) grupos alquilo como trifenilmetilo, bencilo o bencilo sustituido como 4-metoxibencilo;
- 6) trialquilsililos como trimetilsililo o *t*.Bu-dimetilsililo; y
- 7) grupos que contienen tiol como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoilo. Son grupos protectores de amino interesantes Boc y Fmoc.

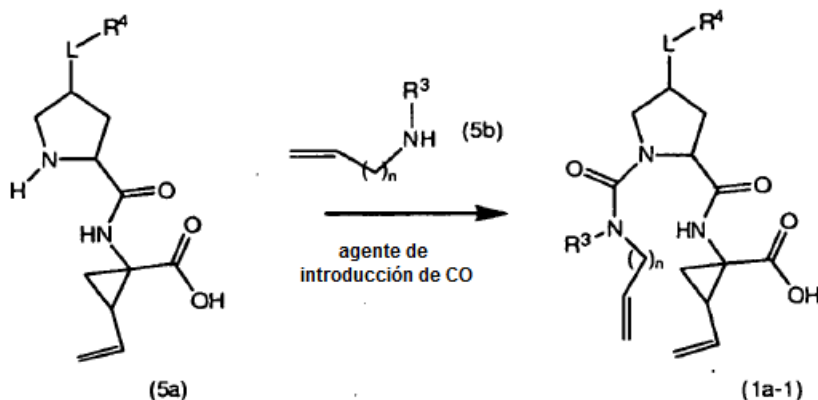
Preferentemente el grupo protector de amino se escinde antes del siguiente paso de acoplamiento. La eliminación de los grupos protectores de N se puede hacer siguiendo procedimientos conocidos en el área. Cuando se usa el grupo Boc, los métodos de elección son ácido trifluoroacético, puro o en diclorometano,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

Otros grupos funcionales que pueden interferir en las reacciones de acoplamiento de los bloques constructivos también pueden ser protegidos. Por ejemplo los grupos hidroxilo se pueden proteger como éteres de bencilo o bencilo sustituido, por ej. éter 4-metoxibencílico, ésteres de benzoilo o benzoilo sustituido, por ej. éster de 4-nitrobenzoilo, o con grupos trialquilsililo (por ej. trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo).

Otros grupos amino se pueden proteger con grupos protectores que se pueden escindir selectivamente. Por ejemplo, cuando se usa Boc como el grupo protector de amino, los grupos protectores de cadena lateral siguientes son adecuados: se pueden usar porciones *p*-toluensulfonilo (tosilo) para proteger otros grupos amino; se pueden usar éteres de bencilo (Bn) para proteger grupos hidroxilo; y se pueden usar ésteres de bencilo para proteger otros grupos carboxilo. O cuando se elige Fmoc para la protección de amino, usualmente los grupos protectores a base de *tert*-butilo son aceptables. Por ejemplo, Boc se puede usar para otros grupos amino; los éteres de *tert*-butilo para los grupos hidroxilo; y los ésteres de *tert*-butilo para otros grupos carboxilo.

Cualquiera de los grupos protectores se puede eliminar en cualquier etapa del procedimiento de síntesis pero preferentemente, los grupos protectores de cualquiera de las funcionalidades no implicadas en los pasos de reacción se eliminan después de haberse completado la construcción del macrociclo. La eliminación de los grupos protectores se puede hacer de cualquier manera que dicte la elección de los grupos protectores, maneras que son bien conocidas por los expertos.

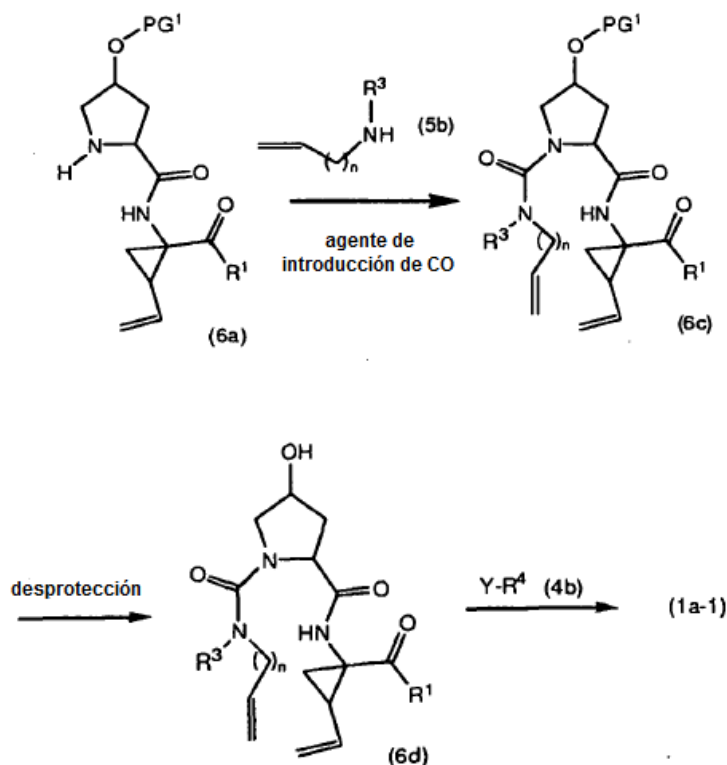
Los productos intermedios de fórmula (1a) en los que X es N, donde dichos productos intermedios están representados por la fórmula (1a-1), se pueden preparar a partir de productos intermedios (5a) que se hacen reaccionar con una alquenamina (5b) en presencia de un agente de introducción de carbonilo como se ilustra en el esquema de reacción siguiente.



Los agentes de introducción de carbonilo (CO) incluyen fósgeno, o derivados de fósgeno como carbonildiimidazol (CDI), y análogos. En una realización (5a) se hace reaccionar con el agente de introducción de CO en presencia de

una base y un solvente adecuados, que pueden ser las bases y los solventes utilizados en las reacciones de formación de amida descritas antes. En una realización particular, la base es un carbonato ácido, por ej. NaHCO_3 , o una amina terciaria como trietilamina y análogos, y el solvente es un éter o un hidrocarburo halogenado, por ej. THF, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , y análogos. Después, se agrega la amina (5b) mediante lo cual se obtienen los productos intermedios (1a-1) como en el esquema anterior. Una ruta alternativa que usa condiciones de reacción semejantes implica hacer reaccionar primero el agente de introducción de CO con la amina (5b) y después hacer reaccionar el producto intermedio así formado con (5a).

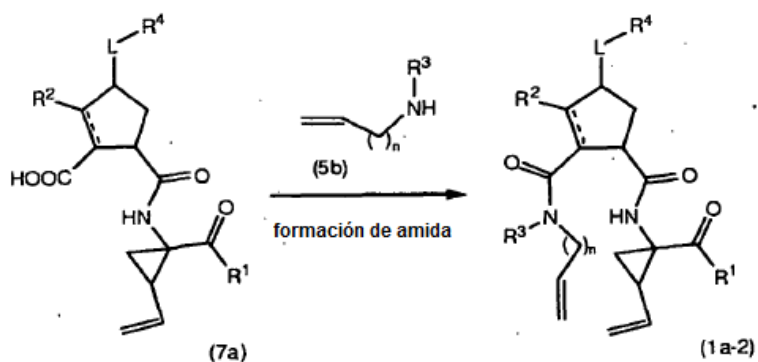
Los productos intermedios (1a-1) se pueden preparar alternativamente de la manera siguiente:



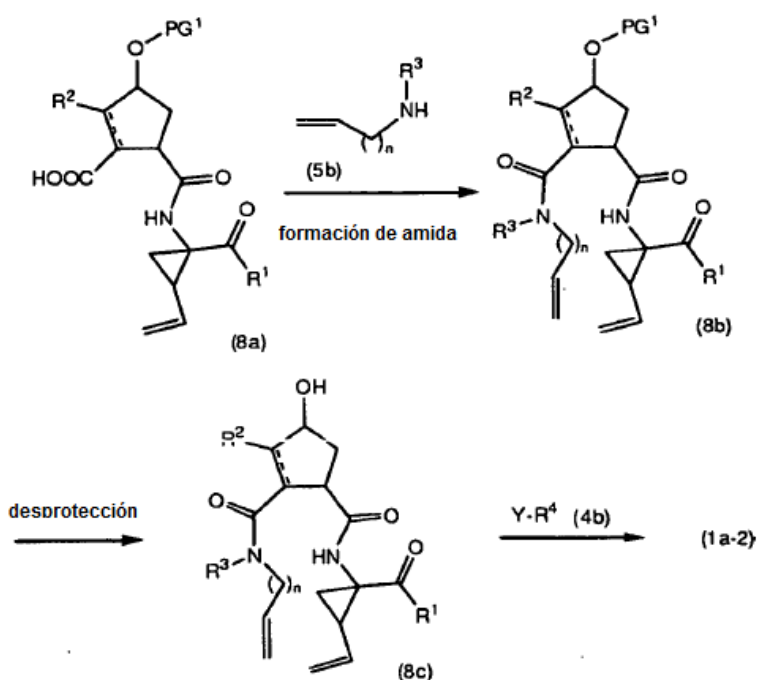
PG¹ es un grupo protector de O, que puede ser cualquiera de los grupos mencionados en este documento y en particular es un grupo benzoilo o benzoilo sustituido como 4-nitrobenzoilo. En el último caso este grupo se puede eliminar por reacción con un hidróxido de un metal alcalino (LiOH, NaOH o KOH), en particular cuando PG¹ es 4-nitrobenzoilo, con LiOH, en un medio acuoso que contenga agua y un solvente orgánico soluble en agua como un alcohol (metanol o etanol) y THF.

Los productos intermedios (6a) se hacen reaccionar con (5b) en presencia de un agente de introducción de carbonilo, similar a los descritos antes, y esta reacción da como resultado productos intermedios (6c). Estos se desprotegen, en particular usando las condiciones de reacción mencionadas antes. El alcohol resultante (6d) se hace reaccionar con productos intermedios (4b) como los descritos antes para la reacción de (4a) con (4b) y esta reacción da como resultado los productos intermedios (1a).

Los productos intermedios de fórmula (1a) en los que X es C, donde dichos productos intermedios están representados por la fórmula (1a-2), se pueden preparar mediante una reacción de formación de amida a partir de los productos intermedios (7a) que se hacen reaccionar con una amina (5b) como se muestra en el esquema de reacción siguiente, usando condiciones de reacción para preparar amidas como las descritas antes.



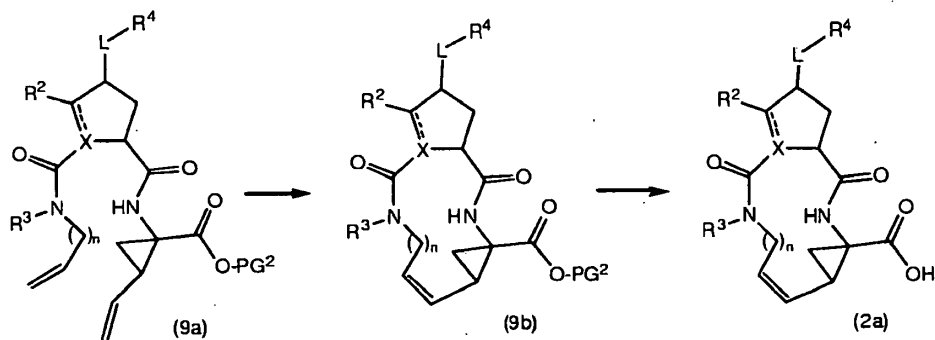
Los productos intermedios (1a-1) se pueden preparar alternativamente de la manera siguiente:



PG¹ es un grupo protector de O como los descritos antes. Se pueden usar las mismas condiciones de reacción descritas antes: la formación de amida como se describió antes, la eliminación de PG¹ como en la descripción de los grupos protectores y la introducción de R⁴ como en las reacciones de (4a) con los reactivos (4b).

5

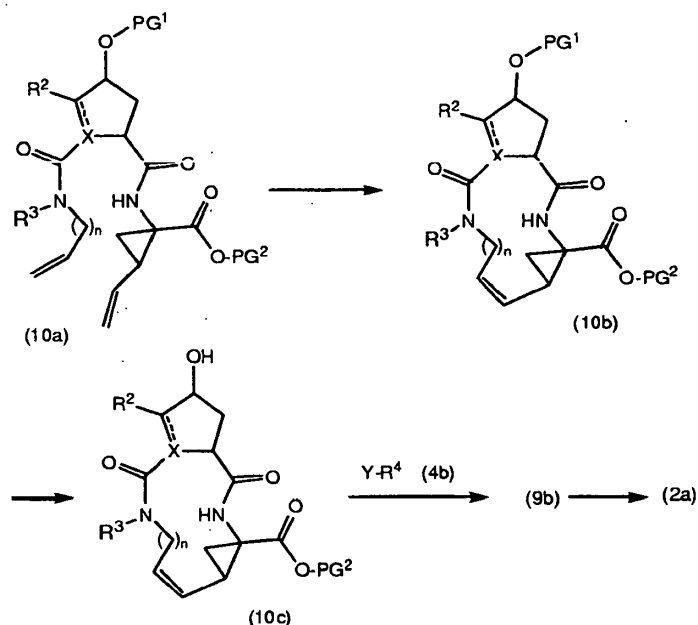
Los productos intermedios de fórmula (2a) se pueden preparar ciclando primero la amida abierta (9a) para dar un éster macrocíclico (9b), que a su vez se convierte en (2a) de la manera siguiente:



10 PG² es un grupo protector de carboxilo, por ej. uno de los grupos protectores de carboxilo mencionados antes, en

particular un éster de C₁₋₄alquilo o bencilo, por ej. un éster de metilo, etilo o *tert*-butilo. La reacción de (9a) para dar (9b) es una reacción de metátesis y se lleva a cabo como se describió antes. El grupo PG² se elimina siguiendo procedimientos también descritos antes. Cuando PG¹ es un éster de C₁₋₄alquilo, se elimina mediante hidrólisis alcalina, por ej. con NaOH o preferentemente LiOH, en un solvente acuoso, por ej. una mezcla C₁₋₄alcohol/agua. Un grupo bencilo se puede eliminar mediante hidrogenación catalítica.

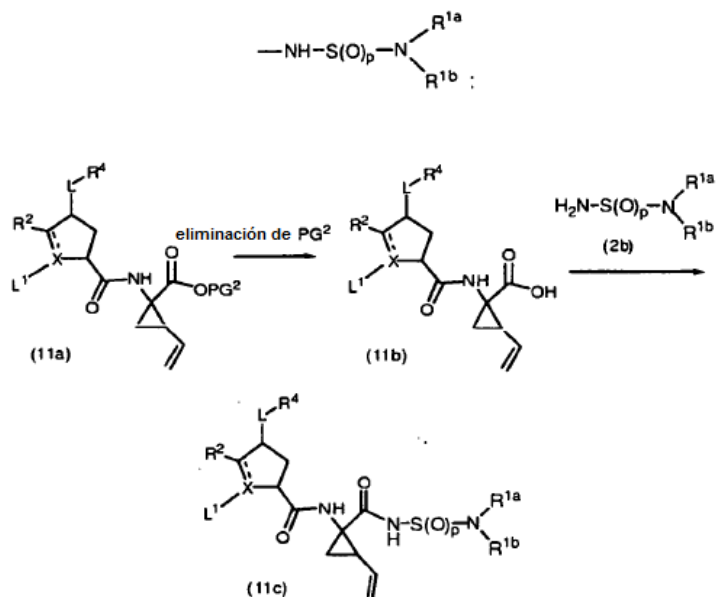
En una síntesis alternativa, los productos intermedios (2a) se pueden preparar de la manera siguiente:



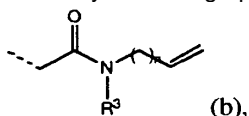
10 El grupo PG¹ se selecciona de forma que sea selectivamente escindible para dar PG². PG² puede ser por ej. ésteres de metilo o etilo, que se pueden eliminar por tratamiento con un hidróxido de un metal alcalino en un medio acuoso, en cuyo caso PG¹ es por ej. *tert*-butilo o bencilo. PG² puede ser ésteres de *tert*-butilo eliminables en condiciones débilmente ácidas o PG¹ puede ser ésteres de bencilo eliminables con ácidos fuertes o mediante hidrogenación catalítica, en los últimos dos casos PG¹ es por ej. un éster benzoico como un éster 4-nitrobenzoico.

15 En primer lugar, los productos intermedios (10a) se ciclan para dar los ésteres macrocíclicos (10b), los últimos se desprotegen por eliminación del grupo PG¹ para dar (10c), los cuales se hacen reaccionar con los productos intermedios (4b), seguido de eliminación del grupo protector de carboxilo PG². La ciclación, la desprotección de PG¹ y PG² el acoplamiento con (4b) son como se describieron antes.

20 El grupo R¹ se puede introducir en cualquier etapa de la síntesis, ya sea en el último paso como se describió antes, o previamente, antes de la formación del macrociclo. El esquema siguiente ilustra la introducción del grupo R¹ que es



En el esquema anterior, PG² es como se definió antes y L¹ es un grupo P3

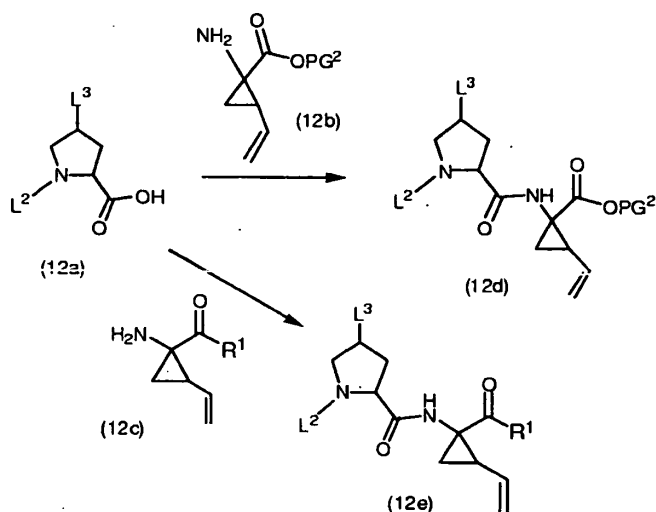


5 cuando n y R³ son como se definieron antes y cuando X es N, L¹ también puede ser un grupo protector de nitrógeno (PG, como se definió antes) y cuando X es C, L¹ también puede ser un grupo -COOPG^{2a}, donde el grupo PG^{2a} es un grupo protector de carboxilo similar a PG², pero donde PG^{2a} se puede escindir selectivamente para dar PG². En una realización PG^{2a} es *tert*-butilo y PG² es metilo o etilo.

10 Los productos intermedios (11c) y (11d) donde L¹ representa un grupo (b) corresponden a los productos intermedios (1a) y se pueden procesar adicionalmente como se especificó antes.

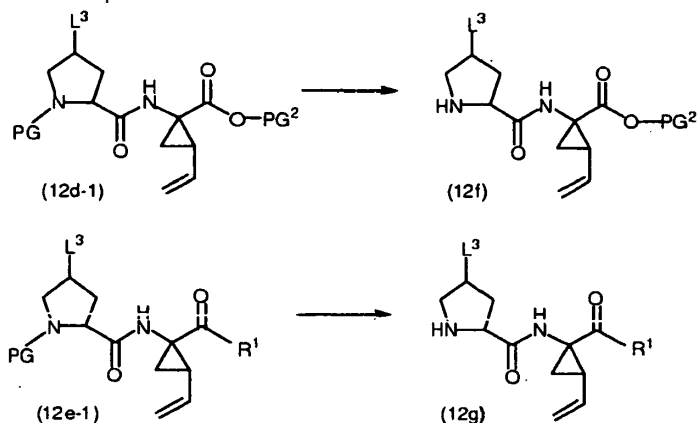
Acoplamiento de los bloques constructivos P1 y P2

15 Los bloques constructivos P1 y P2 se unen usando una reacción de formación de amida siguiendo los procedimientos descritos antes. El bloque constructivo P1 puede tener un grupo protector de carboxilo PG² (como en (12b)) o puede estar ya unido al grupo P1' (como en (12c)). L² es un grupo protector de N (PG), o un grupo (b), como los especificados antes. L³ es hidroxilo, -OPG¹ o un grupo -L-R⁴ como los especificados antes. Cuando en cualquiera de los esquemas de reacción siguientes L³ es hidroxilo, antes de cada paso de reacción, puede ser protegido como un grupo -PG¹ y, si se desea, desprotegido a continuación para volver a ser una función hidroxilo libre. De manera similar
20 a la descrita antes, la función hidroxilo se puede convertir en un grupo -L-R⁴.



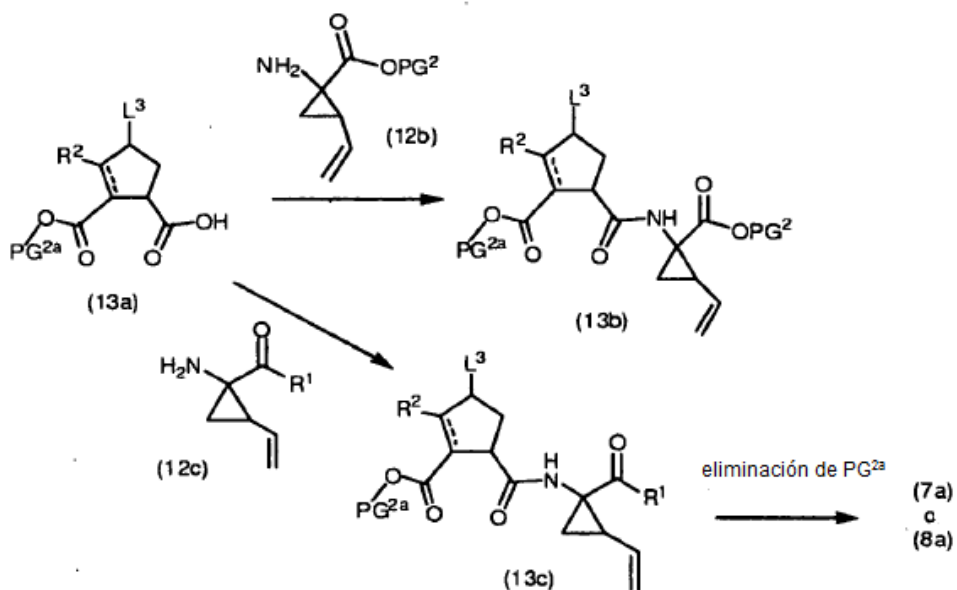
En el procedimiento del esquema anterior, un ciclopropil amino ácido (12b) o (12c) se acopla a la función ácido del bloque constructivo P2 (12a) con la formación de una unión amida, siguiendo los procedimientos descritos antes. Se obtienen los productos intermedios (12d) o (12e). Cuando en el último L² es un grupo (b), los productos resultantes son las secuencias P3-P2-P1 que abarcan algunos de los productos intermedios (11c) o (11d) en el esquema de reacción previo. La eliminación del grupo protector del ácido en (12d), usando las condiciones adecuadas para el grupo protector utilizado, seguida de acoplamiento con una amina H₂N-SO₂R⁶ (2b) o con HOR⁵ (2c) como se describió antes, produce nuevamente los productos intermedios (12e), en los que -COR¹ son grupos amida o éster. Cuando L² es un grupo protector de N, puede ser eliminado para dar los productos intermedios (5a) o (6a). En una realización, PG en esta reacción es un grupo BOC y PG² es metilo o etilo. Cuando además L³ es hidroxilo, el material de partida (12a) es Boc-L-hidroxiprolina. En una realización particular, PG es BOC, PG² es metilo o etilo y L³ es -L⁴.

En una realización, L² es un grupo (b) y esas reacciones implican el acoplamiento de P1 a P2-P3, que dan como resultado los productos intermedios (1a-1) o (1a) mencionados antes. En otra realización, L² es un grupo protector de N PG, que es como se especificó antes, y la reacción de acoplamiento da como resultado productos intermedios (12d-1) o (12e-1), de los cuales se puede eliminar el grupo PG, usando las condiciones de reacción mencionadas antes, para obtener los productos intermedios (12-f) o respectivamente (12g), los cuales abarcan los productos intermedios (5a) y (6a) como se especificó antes:

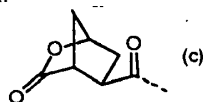


En una realización, el grupo L³ en el esquema anterior representa un grupo -O-PG¹ que puede ser introducido en un material de partida (12a) en el que L³ es hidroxilo. En ese caso PG¹ se elige de modo tal que sea selectivamente escindible para dar el grupo L² que es PG.

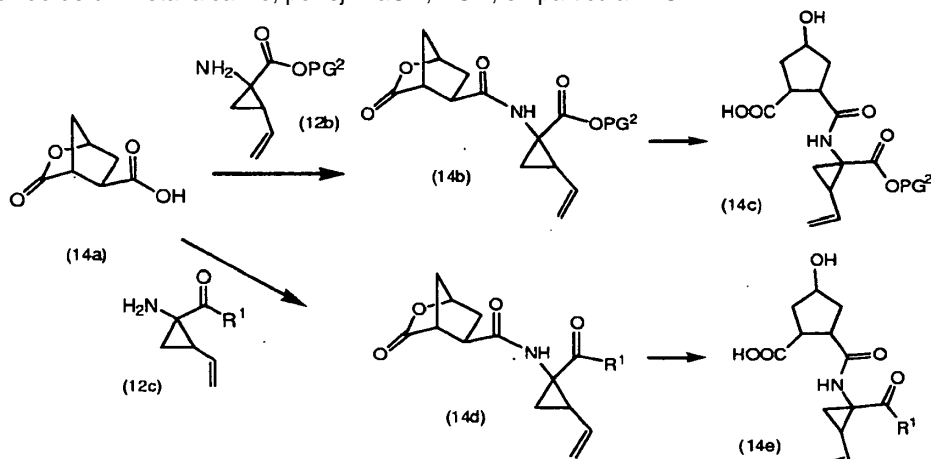
De manera similar, los bloques constructivos P2 en los que X es C, que son derivados de ciclopentano o ciclopenteno, se pueden unir a los bloques constructivos P1 como se ilustra en el esquema siguiente donde R¹, R², L³, PG² y PG^{2a} son grupos protectores de carboxilo. El grupo PG^{2a} se elige típicamente de forma que sea selectivamente escindible para dar el grupo PG². La eliminación de los grupos PG^{2a} en (13c) da como resultado los productos intermedios (7a) u (8a), que se pueden hacer reaccionar con (5b) como se describió antes.



En una realización particular, en la que X es C, R² es H, y en la que X y el carbono que tiene a R² están unidos por un enlace simple (donde P2 es una porción ciclopentano), PG^{2a} y L³ tomados juntos forman un enlace y el bloque constructivo P2 está representado por la fórmula:



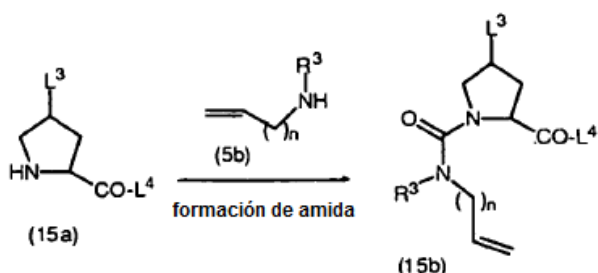
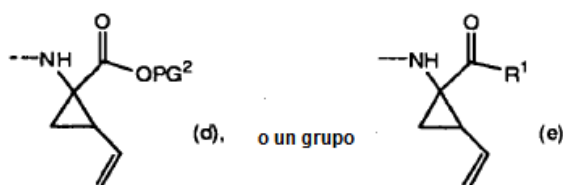
5 Se hace reaccionar el ácido bicíclico (14a) con (12b) o (12c) de manera similar a como se describió antes para dar (14b) y (14c) respectivamente, donde la lactona se abre para dar los productos intermedios (14c) y (14e). Las lactonas se pueden abrir usando procedimientos de hidrólisis de éster, por ejemplo usando condiciones básicas como un hidróxido de un metal alcalino, por ej. NaOH, KOH, en particular LiOH.



10 Los productos intermedios (14c) y (14e) se pueden procesar adicionalmente como se describe más adelante.

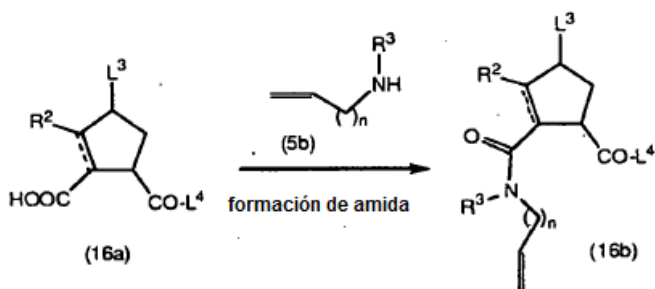
15 Acoplamiento de los bloques constructivos P3 y P2

20 Para los bloques constructivos P2 que tienen una porción pirrolidina, los bloques constructivos P3 y P2 o P3 y P2-P1 se unen usando una reacción de formación de carbamato siguiendo los procedimientos descritos antes para el acoplamiento de (5a) con (5b). Un procedimiento general para el acoplamiento de bloques P2 que tienen una porción pirrolidina, se representa en el esquema de reacción siguiente en el que L³ es como se especificó antes y L⁴ es un grupo -O-PG², un grupo

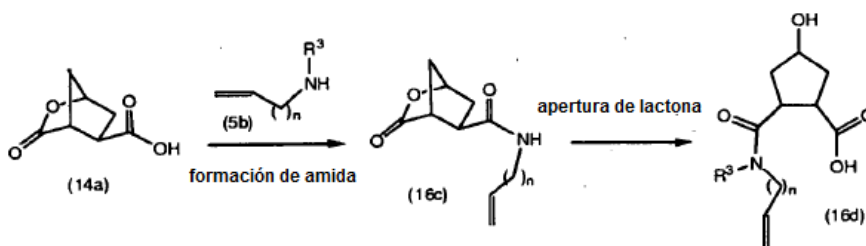


En una realización L^4 en (15a) es un grupo $-OPG^2$, el grupo PG^2 se puede eliminar y el ácido acoplado con ciclopropil amino ácidos (12a) o (12b) resultante, origina los productos intermedios (12d) o (12e) en los que L^2 es un radical (d) o (e).

- 5 Un procedimiento general para acoplar bloques constructivos P3 con un bloque P2 o con un bloque P2-P1 en el que P2 es un ciclopentano o un ciclopenteno se muestra en el esquema siguiente.



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



- 10 Se hace reaccionar la lactona bicíclica (14a) con (5b) en una reacción de formación de amida para dar la amida (16c) en la cual el puente de lactona se abre para dar (16d). Las condiciones de reacción para las reacciones de formación de amida y las reacciones de apertura de la lactona son como las descritas antes o más adelante. A su vez el producto intermedio (16d) se puede acoplar con un grupo P1 como se describe antes.

- 15 Las reacciones de los esquemas anteriores se llevan a cabo usando los mismos procedimientos que los descritos antes para las reacciones (5a), (7a) u (8a) con (5b) y en particular las reacciones anteriores en las que L^4 es un grupo (d) o (e) corresponden a las reacciones de (5a), (7a) u (8a) con (5b), descritas antes.

Los bloques constructivos P1 P1', P2 y P3 utilizados en la preparación de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar partiendo de productos intermedios conocidos en el área. Más adelante se describen más detalladamente

una serie de dichas síntesis.

Se pueden preparar primero los bloques constructivos individualmente y después acoplar o alternativamente, se pueden acoplar precursores de los bloques constructivos y modificarlos en una etapa posterior para dar la composición molecular deseada.

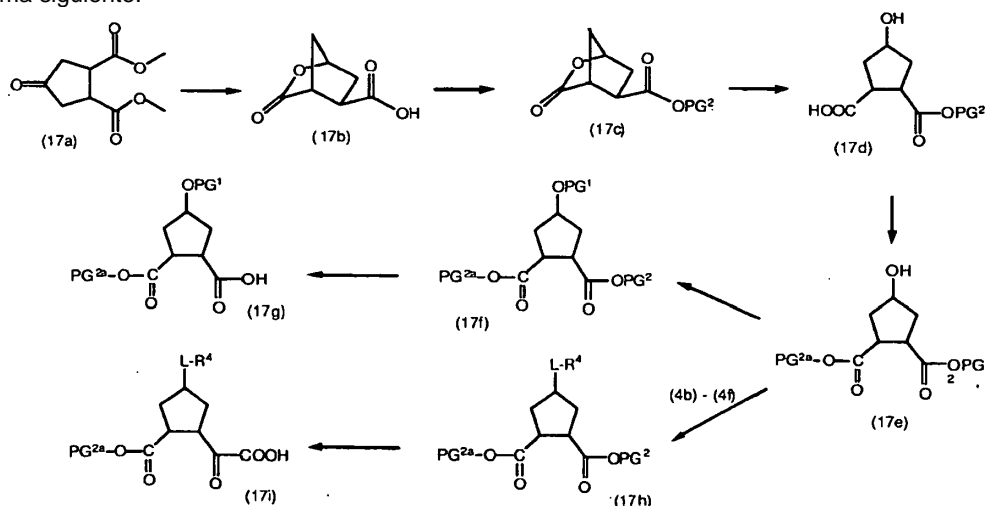
Se pueden proteger las funcionalidades en cada uno de los bloques constructivos para evitar reacciones secundarias.

10 Síntesis de los bloques constructivos P2

Los bloques constructivos P2 contienen una porción pirrolidina, ciclopentano ciclopenteno sustituida con un grupo -L-R⁴.

15 Los bloques constructivos P2 contienen una porción pirrolidina que se puede derivar de la hidroxiprolina comercial.

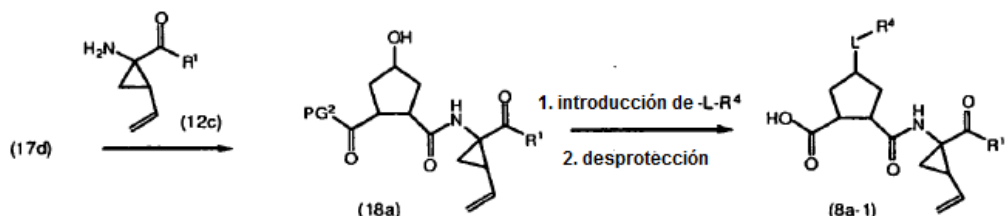
La preparación de bloques constructivos P2 que contienen un anillo ciclopentano se puede realizar como se muestra en el esquema siguiente.



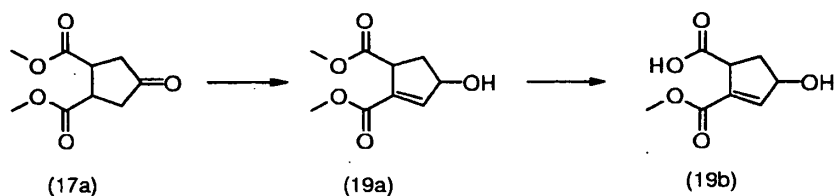
20 Se puede preparar el ácido bicíclico (17b) por ejemplo, a partir de 3,4-bis(metoxicarbonil)-ciclopentanona (17a), como describen Rosenquist et al. en Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. Un primer paso en este procedimiento implica la reducción del grupo ceto con un reductor como borohidruro de sodio en un solvente como metanol, seguida de la hidrólisis de los ésteres y finalmente el cierre del anillo para dar la lactona bicíclica (17b), usando procedimientos de formación de lactonas, en particular usando anhídrido acético en presencia de una base débil como piridina. La funcionalidad ácido carboxílico en (17b) se puede después proteger introduciendo un grupo protector de carboxilo adecuado, como un grupo PG², que es como se especificó antes, proporcionando así el éster bicíclico (17c). El grupo PG², en particular, es lábil al ácido como un grupo *tert*-butilo y se introduce por ej. mediante tratamiento con isobuteno en presencia de un ácido de Lewis o con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base como una amina terciaria como dimetilamino-piridina o trietilamina en un solvente como diclorometano. La apertura de la lactona de (17c) usando las condiciones de reacción descritas antes, en particular con hidróxido de litio, produce el ácido (17d), que se puede usar posteriormente en reacciones de acoplamiento con bloques constructivos P1. El ácido libre en (17d) también se puede proteger, preferentemente con un grupo protector de ácido PG^{2a} que es selectivamente escindible para dar PG², y la función hidroxilo se puede convertir en un grupo -OPG¹ o en un grupo -L-R⁴ usando los reactivos y las condiciones de reacción descritas antes para la reacción de (4a) con (4b) - (4f), o para la preparación de los productos finales o productos intermedios en los que L es un enlace directo, descrita más adelante. Los productos obtenidos luego de la eliminación del grupo PG² son productos intermedios (17g) y (17i) que corresponden a los productos intermedios (13a) o (16a) especificados antes.

40 Los productos intermedios con estereoquímica específica se pueden preparar resolviendo dichos productos intermedios en la secuencia de reacción anterior. Por ejemplo, (17b) se puede resolver siguiendo procedimientos conocidos en el área, por ej. formación de sal con una base ópticamente activa o mediante cromatografía quiral, y los estereoisómeros resultantes se pueden procesar posteriormente como se describió antes. Los grupos OH y COOH en (17d) están en posición *cis*. Se pueden preparar los análogos *trans* invirtiendo la estereoquímica en el carbono que tiene la función, usando reactivos específicos en las reacciones que introducen los grupos -O-PG¹ o -L-R⁴ que inviertan la estereoquímica, como por ej., aplicando una reacción de Mitsunobu.

En una realización, los productos intermedios (17d) se acoplan a los bloques P1 (12b) o (12c), donde las reacciones de acoplamiento corresponden al acoplamiento de (13a) o (16a) con los mismos bloques P1, usando las mismas condiciones. La introducción subsiguiente de un sustituyente $-L-R^4$ como se describió antes, seguida de la eliminación del grupo protector de ácido PG^2 , da como resultado los productos intermedios (8a-1), que son una subclase de los productos intermedios (7a), o parte de los productos intermedios (16a). Los productos de la reacción de la eliminación de PG^2 se pueden acoplar posteriormente al bloque constructivo P3. En una realización PG^2 en (17d) es *tert*-butilo que se puede eliminar en condiciones ácidas, por ej. con ácido trifluoroacético.

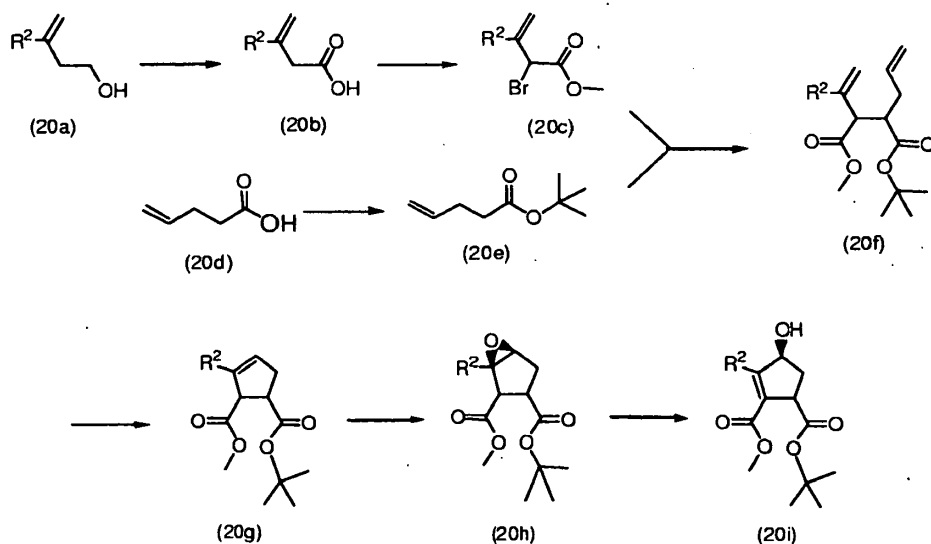


Un bloque constructivo P2 insaturado, es decir un anillo ciclopenteno, se puede preparar como se ilustra en el esquema siguiente.



Una reacción de bromación-eliminación de 3,4-bis(metoxicarbonil)ciclopentanona (17a) como la descrita por Dolby et al. en J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285 seguida de reducción de la funcionalidad ceto con un reductor como borohidruro de sodio proporciona el ciclopenteno (19a). La hidrólisis selectiva de ésteres usando por ejemplo hidróxido de litio en un solvente como una mezcla de dioxano y agua, proporciona el monoéster ciclopenteno sustituido con hidroxilo (19b).

Un bloque constructivo P2 insaturado en el que R^2 también puede ser diferente de hidrógeno, se puede preparar como se muestra en el esquema siguiente.



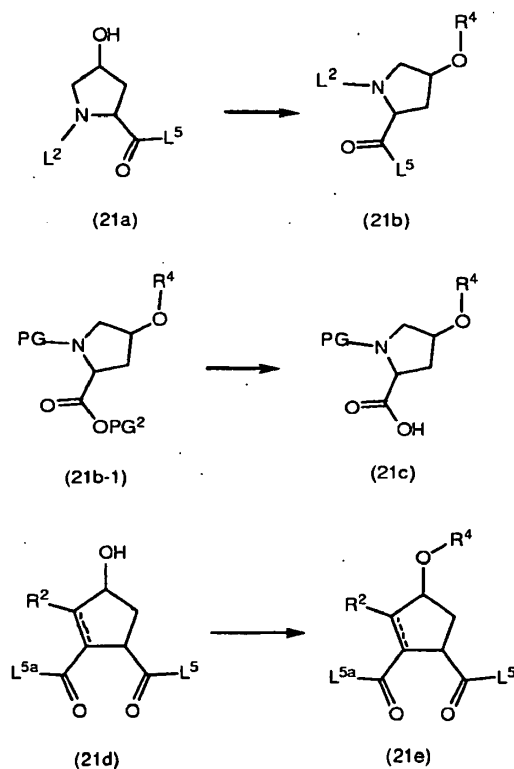
La oxidación de 3-metil-3-buten-1-ol (20a) comercial, en particular con un oxidante como clorocromato de piridinio, produce (20b), que se convierte en el éster metílico correspondiente, por ej. mediante tratamiento con cloruro de acetilo en metanol, seguido de una reacción de bromación con bromo para producir el α -bromo éster (20c). El último se puede condensar con el éster alquénico (20e), obtenido partir de (20d) mediante una reacción de formación de éster. El éster en (20e) es preferentemente un éster *tert*-butílico que se puede preparar a partir del ácido

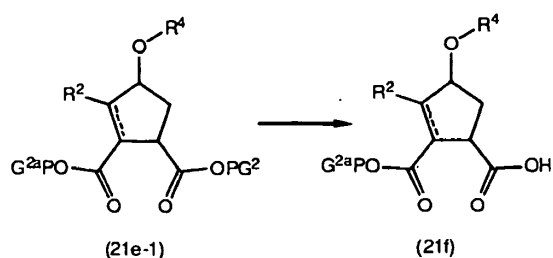
correspondiente (20d) comercial, por ej. mediante tratamiento con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base como dimetilaminopiridina. El producto intermedio (20e) se trata con una base como diisopropilamida de litio en un solvente como tetrahidrofurano, y se hace reaccionar con (20c) para dar el diéster alquénílico (20f). La ciclación de (20f) mediante una reacción de metátesis de olefinas, realizada como se describió antes, proporciona el derivado de ciclopenteno (20g). La epoxidación estereoselectiva de (20g) se puede llevar a cabo usando el método de epoxidación asimétrica de Jacobsen para obtener el epóxido (20h). Finalmente, una reacción de apertura del epóxido en condiciones básicas, por ej. mediante adición de una base, en particular DBN (1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-eno), produce el alcohol (20i). Opcionalmente, el doble enlace en el producto intermedio (20i) se puede reducir, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica usando un catalizador como paladio sobre carbón, para producir el compuesto de ciclopentano correspondiente. El éster *tert*-butílico se puede eliminar para dar el ácido correspondiente, el cual se acopla a continuación a un bloque constructivo P1.

El grupo $-L-R^4$ se puede introducir en los anillos de pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno en cualquier etapa conveniente de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Un método es introducir primero el grupo $-L-R^4$ en dichos anillos y a continuación agregar los otros bloques constructivos deseados, es decir P1 (opcionalmente con la cola P1') y P3, seguido de la formación del macrociclo. Otro método es acoplar los bloques constructivos P2, que no tienen el sustituyente $-L-R^4$, con cada uno de P1 y P3, y agregar el grupo $-L-R^4$ ya sea antes o después de la formación del macrociclo. En el último procedimiento, las porciones P2 tienen un grupo hidroxilo, que puede ser protegido por un grupo protector de hidroxilo PG¹.

Los grupos $-L-R^4$ se pueden introducir en los bloques constructivos P2 haciendo reaccionar los productos intermedios sustituidos con hidroxilo (21a) o (21d) con los productos intermedios (4b) - (4f) como se describe antes para la síntesis de (I) partiendo de (4a). Estas reacciones se representan en los esquemas siguientes, donde L² es como se especificó antes y L⁵ y L^{5a}, independientemente uno de otro, representan hidroxilo, un grupo protector de carboxilo $-OPG^2$ o $-OPG^{2a}$, o L⁵ también puede representar un grupo P1 como un grupo (d) o (e) como los especificados antes, o L^{5a} también puede representar un grupo P3 como un grupo (b) como el especificado antes. Los grupos PG² y PG^{2a} son como se especificaron antes. Cuando los grupos L⁵ y L^{5a} son PG² o PG^{2a}, se eligen de manera que cada grupo sea selectivamente escindible para dar el otro. Por ejemplo, uno de L⁵ y L^{5a} puede ser un grupo metilo o etilo y el otro un grupo bencilo o *tert*-butilo.

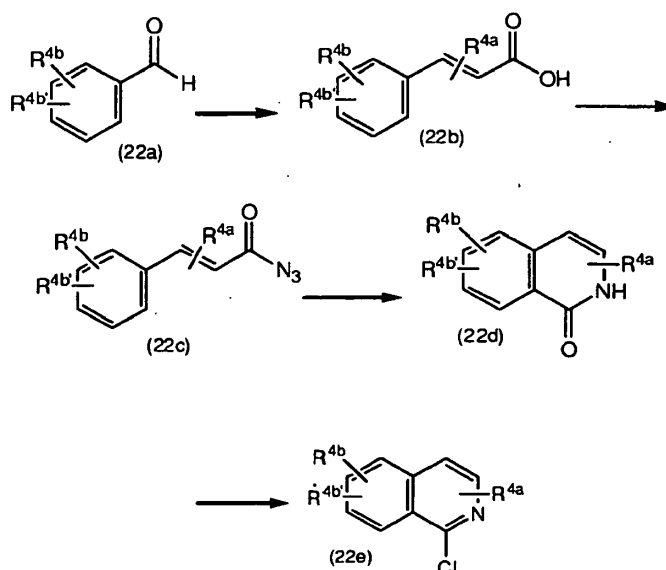
En una realización en (21a), L² es PG y L⁵ es $-OPG^2$, o en (21d), L^{5a} es $-OPG^2$ y L⁵ es $-OPG^2$ y los grupos PG² se eliminan como se describió antes.





En otra realización el grupo L^2 es BOC, L^5 es hidroxilo y el material de partida (21a) es BOC-hidroxirolina comercial, o cualquiera de sus formas estereoisoméricas, por ej. BOC-L-hidroxirolina, en particular el isómeros *trans* de la última. Cuando L^5 en (21b) es un grupo protector de carboxilo, puede ser eliminado siguiendo los procedimientos descritos antes para (21c). Aún en otra realización PG en (21b-1) es Boc y PG^2 es un éster alquílico inferior, en particular un éster metílico o etílico. La hidrólisis del último éster para dar el ácido se puede hacer por procedimientos estándar, por ej. hidrólisis ácida con ácido clorhídrico en metanol o con un hidróxido de un metal alcalino como NaOH, en particular con LiOH. En otra realización, el ciclopentano sustituido con hidroxilo o los análogos del ciclopenteno (21d) se convierten en (21e), los cuales cuando L^5 y L^{5a} son $-OPG^2$ u $-OPG^{2a}$, se pueden convertir en los ácidos (21f) correspondientes mediante eliminación del grupo PG^2 . La eliminación de PG^{2a} en (21e-1) origina productos intermedios similares.

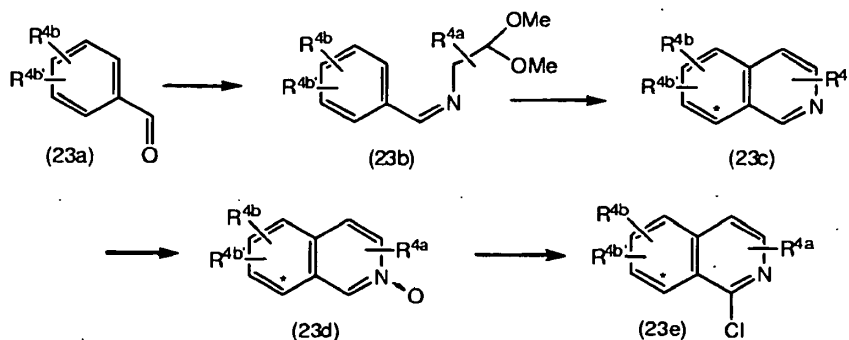
Los productos intermedios (4b), que son derivados de isoquinolina, se pueden preparar usando procedimientos conocidos en el área. Por ejemplo, US 2005/0143316 proporciona varios métodos para la síntesis de isoquinolinas como los productos intermedios R^4-OH o R^4-LG . La metodología para la síntesis de dichas isoquinolinas fue descrita por N. Briet et al., Tetrahedron, 2002, 5761 y se muestra a continuación, donde R^{4a} , R^{4b} y $R^{4b'}$ son sustituyentes en la porción isoquinolina y tienen los significados definidos en este documento para los sustituyentes del grupo R^4 .



Los derivados del ácido cinámico (22b) se convierten en 1-cloroisoquinolinas en un proceso en tres pasos. Las cloroisoquinolinas (22e) resultantes se pueden acoplar a continuación con derivados de hidroxipirrolidina, hidroxiciclopentano o hidroxiciclopenteno como se describió en este documento. En un primer paso, el grupo carboxilo de los ácidos cinámicos (22b) se activa, por ejemplo mediante tratamiento con un cloroformiato de C_1 -alquilo (en particular metilo o etilo) en presencia de una base. Los anhídridos mixtos resultantes se tratan después con azida de sodio para dar las acilazidas (22c). Se dispone de otros varios métodos para la formación de acilazidas a partir de ácidos carboxílicos, por ejemplo el ácido carboxílico se puede tratar con difenilfosforilazida (DPPA) en un solvente aprótico como cloruro de metileno, en presencia de una base. En un paso siguiente las acilazidas (22c) se convierten en las isoquinolonas (22d) correspondientes en particular calentando las acilazidas en un solvente con alto punto de ebullición como difenil éter. Los ácidos cinámicos (22d) de partida, son comerciales o se pueden obtener a partir de los benzaldehídos (22a) correspondientes por condensación directa con ácidos malónicos o sus derivados, o empleando una reacción de Wittig. Las isoquinolonas intermedias (22d) se pueden convertir en las 1-cloro-isoquinolinas correspondientes mediante tratamiento con un halogenante como oxiclorigenante de fósforo.

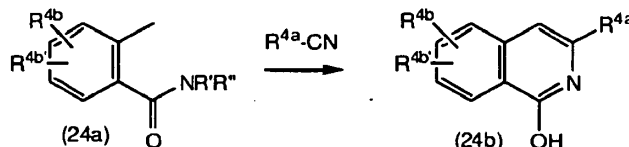
Los grupos R^4 que son isoquinolinas también se pueden preparar siguiendo los procedimientos como los descritos

en K. Hirao, R. Tsuchiya, Y. Yano, H. Tsue, *Heterocycles* 42(1) 1996, 415-422.



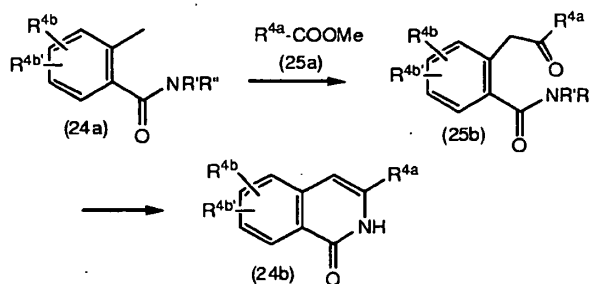
5 Un método alternativo para la síntesis del sistema de anillo isoquinolina es el procedimiento de Pomeranz-Fritsh. Este método comienza con la conversión de un derivado de benzaldehído (23a) en una imina funcionalizada (23b), que después se convierte en un sistema de anillo de isoquinolina mediante tratamiento con ácido a temperatura elevada. Este método es particularmente útil para preparar productos intermedios de isoquinolina que están
10 sustituidos en la posición C8 indicada por el asterisco. Las isoquinolinas intermedias (23c) se pueden convertir en las 1-cloroquinolinas (23e) correspondientes en un proceso en dos pasos. El primer paso comprende la formación de un N-óxido de isoquinolina (23d) mediante tratamiento de la isoquinolina (23c) con un peróxido como ácido metacloroperbenzoico en un solvente adecuado como diclorometano. El producto intermedio (23d) se convierte en la 1-cloroisoquinolina correspondiente mediante tratamiento con un halogenante como oxiclورو de fósforo.

Otro método para la síntesis del sistema de anillo de isoquinolina se muestra en el esquema siguiente.



15 En este proceso la forma anión del derivado orto-alquilbenzamida (24a) se obtiene mediante tratamiento con una base fuerte como *tert*-butil litio en un solvente como THF y a continuación se condensa con un derivado nitrilo, para dar la isoquinolina (24b). La última se puede convertir en la 1-cloroisoquinolina correspondiente por los métodos descritos antes. R' y R'' en (24a) son grupos alquilo, en particular grupos C₁₋₄alquilo, por ej. metilo o etilo.
20

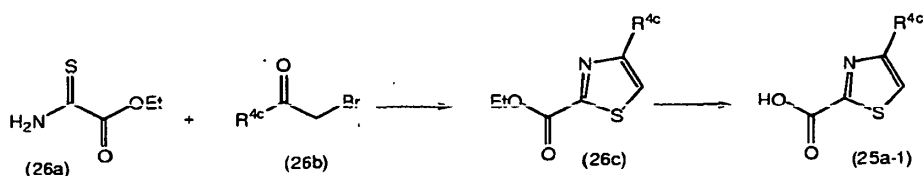
El esquema siguiente muestra un método adicional para la síntesis de isoquinolinas.



25 El producto intermedio (24a) se desprotona usando una base fuerte según se describió antes. R' y R'' son los especificados antes. El anión intermedio resultante se condensa con un éster (25a), obteniendo una cetona intermedia (25b). En una reacción subsiguiente el último producto intermedio (25b) se hace reaccionar con amoníaco o una sal de amonio, por ej. acetato de amonio, a temperatura elevada, que da como resultado la formación de una isoquinolona (24b).
30

Se pueden usar varios ácidos carboxílicos con la estructura general (25a) en la síntesis anterior. Esos ácidos son comerciales o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en el área.

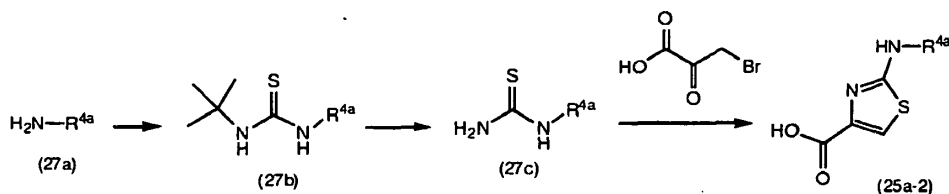
35 Un ejemplo de la preparación de derivados de 2-(sustituido)aminocarboxi-aminotiazol (25a-1), siguiendo el procedimiento descrito por Berdikhina et al. en *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. P. Compd. Bcl. Crocycl. Compd. (Engl. Transl.)* (1991), 427-433, se muestra en el esquema de reacción siguiente que ilustra la preparación de 2-carboxi-4-isopropiltiazol (25c-1):



Se hace reaccionar tiooxamato de etilo (26a) con la β -bromocetona (26b) para formar el éster del ácido tiazolilcarboxílico (26c) que se hidroliza al ácido (25a-1) correspondiente. El éster etílico en esos productos intermedios puede ser reemplazado por otros grupos protectores de carboxilo PG², como los definidos antes. En el esquema anterior R^{4c} es como se definió antes y en particular C₁₋₄alquilo, más en particular isopropilo.

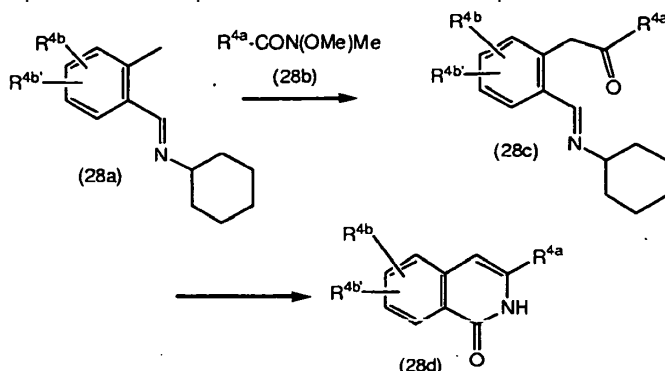
La bromocetona (26b) se puede preparar a partir de 3-metil-butan-2-ona (MIK) con un agente de sililación (como TMSCI) en presencia de una base adecuada (en particular LiHMDS) y bromo.

La síntesis de otros ácidos carboxílicos (25a), en particular de ácidos amino tiazol carboxílicos sustituidos (25a-2) se ilustra a continuación:



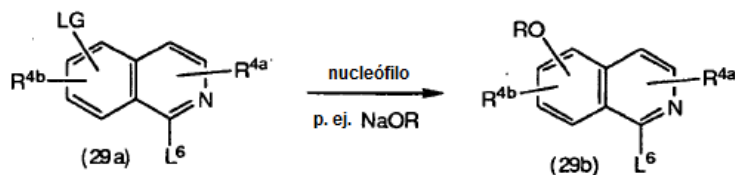
La tiourea (27c) con varios sustituyentes R^{4a}, que en particular son C₁₋₆alquilo, se puede formar mediante reacción de la amina adecuada (27a) con isotiocianato de *tert*-butilo en presencia de una base como diisopropiletilamina en un solvente como diclorometano seguido de la eliminación del grupo *tert*-butilo en condiciones ácidas. La condensación subsiguiente de los derivados de tiourea (27c) con ácido 3-bromopirúvico proporciona el ácido tiazolcarboxílico (25a-2).

Aún otro método para la preparación de isoquinolinas se ilustra en el esquema de reacción siguiente.

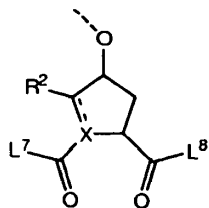


En el primer paso de este proceso un derivado de orto-alquilarilimina (28a) se somete a condiciones de desprotonación (por ej. *tert*-butil litio, THF) y el anión resultante se condensa con un derivado de un ácido carboxílico activado como una amida de Weinreb (28b). La cetoimina (28c) resultante se convierte en la isoquinolina (28d) mediante condensación con acetato de amonio a temperaturas elevadas. Las isoquinolinas así obtenidas se pueden convertir en las 1-cloroisoquinolinas correspondientes, por los métodos descritos antes.

Las isoquinolinas descritas en este documento, como tales o incorporadas en porciones hidroxipirrolidina, hidroxiciclopentano o hidroxiciclopenteno en los compuestos de fórmula (I) o en cualquiera de los productos intermedios mencionados en este documento, se pueden funcionalizar posteriormente. Un ejemplo de dicho funcionalización se ilustra a continuación.

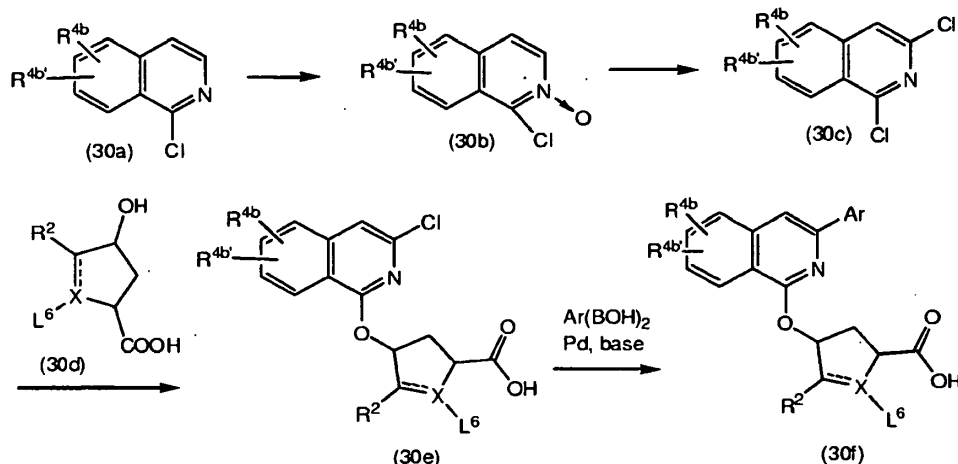


El esquema anterior muestra la conversión de una 1-cloro-6-fluoro-isoquinolina en la porción 1-cloro-6-C₁₋₆alcoxi-isoquinolina (29b) correspondiente, mediante tratamiento de (29a) con un alcóxido de sodio o potasio en un alcohol como solvente del cual deriva el alcóxido. L⁶ en el esquema anterior representa halo o un grupo



5 R en el esquema anterior representa C₁₋₆alquilo y LG es un grupo saliente. En una realización LG es fluoro. L⁷ y L⁸ representan varios sustituyentes que se pueden unir en esas posiciones de la porción P2, en particular grupos como OL⁵, o L⁶ puede ser un grupo P1 y L⁷ un grupo P3, o L⁷ y L⁸ tomados juntos puede formar el resto del sistema de anillo macrocíclico de los compuestos de fórmula (I).

10 El esquema siguiente proporciona un ejemplo para la modificación de isoquinolinas mediante reacciones de Suzuki. Esos acoplamientos se pueden emplear para funcionalizar una isoquinolina en cada posición del sistema de anillo siempre que dicho anillo esté adecuadamente activado o funcionalizado, como por ejemplo con cloro.



15 Esa secuencia comienza con 1-cloroisoquinolina (30a) la cual luego del tratamiento con un peróxido como ácido meta-cloroperbenzoico se convierte en el N-óxido (30b) correspondiente. El último producto intermedio se convierte en la 1,3-dicloroisoquinolina (30c) correspondiente mediante tratamiento con un halogenante, por ej. oxícloruro de fósforo. El producto intermedio (30c) se puede acoplar con un producto intermedio (30d), en el que L⁶ es un grupo PG donde X es N, o L⁶ es un grupo -COOPG² donde X es C, usando métodos descritos en este documento para introducir grupos -O-R⁴-, para proporcionar el producto intermedio (30e). El producto intermedio (30e) se deriva usando un acoplamiento de Suzuki con un ácido arilborónico, en presencia de un catalizador de paladio y una base, en un solvente como THF, tolueno o un solvente dipolar aprótico como DMF, para proporcionar el producto intermedio C3-arilisoquinolina (30f). Los ácidos heteroarilborónicos también se pueden emplear en este proceso de acoplamiento para proporcionar C3-heteroarilisoquinolinas.

Los acoplamientos de Suzuki de los sistemas isoquinolina con grupos arilo o heteroarilo también se pueden emplear en una última etapa de síntesis en la preparación de compuestos de fórmula (I). Los sistemas de anillo de isoquinolina también se pueden funcionalizar empleando otras reacciones catalizadas con paladio, como los acoplamientos de Heck, Sonogashira o Stille según se ilustran por ejemplo en US 2005/1043316.

Los compuestos de la presente invención, o los productos intermedios que contienen un bloque constructivo P2 o los bloques constructivos P2 en sí mismos, en los que un grupo heterocíclico R⁴ se une a través de un átomo de nitrógeno del anillo directamente a los anillos pirrolidina o ciclopentano/ciclopenteno, es decir L es un enlace directo, se pueden preparar en una realización mediante una reacción de reemplazo en la que un grupo saliente LG adecuado en el anillo de pirrolidina o ciclopentano/ciclopenteno es reemplazado por el grupo R⁴ deseado, en particular un grupo cíclico que contiene nitrógeno. Los ejemplos del último comprenden grupos tetrazol, triazol, imidazol y pirrol. En un procedimiento la función hidroxil de las porciones pirrolidina o ciclopentano/ciclopenteno como los productos intermedios (4a), (6d), (8c), (10c) o (17e), se hace reaccionar con un reactivo que introduzca un grupo saliente, como un halogenante, por ejemplo cloruro de fosforilo o análogos, o con un cloruro de alquilo o arilsulfonilo, por ej. con cloruro de tosilo, mesilo, brosilo o triflilo. El producto intermedio así formado se hace reaccionar después con un heterociclo que tiene un nitrógeno en el anillo sustituido con hidrógeno (es decir N-H). En otro procedimiento, los bloques constructivos P1, P2 y P3 o los bloques constructivos P1 y P2 se ensamblan y se ciclan, donde el bloque constructivo P2 tiene una porción pirrolidina o ciclopentano/ciclopenteno sustituida con hidroxil, para dar precursores de los compuestos de fórmula (I), donde el grupo hidroxil se convierte en un grupo saliente y se hace reaccionar con un heterociclo que contiene N, de manera similar a la descrita antes.

Alternativamente el grupo R⁴ se puede introducir mediante una reacción de Mitsunobu en la que el grupo hidroxil del anillo pirrolidina o ciclopentano/ciclopenteno se hace reaccionar con un átomo de nitrógeno del grupo heterocíclico R⁴.

Los compuestos de fórmula (I) en los que L es un enlace directo y R⁴ es un sistema de anillo conectado a la porción pirrolidina o ciclopentano/ciclopenteno a través de un átomo de carbono, se pueden preparar construyendo el anillo a partir de los mismos productos intermedios hidroxil mencionados antes. Nuevamente, esto se puede hacer en la etapa de construcción del bloque o después de ensamblar y ciclar los bloques constructivos. Por ejemplo, la función hidroxil se puede convertir en un grupo saliente, el cual a su vez está sustituido con un grupo ciano. Este grupo ciano a su vez puede ser convertido posteriormente en los heterociclos deseados. Por ejemplo, los compuestos en los que un derivado de tetrazol se une a través de un átomo de carbono del anillo tetrazólico se pueden preparar construyendo la porción tetrazol directamente en el precursor del anillo de pirrolidina o ciclopentano/ciclopenteno. Esto se puede lograr por ejemplo transformando el grupo hidroxil del precursor del anillo que contiene nitrógeno en un grupo ciano seguido de reacción con una azida como ácido de sodio. Los derivados de triazol también se pueden construir directamente sobre el precursor del anillo que contiene nitrógeno por ejemplo transformando el grupo hidroxil del precursor del anillo que contiene nitrógeno en un grupo azida, seguido de una reacción de adición de ciclo 3+2 de la azida obtenida, con un derivado alquino adecuado.

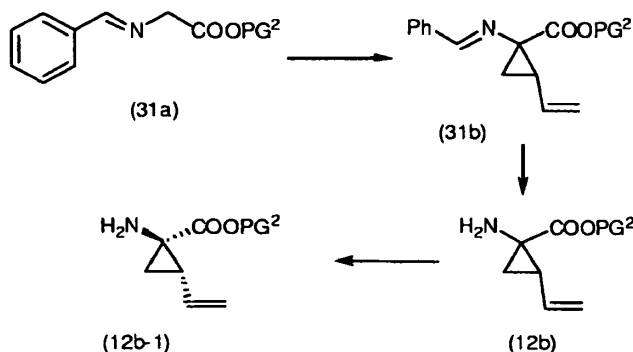
Se pueden preparar tetrazoles estructuralmente diversos para usar en las reacciones de sustitución o de Mitsunobu descritas antes, haciendo reaccionar diversos compuestos nitrilo, ya sea comerciales o sintetizados fácilmente, con azida de sodio. Los derivados de triazol se pueden preparar por reacción de un alquino con trimetilsililazida. Los compuestos alquino útiles son o bien comerciales o se pueden preparar por ejemplo de acuerdo con una 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 según se describe por ejemplo en A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Tan, Y.-H. An A. Dmple in A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, Org. Lett., 2003, 5, 1841-1844. El sustituyente heterocíclico también se puede modificar cuando está unido al bloque constructivo P2 ya sea antes o después del acoplamiento de dicho bloque P2 a los otros bloques constructivos.

Otras alternativas para la preparación de compuestos o productos intermedios en los que L es un enlace y R⁴ es un heterociclo opcionalmente sustituido, se pueden encontrar por ejemplo en WO 2004/072243.

Síntesis de los bloques constructivos P1

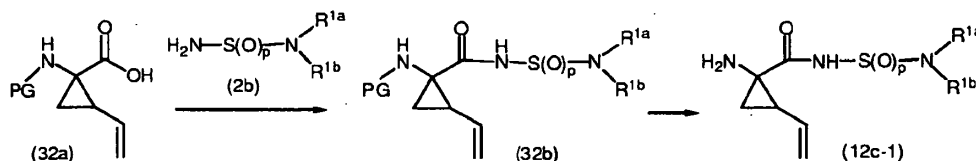
El ciclopropano amino ácido utilizado en la preparación del fragmento P1 se puede adquirir en el comercio o se puede preparar usando procedimientos conocidos en el área.

En particular el amino-vinil-ciclopropil etil éster (12b) se puede obtener de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 00/09543 o como se ilustra en el esquema siguiente, donde PG² es un grupo protector de carboxilo como los especificados antes:



El tratamiento de la imina (31a) comercial o fácilmente obtenible con 1,4-dihalo-buteno en presencia de una base, produce (31b), que después de la hidrólisis da el ciclopropil amino ácido (12b), que tiene el sustituyente alilo *sin* respecto al grupo carboxilo. La resolución de la mezcla enantiomérica (12b) produce (12b-1). La resolución se realiza usando procedimientos conocidos en el área como separación enzimática; cristalización con un ácido quiral; derivatización química o por cromatografía en columna quiral. Los productos intermedios (12b) o (12b-1) se pueden acoplar para dar los derivados de prolina adecuados según se describió antes.

Los bloques constructivos P1 para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) en la que R¹ es -OR⁵ o -NH-SO₂R⁶ se pueden preparar haciendo reaccionar aminoácidos (32a) con un alcohol o amina adecuados, usando condiciones estándar para la formación de éster o amida, respectivamente. Los ciclopropil amino ácidos (32a) se preparan introduciendo un grupo protector PG de N, y eliminando PG² y los amino ácidos (32a) se convierten en las amidas (12c-1) o los ésteres (12c-2), que son subgrupos de los productos intermedios (12c), como se ilustra en el esquema de reacción siguiente, en el que PG es como se especificó antes.



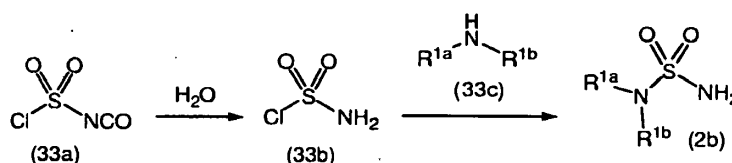
La reacción de (32a) con la amina (2b) es un procedimiento de formación de amida y se puede realizar siguiendo los procedimientos descritos antes. Esta reacción da como resultado productos intermedios (32b) de los cuales se elimina el grupo protector de amino mediante métodos estándar como los descritos antes. Esto a su vez da como resultado el producto intermedio (12c-1) deseado. Los materiales de partida (32a) se pueden preparar a partir de los productos intermedios mencionados antes (12b) introduciendo primero un grupo protector PG de N, y a continuación eliminando el grupo PG².

En una realización la reacción de (32a) con (2b) se hace mediante tratamiento del aminoácido con un agente de acoplamiento, por ejemplo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) o análogos, en un solvente como THF seguido de la reacción con (2b) en presencia de una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno (DBU). Alternativamente el aminoácidos se puede tratar con (2b) en presencia de una base como diisopropiletilamina seguido de tratamiento con un agente de acoplamiento como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (que se comercializa como PyBOP®) para efectuar la introducción del grupo sulfonamida.

Los productos intermedios (12c-1) a su vez se pueden acoplar con los derivados de prolina, ciclopentano o ciclopenteno adecuados como se describió antes.

Síntesis de fragmentos P1'

Los fragmentos -R¹ (también denominados fragmentos P1') también se pueden preparar usando procedimientos conocidos en el área o como los que se muestran a continuación.



Los productos intermedios de fórmula (2b) se pueden preparar por un procedimiento en dos pasos usando

isocianato de clorosulfonilo (33a) como material de partida. Dicho isocianato (33a) se puede hidrolizar para dar el correspondiente cloruro de clorosulfamoilo (33b) mediante tratamiento con agua en un solvente adecuado como DMA, DMF, 1-metil-2-pirrolidinona, diclorometano, cloroformo, éteres como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano dioxane, dimetilglicol y dimetildiglicol, y alcoholes como metanol, etanol o *tert*-butanol. El cloruro de sulfamoilo (6b) luego del tratamiento con la amina (6c) adecuada, en presencia de una base, proporciona el derivado de sulfamida (2b) deseado.

Los compuestos de fórmula (2b) también se pueden preparar a partir de una sulfamida en presencia de un solvente adecuado. La preparación de las porciones sulfamida (2b) también se ilustra en las referencias siguientes:

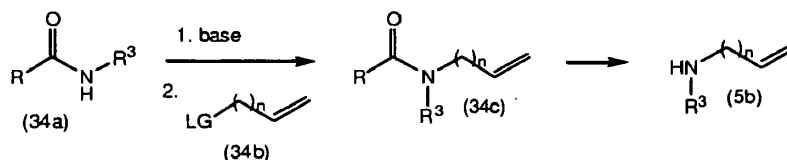
- E. Cohen, B. Klarberg; J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 1994.
- G. Weiss, G. Schulze, Liebigs Ann. Chem., 1969, 729, 40.
- R. Graf, Chem. Ber., 1959, 92, 509.
- J. A. Kloek, K. L. Leschinsky, J. Org. Chem., 1976, 41, 4028.
- R. E. Olson, T. M. Sielecki, et al; J. Med. Chem., 1999; 42, 1178.
- R. P. Dickinson, K. N. Dack, et al; J. Med. Chem., 1997; 40, 3442.
- M.J. Tozer, I. M. Buck et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 3103. G. Dewynter et al.; Tetrahedron, 1993, 49, 65.
- WO-02/53557 (Actelion Pharmaceuticals Ltd.).

El derivado de sulfamida se acopla a un ciclopropil amino ácido, como (32a) según se describió antes.

Alternativamente, el grupo sulfamida se puede introducir en una etapa posterior de la síntesis, por ejemplo en el último paso. En ese caso un aminoácido que tenga una función amino desprotegida y una función ácido protegida, se acopla con la función ácido del bloque constructivo P2 usando las condiciones para la formación de un enlace amida, descritas antes. La eliminación del grupo protector del ácido, usando las condiciones adecuadas para el grupo protector utilizado, seguido de acoplamiento de la sulfamida según se describió antes, da como resultado los productos intermedios como (12e-1), (13c) y (14d).

Síntesis de los bloques constructivos P3

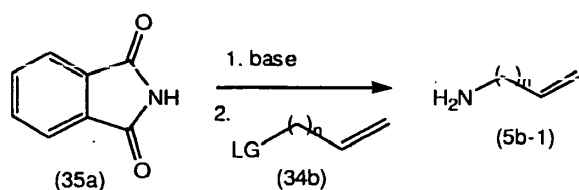
Los bloques constructivos P3 están disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con metodologías conocidas por los expertos. Una de esas metodologías se muestra en el esquema siguiente y usa aminas monoaciladas, como trifluoroacetamida o una amina protegida con Boc.



En el esquema anterior, R junto con el grupo CO forma un grupo protector de N, en particular R es *tert*-butoxi o trifluorometilo; R³ y n son como se definieron antes y LG es un grupo saliente, en particular halógeno, por ej. cloro o bromo.

Las aminas monoaciladas (34a) se tratan con una base fuerte como hidruro de sodio y a continuación se hacen reaccionar con un reactivo LG-C₅₋₈alqueniilo (34b), en particular haloC₅₋₈alqueniilo, para formar las aminas protegidas (34c) correspondientes. La desprotección de (34c) produce (5b), que son bloques constructivos P3. La desprotección dependerá del grupo funcional R, por lo tanto si R es *tert*-butoxi, la desprotección del grupo amina protegido con Boc correspondiente se puede llevar a cabo con un tratamiento ácido, por ej. ácido trifluoroacético. Alternativamente, cuando R es por ejemplo trifluorometilo, la eliminación del grupo R se lleva a cabo con una base, por ej. hidróxido de sodio.

El esquema siguiente ilustra aún otro método para preparar un bloque constructivo P3, a saber una síntesis de Gabriel de C₅₋₈alqueniilaminas primarias, que se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de una ftalimida (35^a) con una base, como NaOH o KOH, y con (34b), que es como se especificó antes, seguido de hidrólisis de la N-alqueniilimida intermedia para generar una C₅₋₈alqueniilamina primaria (5b-1).



En el esquema anterior, n es como se definió antes.

- 5 Los compuestos de fórmula (I), se pueden convertir uno en otro siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en el área. Por ejemplo, los grupos amino pueden ser N-alkilados, los grupos nitro reducidos a grupos amino, o un átomo de halógeno puede ser intercambiado por otro átomo de halógeno.

10 Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en los N-óxidos correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en el área para convertir un nitrógeno trivalente en su N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, p. ej. peróxido de sodio y peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiácidos como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencencarboperoxoico sustituido con halo, p. ej. ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej. ácido peroxoacético y alquilhidroperóxidos, p. ej. hidroperóxido de *tert*-butilo. Son solventes adecuados, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej. etanol y análogos, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de dichos solventes.

20 Se pueden obtener formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula (I) mediante la aplicación de procedimientos conocidos por los expertos. Los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos como las técnicas de cristalización selectiva y cromatográficas, p. ej. distribución en contracorriente, cromatografía líquida y similares.

25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas racémicas de enantiómeros, los cuales se pueden separar uno de otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en el área. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que son suficientemente básicos o ácidos se pueden convertir en las sales diastereoisoméricas correspondientes, mediante reacción con un ácido quiral adecuado o una base quiral adecuada, respectivamente. Dichas sales diastereoisoméricas se separan a continuación, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de allí con álcali o ácido. Un modo alternativo de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica el uso de cromatografía líquida, en particular de cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferentemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se puede sintetizar por métodos de preparación estereoespecíficos. Esos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como los especificados en este documento, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como los especificados en este documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para actuar de manera profiláctica contra una infección viral, para estabilizar o para reducir la infección viral, y en particular la infección por el VHC, en sujetos infectados o sujetos que corren riesgo de infectarse. Aún en otro aspecto, esta invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica como la especificada en este documento, que comprende mezclar íntimamente un excipiente farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como los especificados en este documento, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como los especificados en este documento.

50 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención o de cualquiera de sus subgrupos, se pueden formular en diversas formas farmacéuticas a efectos de su administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones que se emplean habitualmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o de complejo metálico, como principio activo, se combina en mezcla íntima con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede tomar una amplia gama de formas dependiendo del tipo de preparación deseada para la administración. Es aconsejable que estas composiciones farmacéuticas estén en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, particularmente, para administración oral, rectal, percutánea o por

inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o excipientes sólidos como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de su administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente excipientes farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el excipiente incluirá generalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables cuyo excipiente incluya solución salina, solución de glucosa o una mezcla de soluciones salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear excipientes líquidos, suspendentes y análogos, adecuados. También están incluidas las preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas poco antes de su utilización en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el excipiente comprende opcionalmente un agente para mejorar la penetración y/o un humectante adecuados, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza que no causen un efecto perjudicial importante en la piel, en menores proporciones.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por inhalación o insuflación oral por medio de métodos y formulaciones empleados en el área para la administración por esta vía. Por lo tanto, en general los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, preferentemente una solución. Todos los sistemas desarrollados para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación o insuflación oral, son adecuados para la administración de los compuestos de la presente.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración por inhalación o insuflación a través de la boca que contiene un compuesto de fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran mediante inhalación de una solución en dosis nebulizadas o en aerosol.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas precedentemente en formas farmacéuticas unitarias que faciliten la administración y la uniformidad de dosis. La expresión formas farmacéuticas unitarias como se usa aquí se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como unidades de dosificación, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente farmacéutico necesario. Son ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias los comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados y recubiertos), las cápsulas, las pastillas, las bolsitas de polvo, las obleas, las soluciones o suspensiones inyectables y análogos, y sus múltiples separados.

Los compuestos de fórmula (I) tienen propiedades antivirales. Las infecciones virales y las enfermedades asociadas con ellas que se pueden tratar usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen las infecciones provocadas por el VHC y otros flavivirus patógenos como el de la fiebre amarilla, el dengue (tipos 1-4), la encefalitis de St. Louis, la encefalitis japonesa, la encefalitis del valle de Murray, el virus del Nilo occidental y el virus Kunjin. Las enfermedades asociadas al VHC incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que derivan en cirrosis, enfermedad hepática en estado final y CHC, y para los otros flavivirus patógenos las enfermedades incluyen fiebre amarilla, dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Una serie de compuestos de esta invención son además activos contra cepas del VHC mutadas. Además, muchos de los compuestos de esta invención tienen un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, que incluyen una semivida, valores de AUC (área bajo la curva) y valores máximos aceptables y carencia de fenómenos desfavorables como un inicio rápido insuficiente y retención tisular.

La actividad antiviral *in vitro* contra el VHC de los compuestos de fórmula (I) se evaluó en un sistema celular de replicón del VHC 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 ejemplifica aún más en la sección de ejemplos. Este modelo, si bien no es un modelo de infección completa para el VHC, es ampliamente aceptado como el modelo más robusto y eficiente de la replicación autónoma del ARN de VHC disponible en la actualidad. Los compuestos que tienen actividad anti-VHC en este modelo celular son considerados candidatos para el desarrollo posterior en el tratamiento de infecciones por el VHC en mamíferos. Se comprenderá que es importante distinguir entre compuestos que interfieren específicamente con las funciones del VHC de los que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicón del VHC, y causan como consecuencia una disminución en el ARN del VHC o en la concentración de la enzima reportero ligada. Se conocen ensayos en el área para la evaluación de la citotoxicidad celular basados por ejemplo en la actividad de las enzimas mitocondriales que usan colorantes fluorogénicos redox como resazurina. Por otra parte, existen sistemas celulares de cribado inverso para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad del gen reportero ligado como la luciferasa de luciérnaga. Se pueden equipar tipos celulares adecuados mediante transinfección estable con un gen reportero luciferasa cuya expresión depende de un gen promotor constitutivamente activo, y dichas células se pueden usar como cribado

inverso para eliminar inhibidores no selectivos.

- 5 Debido a sus propiedades antivirales, en particular sus propiedades anti VHC, los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de sus subgrupos, sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas, son útiles en el tratamiento de individuos que sufren de una infección viral, particularmente una infección por el VHC, y para la profilaxis de esas 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 como el VHC.
- 10 Los compuestos de la presente invención o de cualquier subgrupo de estos pueden por consiguiente ser utilizados como medicamentos. Dicho uso como un medicamento comprende la administración sistémica a sujetos con infecciones virales o a sujetos propensos a sufrir infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas a la infección viral, en particular la infección por el VHC.
- 15 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente o de cualquiera de sus subgrupos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, particularmente la infección por el VHC.
- 20 Asimismo, la combinación de compuestos anti-VHC conocidos previamente, como por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y/o ribavirina, y un compuesto de fórmula (I) se puede usar como un medicamento en una terapia de combinación. La expresión "terapia de combinación" se refiere a un producto que contiene obligatoriamente (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) opcionalmente otro compuesto anti-VHC, como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o consecutivo en el tratamiento de infecciones por el VHC, en particular, en el tratamiento de infecciones con el VHC.
- 25 Los compuestos anti-VHC abarcan agentes seleccionados entre un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida del VHC, y un inmunomodulador, un antiviral, y sus combinaciones.
- 30 Los inhibidores de la polimerasa del VHC incluyen, pero no exclusivamente, NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, HCV-371, HCV-086, HCV-796 y R-1479.
- 35 Los inhibidores de las proteasas del VHC (inhibidores de NS2-NS3 e inhibidores de NS3-NS4A) incluyen, pero no exclusivamente, los compuestos de WO02/18369 (véase, por ej., página 273, líneas 9-22 y página 274, línea 4 a página 276, línea 11); BILN-2061, VX-950, GS-9132 (ACH-806), SCH-503034, y SCH-6. Otros agentes que se pueden usar son los dados a conocer en WO-98/17679, WO-00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO 2005/073216, WO2005073195 (Medivir) y agentes estructuralmente similares.
- 40 Los inhibidores de otros objetivos en el ciclo de vida del VHC, incluidos helicasa NS3; inhibidores de la metaloproteasa; inhibidores del oligonucleótido antisentido, como ISIS-14803, A V I-4065 y análogos; ARNip como SIRPLEX-140-N y análogos; ARN de hairpina corta codificado por vector (ARNhc); enzimas de ADN; ribozimas específicas del VHC como heptazima, RPI.13919 y análogos; inhibidores de la entrada como HepeX-C, HuMax-HepC y análogos; inhibidores de la alfa glucosidasa como celgosivir, UT-231B y análogos; KPE-02003002; y BIVN 401.
- 45 Los inmunomoduladores incluyen, pero no exclusivamente, compuestos de isoformas naturales y recombinantes de interferón, incluidas α -interferón, β -interferón, δ -interferón, γ -Interferón y análogos, como Intron A®, Roferon-A®, Canferon-A300®, Advaferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta®, Feron® y análogos; compuestos de interferón derivatizados de polietilenglicol (pegilados), como PEG interferón- α -2a (Pegasys®), PEG interferón- α -2b (PEG-Intron®), IFN- α -con 1 pegilado y análogos; formulaciones acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón como interferón fusionado a albúmina albuferón a y análogos; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, como resiquimod y análogos; interleucinas; compuesto que aumentan el desarrollo de la respuesta de los linfocitos T cooperadores de tipo 1, como SCV-07 y análogos; agonistas del receptor tipo TOLL como CpG-10101 (actilón), isatoribina y análogos; timosina a-1; ANA-245; ANA-246; diclorhidrato de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, como civacir, XTL-6865 y análogos; y vacunas profilácticas y terapéuticas como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 y análogos.
- 60 Otros antivirales incluyen, pero no exclusivamente, ribavirina, amantadina, viramidina, nitazoxanida; telbivudina; NOV-205; taribavirina; inhibidores de la entrada al sitio interno del ribosoma; inhibidores virales de amplio espectro, como inhibidores de IMPDH (por ej., los compuestos de US 5,807,876, US 6,498,178, US 6,344,465, US 6,054,472, WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331, y ácido micofenólico y sus derivados, incluidos, pero no exclusivamente VX-950, merimepodib (VX-497), VX-148, y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los

anteriores.

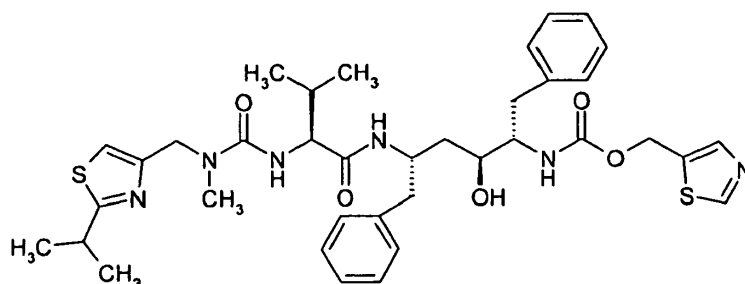
5 Por lo tanto, para combatir o tratar las infecciones por el VHC, los compuestos de fórmula (I) se pueden coadministrar en combinación con, por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y/o ribavirina, así como compuestos terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra epítopos del VHC, ARN interferente pequeño (ARNip), ribozimas, enzimas de ADN, ARN antisentido, antagonistas de molécula pequeña de por ejemplo la proteasa NS3, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B.

10 Concordantemente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o de cualquiera de sus subgrupos según se definieron antes, para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del VHC en un mamífero infectado con el VHC, donde dicho medicamento se usa en una terapia de combinación, dicha terapia combinación comprende preferentemente un compuesto de fórmula (I) y otro compuesto inhibidor del VHC por ej. IFN- α (pegilado) y/o ribavirina.

15 Aún en otro aspecto se proporcionan combinaciones de un compuesto de fórmula (I) como los especificados en este documento y un compuesto anti-VIH. Los últimos son preferentemente los inhibidores del VIH que tienen un efecto positivo sobre el metabolismo y/o la farmacocinética del fármaco que mejoran su biodisponibilidad. Un ejemplo de dichos inhibidores del VIH es ritonavir.

20 Como tal, la presente invención proporciona además una combinación que comprende (a) un inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (b) ritonavir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 El compuesto ritonavir, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y los métodos para su preparación se describen en WO94/14436. Por las formas farmacéuticas preferidas de ritonavir, véase US 6,037,157, y los documentos citados aquí: US 5,484,801, US 08/402,690, y WO 95/07696 y WO 95/09614. Ritonavir tiene la fórmula siguiente:



30 En otra realización, la combinación que comprende (a) un inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (b) ritonavir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; comprende además otro compuesto anti-VHC seleccionado entre los compuestos descritos en este documento.

35 En una realización de la presente invención se proporciona un proceso para preparar una combinación como la descrita en este documento, que comprende el paso de combinar un inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y ritonavir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Una realización alternativa de esta invención proporciona un proceso en el que la combinación comprende uno o más agentes adicionales como los descritos en este documento.

40 Las combinaciones de la presente invención se pueden usar como medicamentos. Dicho uso como un medicamento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con el VHC de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con el VHC y otros flavivirus y pestivirus patógenos. Consecuentemente, las combinaciones de la presente invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento útil para tratar, prevenir o combatir una infección o enfermedad asociada con la infección por el VHC en un mamífero, en particular para tratar afecciones asociadas con el VHC y otros flavivirus y pestivirus patógenos.

45 En una realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en este documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de ritonavir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, la composición farmacéutica comprende además un agente adicional seleccionado entre un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida del VHC, y un inmunomodulador, un antiviral, y sus combinaciones.

Las composiciones se pueden formular como formas farmacéuticas adecuadas como las formas farmacéuticas descritas antes. Cada uno de los principios activos se puede formular por separado y las formulaciones se pueden coadministrar o se puede proporcionar una formulación que los contenga a ambos y si se desea otros principios activos.

5 Según se usa en este documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que contiene los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados.

10 En una realización, las combinaciones provistas en este documento también se puede formular como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o consecutivo en el tratamiento del VIH. En dicho caso, el compuesto de fórmula general (I) o de cualquiera de sus subgrupos, se formula como una composición farmacéutica que contiene otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y ritonavir se formula por separado en una composición farmacéutica que contiene otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Convenientemente, esas dos composiciones farmacéuticas separadas pueden ser parte de un kit para el uso simultáneo, por separado o consecutivo.

20 Por lo tanto, los componentes individuales de la combinación de la presente invención se pueden administrar por separado en momentos diferentes durante el transcurso de un tratamiento o concurrentemente en formas de combinación fraccionadas o únicas. Se debe entender por consiguiente que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento, simultáneos o alternantes, y que el término "administrar" se debe interpretar concordantemente. En una realización preferida, las formas farmacéuticas separadas se administran aproximadamente al mismo tiempo.

25 En una realización, la combinación de la presente invención contiene una cantidad de ritonavir, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es suficiente para mejorar clínicamente la biodisponibilidad del inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) en comparación con la biodisponibilidad cuando dicho inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) se administra solo.

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

35 Otra realización se refiere a un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC que comprende administrar a un individuo que necesita dicha mejora una combinación como las definidas en este documento, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de cada componente de dicha combinación.

40 En otra realización, la invención se refiere al uso de ritonavir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como un mejorador de al menos una de las variables farmacocinéticas de un inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) seleccionada entre $t_{1/2}$, C_{\min} , C_{\max} , C_{ss} , AUC a las 12 horas, o AUC a las 24 horas; con la condición de que dicho uso no se practique en el organismo de un humano o animal.

45 El término "individuo" según se usa en este documento se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que se ha sido el objeto del tratamiento, la observación o el experimento.

50 La biodisponibilidad se define como la fracción de la dosis administrada que alcanza la circulación sistémica. $t_{1/2}$ representa la semivida o el tiempo que le lleva a la concentración plasmática reducirse a la mitad de su valor original. C_{ss} es la concentración en el estado estacionario, es decir la concentración a la cual la velocidad de entrada del fármaco iguala la velocidad de eliminación. C_{\min} se define como la menor (mínima) concentración medida durante el intervalo de dosificación. C_{\max} representa la mayor (máxima) concentración medida durante el intervalo de dosificación. AUC se define como en el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo para un período definido.

55 Las combinaciones de esta invención se pueden administrar a seres humanos en rangos de dosificación específicos para cada componente comprendido en dichas combinaciones. Los componentes comprendidos en dichas combinaciones se pueden administrar juntos o por separado Los inhibidores de la proteasa NS3/4a de fórmula (I) o de cualquiera de sus subgrupos, y ritonavir o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden tener niveles de dosificación en el orden de 0.02 a 5.0 gramos por día.

60 Cuando el inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) y el ritonavir se administran en combinación, la relación en peso entre el inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) y el ritonavir está adecuadamente en el rango entre aproximadamente 40:1 y aproximadamente 1:15, o entre aproximadamente 30:1 1 y

aproximadamente 1:15, o entre aproximadamente 15:1 y aproximadamente 1:15, típicamente entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:10, y más típicamente entre aproximadamente 8:1 y aproximadamente 1:8. También son útiles las relaciones en peso entre el inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) y el ritonavir que están en el rango entre aproximadamente 6:1 y aproximadamente 1:6, o entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 1:4, o entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:3, o entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2, o entre aproximadamente 1.5:1 y aproximadamente 1:1.5. En un aspecto, la cantidad en peso de los inhibidores de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) es igual o mayor que la del ritonavir, donde la relación en peso entre el inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) y el ritonavir está adecuadamente en el rango entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 15:1, típicamente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1 y más típicamente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1, y muy típicamente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 8:1. También son útiles las relaciones en peso entre el inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) y el ritonavir que están en el rango entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 6:1, o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 5:1, o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 4:1, o entre aproximadamente 3:2 y aproximadamente 3:1, o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1, o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1.5:1.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en este documento significa esa cantidad de un principio activo o componente o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que el investigador, veterinario, médico u otro clínico está buscando, a la luz de la presente invención, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad que se está tratando. Puesto que la invención actual se refiere a combinaciones que comprenden dos o más agentes, la "cantidad terapéuticamente eficaz" es esa cantidad de los agentes tomados juntos de modo que el efecto combinado produzca la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que contiene (a) el compuesto de fórmula (I) y (b) ritonavir, sería la cantidad de compuesto de fórmula (I) y la cantidad de ritonavir que cuando se los toma juntos tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz.

En general se considera que una cantidad diaria antiviral eficaz sería de 0.01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0.1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Puede ser adecuado administrar la dosis necesaria como dos, tres, cuatro o más subdosis, a intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de 1 a 1000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de principio activo por unidad de forma farmacéutica.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, de la afección particular que se está tratando, de la gravedad de dicha afección, de la edad, del peso, del género, de la magnitud del trastorno y del estado físico general del paciente particular así como de otros medicamentos que el individuo pueda estar recibiendo, como es bien sabido por los expertos. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser reducida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la invención actual. Los rangos de cantidad diaria eficaz mencionados antes son sólo pautas.

De acuerdo con una realización, el inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) y ritonavir se pueden coadministrar una o dos veces al día, preferentemente oralmente, cuando la cantidad de los compuestos de fórmula (I) por dosis es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2500 mg, y la cantidad de ritonavir por dosis es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2500 mg. En otra realización, las cantidades por dosis para la coadministración una o dos veces al día son entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1500 mg del compuesto de fórmula (I) y entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1500 mg de ritonavir. Aún en otra realización, las cantidades por dosis para la coadministración una o dos veces al día son entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000 mg del compuesto de fórmula (I) y entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800 mg de ritonavir. Todavía en otra realización, las cantidades por dosis para la coadministración una o dos veces al día son entre aproximadamente 150 y aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula (I) y entre aproximadamente 100 y aproximadamente 600 mg de ritonavir. Aún en otra realización más, las cantidades por dosis para la coadministración una o dos veces al día son entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 mg del compuesto de fórmula (I) y entre aproximadamente 100 y aproximadamente 400 mg de ritonavir. Todavía en otra realización más, las cantidades por dosis para la coadministración una o dos veces al día son entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 mg del compuesto de fórmula (I) y entre aproximadamente 20 y aproximadamente 300 mg de ritonavir. Aún en otra realización más, las cantidades por dosis para la coadministración una o dos veces al día son entre aproximadamente 100 y aproximadamente 400 mg del compuesto de fórmula (I) y entre aproximadamente 40 y aproximadamente 100 mg de ritonavir.

Los ejemplos de combinaciones del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para la administración 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. Otros ejemplos de combinaciones del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para la administración 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.

5 En una realización de la presente invención se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por el VHC o para inhibir la proteasa NS3 del VHC; y el material de empaque que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede usar para tratar la infección por el virus de la hepatitis C; donde la composición comprende un compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de sus subgrupos, o la combinación como la descrita en este documento.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a un kit o envase que comprende un compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de sus subgrupos, o una combinación de acuerdo con la invención que combina un inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y ritonavir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una cantidad eficaz para usar como un patrón o reactivo en una prueba o ensayo para determinar la capacidad de productos farmacéuticos potenciales para inhibir la proteasa NS3/4a del VHC, la multiplicación del VHC o ambas. Este aspecto de la invención puede encontrar uso en programas de investigación farmacéutica.

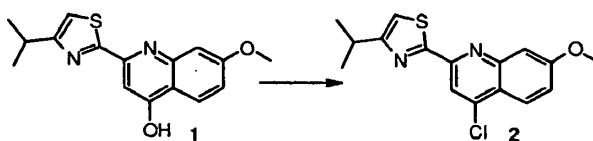
15 Los compuestos y combinaciones de la presente invención se pueden usar en ensayos de alto rendimiento objetivo-analito como los que se usan para medir la eficacia de dichas combinaciones en el tratamiento del VHC.

Ejemplos

25 Los ejemplos siguientes tienen la intención de ilustrar la presente invención y no de limitarla.

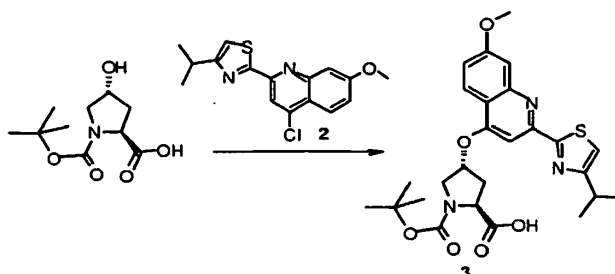
Ejemplo 1: Preparación de *N*-[18-[2-(isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-il]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](*N,N*-dimetil)sulfamida (9)

Paso A



30 Una solución de 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ol (1, 3.6 g) en oxicluro de fósforo (20 mL) se calentó a 100 °C durante 40 minutos (la reacción se controló por LC-MS). Después, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó el exceso de oxicluro de fósforo. El aceite residual se particionó entre una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con éter (3 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se concentraron por evaporación rotatoria y se pasaron a través de pequeñas almohadillas de sílice (hexanos) para dar 3.6 g (62%) del producto deseado 2 como un polvo blanco.

40 Paso B

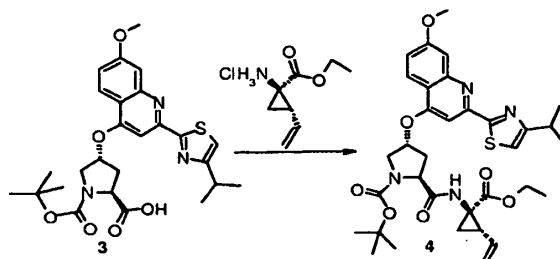


45 A una solución en agitación de Boc-hidroxirolina (2.6 g, 11.2 mmol) en DMSO (80 mL) se le agregó *tert*-butóxido de potasio (3.8 g, 3 eq). Después de aproximadamente 1 h de agitación, se agregó 4-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (2, 3.6 g, 11.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (350 mL) y se neutralizó con HCl 1 N. La suspensión resultante

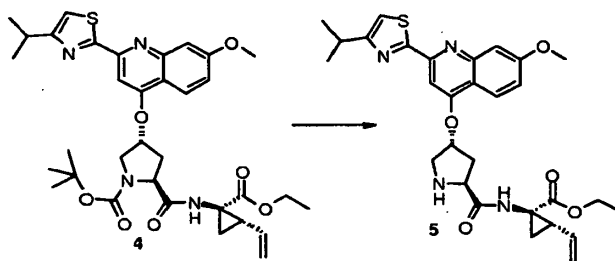
se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 mL), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de magnesio. La filtración y la concentración por evaporación rotatoria dieron después de secar toda la noche en alto vacío 3.6 g (62%) del producto deseado 3: Pureza por HPLC >95%, $m/z = 514$ (M+H)⁺.

5 Paso C



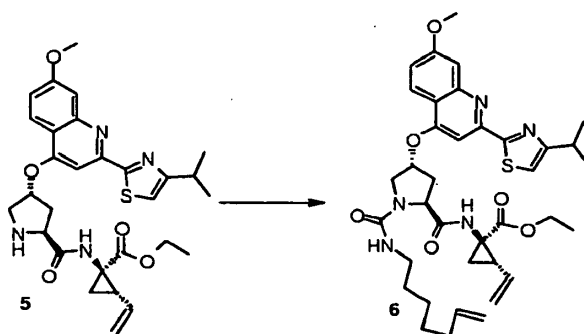
El ácido 3 (3.6 g, 7 mmol) se mezcló con el clorhidrato del éster metílico del ácido 1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (1.47 g, 7.6 mmol), y después se disolvió en DMF. La mezcla de reacción se enjuagó con argón, se enfrió en un baño de hielo y se le agregó DIPEA (1.5 mL) en una porción. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 10-15 min a 0 °C, antes de agregar HATU (2.93 g, 7.7 mmol) en una porción, a 0 °C en atmósfera de argón. Después de 40 min a 0 °C (la reacción se controló por LC-MS), la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria (sin llegar a sequedad), después se mezcló con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo en EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía en columna en sílice (DCM) y después en sílice YMC (200 g, gradiente hexanos/EA 3:2 a 2:3) dio 3.81 g (84%) del producto deseado 4 como un polvo blanco.

Paso D



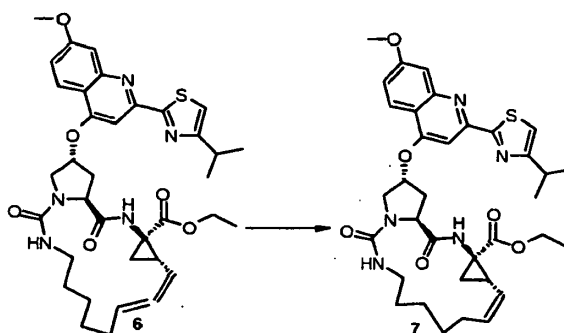
Una solución de 4 (3.81 g, 5.8 mmol) en diclorometano (30 mL) y ácido trifluoroacético (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1.5 h. Después, el solvente se evaporó y el residuo se particionó entre bicarbonato de sodio saturado (100 mL) y éter (3 x 100 mL). Las capas etéreas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 3.13 g (98.3%) del producto deseado 5: $m/z = 551$ (M+H)⁺.

Paso E



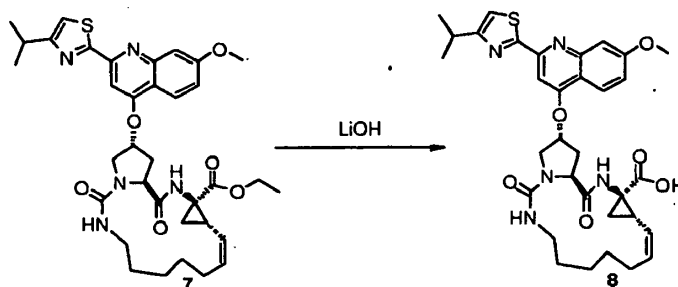
- Se agregó carbonato ácido de sodio (1.0 g) a una solución de 5 (1.4 g, 2.5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml).
 5 Después, se agregó fósgeno (5 ml, 1.9 M en tolueno) a 0 °C en atmósfera de argón. La suspensión resultante se agitó durante 40 min a temperatura ambiente (controlando con LS-MS). Después, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con THF (2 × 30 ml). El filtrado se concentró por evaporación rotatoria y se volvió a disolver en diclorometano (50 mL). Se agregaron carbonato ácido de sodio (1.0 g) y *N*-metilhept-6-enilamina (1.5 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se filtró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (éter) proporcionó 1.42 g (84%) del producto deseado 6: $m/z = 690$ (M+H)⁺.
 10

Paso F



- Una solución de 6 (1.42 g, 2 mmol) en dicloroetano seco (900 mL, solución 0.0023 M) se hizo burbujear con argón durante aproximadamente 15 min. Después, se le agregó un catalizador de Hoveyda-Grubbs de primera generación (120 mg, 12 mol%) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación con un flujo lento de argón durante 16 h. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó depurador (scavenger) de paladio MP-TMT (aproximadamente 200 mg). Después de 2.5 h, el depurador se eliminó por filtración y se lavó con 50 mL de diclorometano. La solución obtenida se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice YMC (100 g, EtOAc/hexanos 1:1) para dar 806 mg (57%) del producto deseado 7: $m/z = 662$ (M+H)⁺.
 15
 20

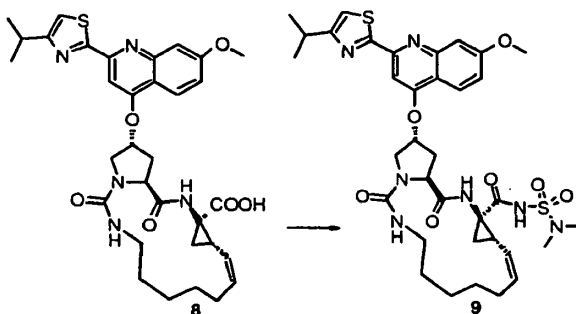
Paso G



- Se agregó hidróxido de litio (300 mg) en agua (6 mL) a una solución del éster macrocíclico 7 (806 mg, 2.1 mmol) en
 25

tetrahidrofurano (12 mL) y metanol (6 mL). Después de 1 h a 50 °C, el volumen se redujo a la mitad por evaporación y se agregó agua (30 mL). La acidificación (pH = 2) seguida de extracción con cloroformo dio 760 mg del producto deseado 8 como un polvo blanco: $m/z = 662$ (M+H)⁺.

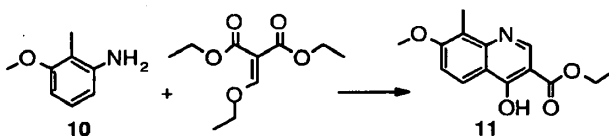
5 Paso H



Una solución de ácido 8 (760 mg, 1.2 mmol) y CDI (389 mg, 2.4 mmol, 2 eq.) en THF seco (10 mL) se calentó a reflujo durante 2 h en N₂. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente: esta solución se llamó solución A. Opcionalmente, el derivado de azalactona presente en la solución A, si se desea, se puede aislar. En otro matraz, se agregó LiHMDS (solución 1.0 M en hexanos, 4.8 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C a una solución de *N,N*-dimetilsulfamida (4.8 mmol) en THF seco (10 mL). Se permitió que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente durante 1 h: esta solución se llamó B. Después la solución B se agregó en atmósfera de nitrógeno a la solución A. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el solvente se evaporó y el residuo se particionó entre EtOAc y agua (pH ajustado a 3.0 con HCl). El material crudo se purificó por cromatografía en columna EtOAc/éter de petróleo 1:1), después se trituró en agua, se filtró y se lavó con agua para dar el producto del título 9 como un polvo blanco. $m/z = 740$ (M+H)⁺.

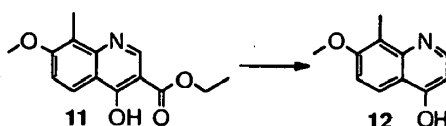
Ejemplo 2: Preparación de *N*-[17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](dimetilamino)sulfonamida (29).

Paso 1: Síntesis de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina-3-carboxilato de etilo (11).



Se agregó etoximetilenomalonato de dietilo (17.2 g, 79.6 mmol) a 2-metil-*m*-anisidina (8.4 g, 61.2 mmol) (reacción exotérmica). Después se agregó éter dietílico (100 mL) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se volvió a disolver en éter (50 mL), se filtró, se lavó con heptano y se secó para dar 12 g de un producto intermedio. Este producto intermedio se agregó en porciones a difenil éter (50 mL) precalentado a 230 °C. La mezcla de reacción se calentó sucesivamente a 250 °C durante 1.5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con heptano (200 mL). El precipitado se separó por filtración y se lavó sucesivamente con heptano y éter para dar 9.2 g (57.5%) del producto deseado 11 como un polvo amarillo: $m/z = 262$ (M + H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (12).

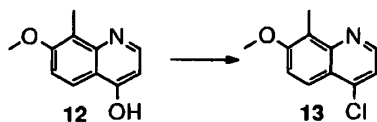


Una suspensión de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina-3-carboxilato de etilo (11, 9.2 g, 35.2 mmol) en NaOH 5 N (150 mL) se calentó a reflujo durante 1.5 h (hasta que se obtuvo una solución transparente). Después, la solución se enfrió hasta 0 °C y el pH se ajustó a 2-3 con HCl concentrado. El sólido se separó por filtración y se lavó sucesivamente con agua, acetona y éter. Este polvo se agregó en porciones pequeñas a difenil éter (40 mL),

precalentado a 250 °C. La suspensión resultante se tornó una solución después de 20 min (se observó formación de CO₂). Después de 1 h a 250 °C, la solución marrón se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con heptanos (200 mL). El precipitado se separó por filtración y se lavó sucesivamente con heptanos y éter para dar 6.4 g (96%) del producto deseado 12 como un polvo amarillo: $m/z = 190$ (M + H)⁺.

5

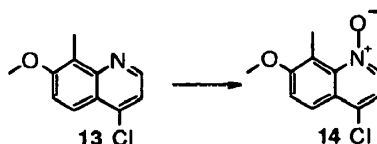
Paso 3: Síntesis de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (13).



10 Una solución de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (12, 6.4 g, 33.8 mmol) en POCl₃ (17.2 g, 111.6 mmol) se calentó a reflujo durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y el exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo se particionó entre NaOH 1 N helado y EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por filtración en gel de sílice (AcOEt/CH₂Cl₂/heptano, 4:4:2) para dar 6.5 g (92.5%) del producto deseado 13 como agujas amarillas: $m/z = 208$ (M + H)⁺.

15

Paso 4: Síntesis del *N*-óxido de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (14).

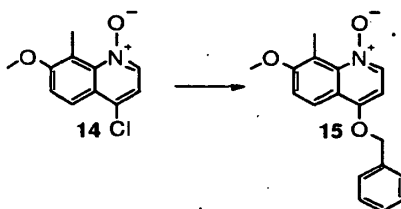


20

Se agregó en porciones ácido meta-cloroperbenzoico (90.2 g, 366.0 mmol) en el transcurso de 3 h a una solución de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (13, 15.2 g, 73.2 mmol) en CHCl₃ (1 L). Después, la solución se particionó entre NaOH 1 N helado y CH₂Cl₂ (8 extracciones sucesivas). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de AcOEt/CH₂Cl₂, 1:2 a 1:0) para dar 3.0 g (18.3%) del producto del título 14 como un polvo amarillo pálido: $m/z = 224$ (M + H)⁺.

25

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

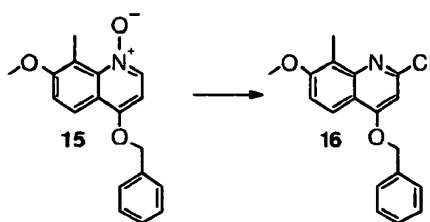


30

Se agregó NaH (973 mg, 60% en aceite mineral, 24.3 mmol) a 0 °C, en atmósfera inerte, a alcohol bencílico (2.96 mL, 28.6 mmol) en DMF (10 mL). Después de 5 min a 0 °C, se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente. Después de 10 min a temperatura ambiente, se agregó en una porción el *N*-óxido de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (14, 3.2 g, 14.3 mmol). La solución negra resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera inerte durante otros 30 min, después se vertió en agua con hielo, y se extrajo 4 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de AcOEt/CH₂Cl₂, 1:1 a 1:0, después AcOEt/MeOH 9:1) para dar 2.5 g (59%) del producto deseado 15 como un polvo amarillo: $m/z = 296$ (M + H)⁺.

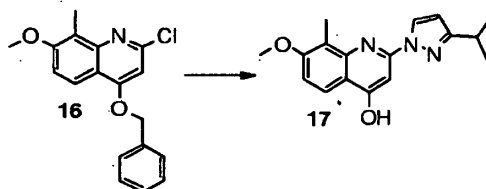
35

40 Paso 6: Síntesis de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (16).



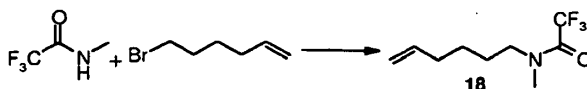
Se agregó POCl_3 en atmósfera inerte a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ al *N*-óxido de 4-benciloxi-7-metoxi-8-metilquinolina (15, 2.5 g, 8.47 mmol). Después se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, y luego se calentó a reflujo. Después de 35 min, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el exceso de POCl_3 se evaporó a presión reducida. El residuo se particionó entre agua helada y AcOEt , se secó en (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se trituró en éter, después se filtró y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de metanol y éter para dar 2.4 g (90.4%) del producto deseado 16 como un polvo blanco: $m/z = 314$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

10 Paso 7: Síntesis de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (17).



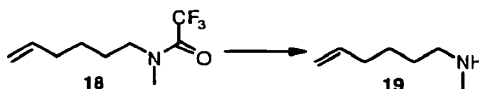
15 Una mezcla de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (16, 1.00 g, 3.19 mmol) y 3-isopropilpirazol se calentó a $155\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1) para dar 900 mg (95%) del producto deseado 17 como un polvo amarillento: $m/z = 298$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

20 Paso 8: Síntesis de *N*-(hex-5-enil)-*N*-metiltrifluoroacetamida (18).



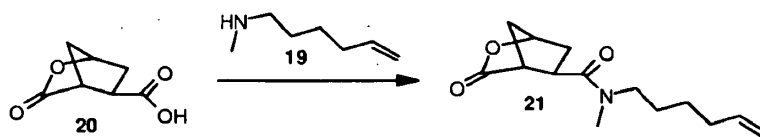
25 Se agregó lentamente hidruro de sodio (1.05 eq.) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución de *N*-metiltrifluoroacetamida (25 g) en DMF (140 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después, una solución de bromohexeno (32.1 g) en DMF (25 mL) se agregó gota a gota y la mezcla se calentó a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con éter (4 x 50 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar 35 g del producto deseado 18 como un aceite amarillento que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

30 Paso 9: Síntesis de (hex-5-enil)(metil)amina (19).



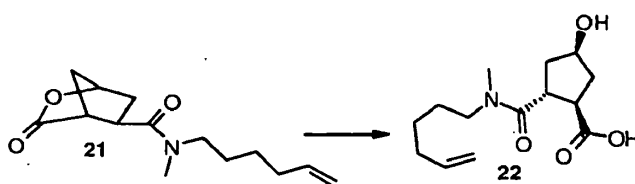
35 Una solución de hidróxido de potasio (187.7 g) en agua (130 mL) se agregó gota a gota a una solución de 18 (35 g) en metanol (200 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con éter (4 x 50 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y el éter se destiló a presión atmosférica. El aceite resultante se purificó por destilación al vacío (13 mm Hg de presión, $50\text{ }^\circ\text{C}$) para dar 7.4 g (34%) del producto del título 19 como un aceite incoloro: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.8 (m, 1H), 5 (ddd, $J = 17.2$ Hz, 3.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 2.5 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.4 (m, 4H), 1.3 (br s, 1H).

40 Paso 10: Síntesis del producto intermedio 21.



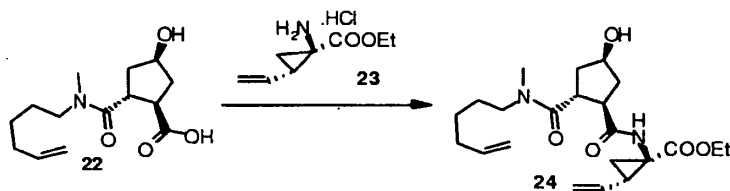
Se agregó ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico 20 (500 mg, 3.2 mmol) en 4 mL de DMF a 0 °C a HATU (1.34 g, 3.52 mmol) y *N*-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3.84 mmol) en DMF (3 mL), seguido de DIPEA. Después de agitar durante 40 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después, el solvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (70 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (20 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. La purificación por cromatografía por desorción súbita (EtOAc/éter de petróleo, 2:1) dio 550 mg (68%) del producto deseado 21 como un aceite incoloro: *m/z* = 252 (M+H)⁺.

Paso 11: Síntesis del producto intermedio 22.



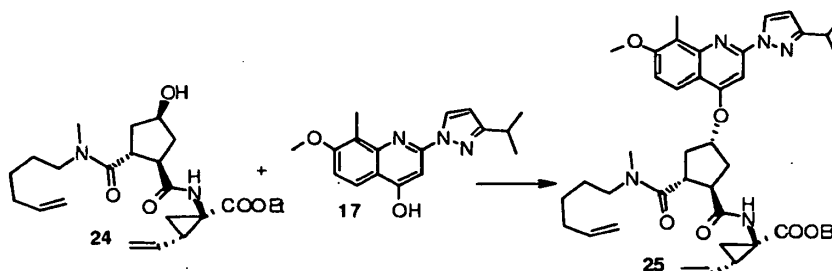
Se agregó una solución de LiOH (105 mg en 4 mL de agua) a 0 °C a la lactona amida 21. Después de 1 h, la conversión se completó (HPLC). La mezcla se acidificó hasta pH 2-3 con HCl 1 N, se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄), se evaporó, se coevaporó con tolueno varias veces y se secó en alto vacío durante toda la noche para dar 520 mg (88%) del producto deseado 22: *m/z* = 270 (M+H)⁺.

Paso 12: Síntesis del producto intermedio 24.



Se agregaron clorhidrato del éster etílico del ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico 23 (4.92 g, 31.7 mmol) y HATU (12.6 g, 33.2 mmol) a 22 (8.14 g, 30.2 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de argón, y después se agregaron sucesivamente DMF (100 mL) y DIPEA (12.5 mL, 11.5 mmol). Después de 30 min a 0 °C, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua, se lavó sucesivamente con HCl 0.5 N (20 mL) y NaCl saturado (2 x 20 mL) y se secó (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía por desorción súbita (EtOAc/CH₂Cl₂/éter de petróleo, 1:1:1) dio 7.41 g (60%) del producto deseado 24 como un aceite incoloro: *m/z* = 407 (M+H)⁺.

Paso 13: Síntesis del producto intermedio 25.

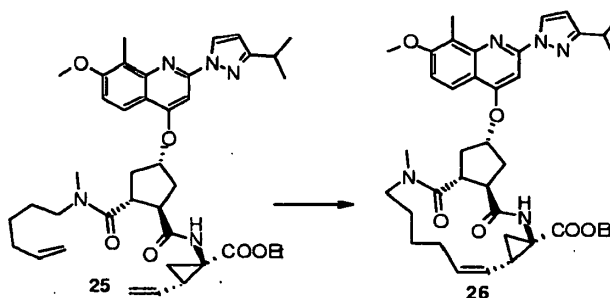


Se agregó DIAD (429 mg, 2.1 mmol) a -20 °C en atmósfera de nitrógeno a una solución de 24 (552 mg, 1.4 mmol), quinolina 17 (390 mg, 1.3 mmol) y trifenílfosfina (583 mg, 2.2 mmol) en THF seco (15 mL). Después de 2 h a -20 °C,

la reacción se detuvo con agua enfriada con hielo y se extrajo con éter. Sucesivamente la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía en columna por desorción súbita ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:9) para dar 670 mg (74%) del producto deseado 25: $m/z = 686$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

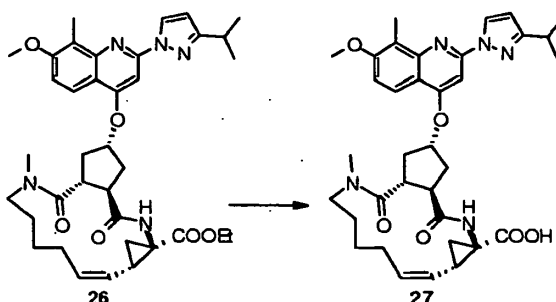
5

Paso 14: Síntesis del producto intermedio 26.



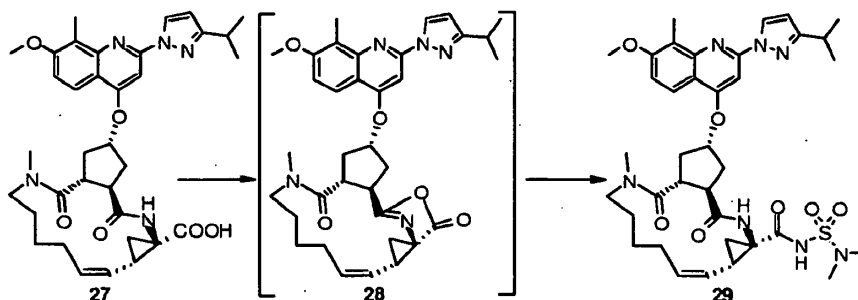
10 Una solución de 25 (670 mg, 0.98 mmol) y catalizador de Hoveyda-Grubbs de primera generación (130 mg, 0.22 mmol) en 1,2-dicloroetano seco y desgasificado (300 mL) se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 36 h. Después, el solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter) para dar el producto deseado 26: $m/z = 658$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Paso 15: Síntesis del producto intermedio 27.



20 Una solución de LiOH (1.14 g, 26.6 mmol) en agua (10 mL) se agregó a una solución en agitación de 26 (350 mg, 0.532 mmol) en THF (15 mL) y MeOH (15 mL). Después de 72 h, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 4 con HCl diluido. La solución resultante se particionó entre agua y AcOEt. Sucesivamente la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 335 mg (100%) del compuesto deseado 27: $m/z = 630$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

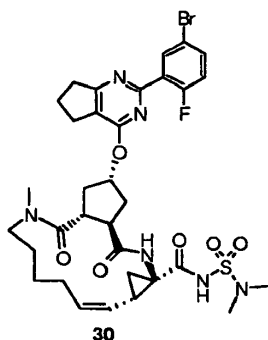
25 Paso 16: Síntesis de *N*-[17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](dimetilamino)sulfonamida (29).



30 Una mezcla de 27 (181 mg, 0.29 mmol) y CDI (117 mg, 0.72 mmol) en THF seco (15 mL) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 50 min. El análisis por LCMS mostró un pico del producto intermedio 28, que si fuera

necesario, se puede aislar por cromatografía en columna o se puede hacer reaccionar con la sulfonamida adecuada en una reacción en un solo recipiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó dimetilaminosulfonamida (98 mg, 0.79 mmol). Después, se le agregó DBU (141 mg, 0.92 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 55 °C. Después de 12 h, el solvente se evaporó y el residuo se particionó entre AcOEt y agua acidificada (pH = 4). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para dar un material crudo, que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/CH₂Cl₂, 25:75) para dar 70 mg (33%) del compuesto deseado 29 como un polvo blanco: *m/z* = 736 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃): 1.20-1.50 (m, 10H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.19-2.48 (m, 3H), 2.52-2.63 (m, 5H), 2.89-2.96 (m, 7H), 3.03 (s, 3H), 3.04-3.14 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.60 (dt, *J* = 13.2 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.26-3.35 (m, 1H), 5.64-5.70 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 10.6 (br s, 1H).

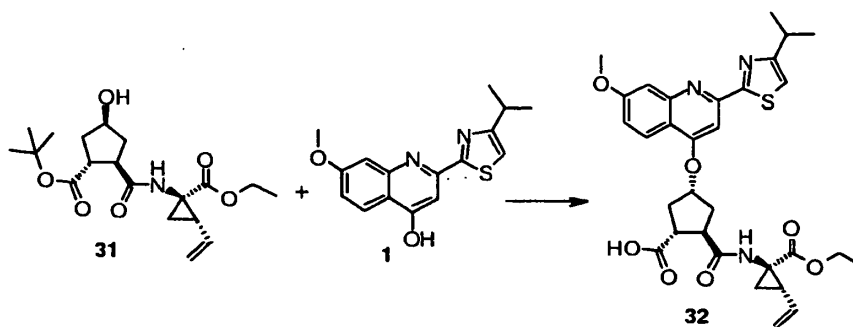
Ejemplo 3: Preparación de *N*-[17-[2-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclo-pentapirimidin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](dimetilamino)sulfonamida (30).



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclo-pentapirimidina y producto intermedio 24 siguiendo el procedimiento (pasos 13-16) informado para la preparación de *N*-[17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](dimetilamino)sulfonamida (29): *m/z* = 748 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃): 1.13-1.51 (m, 4H), 1.54-1.95 (m, 4H), 2.08-2.45 (m, 5H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.80-3.15 (m, 14H), 3.22-3.40 (m, 2H), 4.60 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.60-5.75 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 7.05 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 8.10-8.18 (m, 1H), 10.6 (br s, 1H).

Ejemplo 4: Preparación de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](dimetilamino)sulfonamida (37).

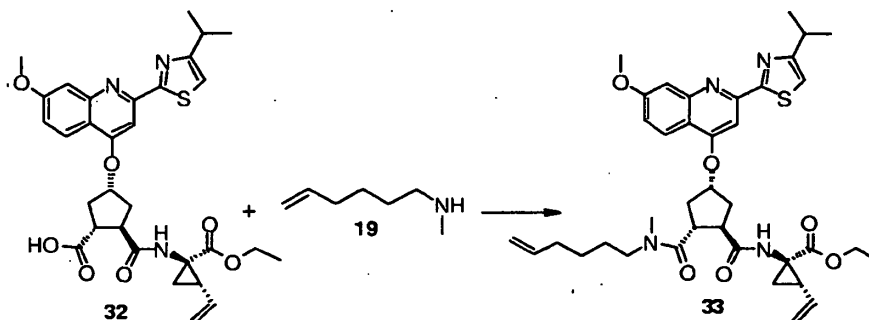
Paso 1: Síntesis del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoi)-4-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-ciclo-pentanocarboxílico (32).



El alcohol 31 (249.3 mg, 0.678 mmol), PPh₃ (464 mg, 1.77 mmol), y la tiazoloquinolina 1 (310 mg, 1.0 mmol) se disolvieron en THF (13 mL), mientras se enfriaban en un baño de hielo. Después, se agregó DIAD (350 μL, 1.77 mmol) gota a gota. Después de 30 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna por desorción súbita (sílice, EtOAc/hexano) dio 320 mg del producto de Mitsunobu. A este producto intermedio se le agregaron gota a gota una solución de trietilsilano (142 mg, 1.22 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) y TFA (25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se evaporó a presión reducida y se coevaporó dos veces con tolueno. La

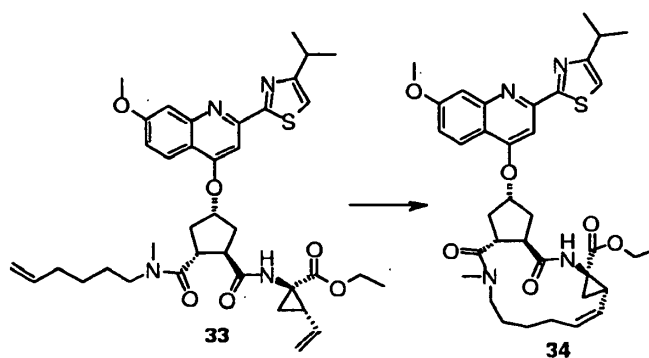
purificación por cromatografía en columna por desorción súbita ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 94:6) dio 290 mg (100%) del producto del título 32 como un sólido blanco.

5 Paso 2: Síntesis del éster etílico del ácido 1-((2-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-4-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-ciclopentanocarboxil)-amino)-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (33).



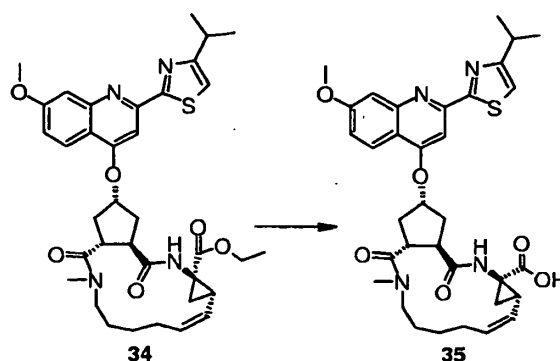
10 A una solución de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-ciclopentanocarboxílico (32, 0.49 mmol), sal de HCl de *N*-metil-5-hexenilamina (19, 112.8 mg, 0.75 mmol) y HATU (277 mg, 0.73 mmol) en DMF (3 mL), se le agregó DIEA (0.40 mL, 2.3 mmol) a 0 °C. Después de 35 min a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (20 mL) y después se lavó con NaHCO_3 saturado (5 mL). La capa acuosa se extrajo con AcOEt (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (5 mL), se secaron (Na_2SO_4), y se evaporaron para dar 660 mg del material crudo. La purificación por cromatografía en columna por desorción súbita (50 g de sílice; gradiente AcOEt/éter de petróleo, 3:2 a 3:1) dio 287 mg (85%) del producto del título 33 como un sólido blanco: $m/z = 689$ (M + H)⁺.

20 Paso 3: Síntesis del éster etílico del ácido [17-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (34).



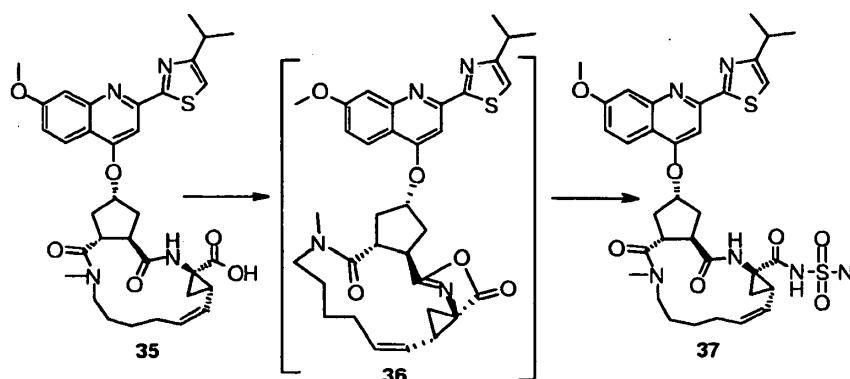
25 Se disolvió éster etílico del ácido 1-((2-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-4-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-ciclopentanocarboxil)-amino)-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (33, 280 mg) en DCE (280 mL) en un aparato de reflujo. Sucesivamente el sistema se evacuó y se llenó con argón (se repitió 3 veces). Después, se agregó catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (28 mg) y el sistema se evacuó y se llenó con argón dos veces. Sucesivamente la mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche, se concentró y se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita (sílice, AcOEt/hexano) para dar 197 mg (73%) del producto del título 34 como un sólido marrón grisáceo: $m/z = 661$ (M + H)⁺.

Paso 4: Síntesis del ácido [17-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (35).



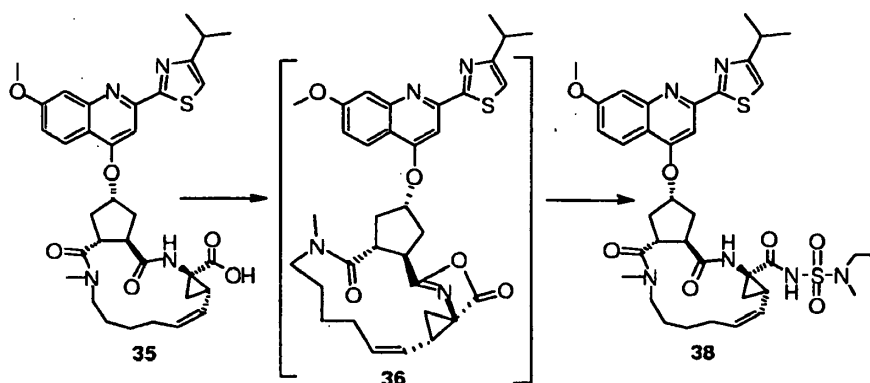
5 A una solución del éster etílico del ácido [17-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (34, 182 mg, 0.275 mmol) en dioxano (3 mL) y MeOH (1.5 mL) se le agregó una solución acuosa de LiOH 1 M (3 mL). Después de 72 h, sucesivamente, la mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con HCl 1.7 M y se evaporó al vacío. Después, se le agregó 1 g de sílice hacia el final para adsorber el producto crudo. La purificación por cromatografía en columna por desorción súbita (15 g de sílice YMC; gradiente MeOH/CH₂Cl₂: 200 mL cada 2%, 4%, 6%, 100 mL cada 8%, 10%; primera fracción 100 mL seguida de fracciones de 15 mL, fracciones del producto deseado 33 - 42) dio 164 mg (94%) del producto del título 35 como un sólido amarillo: R_f (10% MeOH - CH₂Cl₂) = 0.38.

Paso 5: Síntesis de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](dimetilamino)sulfonamida (37).



15 Una mezcla de ácido [17-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (35, 39.8 mg, 0.063 mmol) y CDI (22 mg, 0.136 mmol) en THF seco (4 mL) se calentó a 65 °C en un aparato de reflujo. Después de 1.75 h la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se observó la formación del producto intermedio estable 36. Después, se agregó una solución de DBU (30 µL, 0.20 mmol) y *N,N*-dimetilaminosulfonamida (23.4 mg, 0.19 mmol) en THF (1 mL). La reacción se calentó durante toda la noche a 55 °C, después se acidificó con solución de HCl 4 M (200 µl) en dioxano y se evaporó. La purificación por cromatografía por desorción súbita (sílice YMC, gradiente MeOH/AcOEt, 1:100 a 5:95) dio 4.3 mg del producto del título 37 como un sólido amarillo claro: LCMS: t_R = 3.64 min, > 99% (flujo del método: 0.8 mL/min. UV 220 nm, ACE C8 3 x 50 mm; fase móvil A: NH₄Ac 10 mM en 90% de agua, B: NH₄Ac 10 mM en 90% de MeCN; gradiente: 5 a 99% de B en 3 min, después 99% de B durante 2 min), *m/z* = 739 (M + H)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): rotámero principal ? 1.2-1.4 (m, 3H), 1.39 (d, 6H, *J* = 6.0 Hz), 1.46 (dd, 1H, *J* = 9.7, 6.2 Hz), 1.66-1.80 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz), 7.13 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 7.38 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.51 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 10.62 (s, 1H).

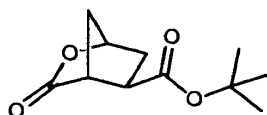
Ejemplo 5: Preparación de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil]-[(etil)(metil)amino]sulfonamida (38).



Una mezcla de ácido [17-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (35, 60 mg, 0.095 mmol) y CDI (0.23 mmol, 0.136 mmol) en THF seco (5 mL) se calentó a 65 °C en un aparato de reflujo durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se observó la formación del producto intermedio estable 36. Después, se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (460 µl de 1.0 M en THF) y *N*-etil-*N*-metilsulfonamida (62.5 mg, 0.45 mmol) en THF (7 mL). Después de 1 h, la reacción se detuvo con agua, se evaporó, se diluyó con THF, se acidificó con HCl en dioxano y se evaporó. La purificación por cromatografía por desorción súbita (sílice YMC, gradiente MeOH/CH₂Cl₂, 2 al 5%) dio 9.6 mg del producto del título como sólidos blancos. LCMS: t_R = 3.51 min, > 95%, m/z (API-ES +) = 753 (M+1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) rotámero principal ? 1.16-1.28 (m, 5H), 1.36 (m, 1H), 1.39 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 1.42 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 5.8 Hz), 2.00 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.88-2.94 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.38-3.45 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.51 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 10.53 (s, 1H).

Ejemplo 6: Síntesis de ciclopentano cristalino

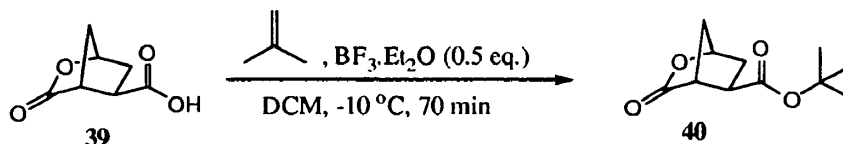
Síntesis del éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (40)



Se agregaron DMAP (14 mg, 0.115 mmol) y Boc₂O (252 mg, 1.44 mmol) a una solución en agitación de 39 (180 mg, 1.15 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂ en atmósfera inerte de argón a 0 °C. Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna por desorción súbita (tolueno/acetato de etilo gradiente 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1) que dio el compuesto del título (124 mg, 51%) como cristales blancos.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.45 (s, 9H), 1.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.10-2.19 (m, 3H), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 4.99 (s, 1H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD) δ 27.1, 33.0, 37.7, 40.8, 46.1, 81.1, 81.6, 172.0, 177.7.

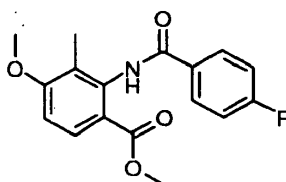
Método alternativo para la preparación del compuesto 40



Se disolvió el compuesto 39 (13.9 g, 89 mmol) en diclorometano (200 mL) y después se enfrió hasta aproximadamente -10 °C en atmósfera de nitrógeno. Después se hizo burbujear isobutileno en la solución hasta que el volumen total aumentó hasta aproximadamente 250 ml lo cual dio una solución turbia. Se agregó BF₃·Et₂O (5.6 ml, 44.5 mmol, 0.5 eq.) y la mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente -10 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min, se obtuvo una solución transparente. La reacción se controló por TLC (EtOAc-tolueno 3:2 acidificados con unas pocas gotas de ácido acético y hexano-EtOAc 4: 1, tinción con solución básica de permanganato). A los 70 min sólo quedaban trazas del compuesto 39 y se agregó NaHCO₃ ac. saturado (200 ml) a la mezcla de reacción, que después se agitó vigorosamente durante 10 min. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃

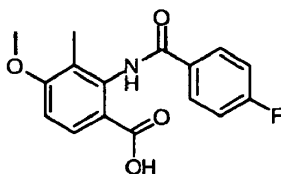
5 saturado (3 x 200 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (1 x 150 ml), después se secó con sulfito de sodio, se filtró y el residuo se evaporó hasta un residuo oleoso. Luego de la adición de hexano el residuo, el producto precipitó. La adición de más hexano y el calentamiento a reflujo dieron una solución transparente de la cual cristalizó el producto. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con hexano (temperatura ambiente), se secaron al aire durante 72 h para dar agujas incoloras (12.45 g, 58.7 mmol, 66%).

Ejemplo 7: Síntesis de una quinazolina como un bloque constructivo P2 éster metílico del ácido 2-(4-fluorobenzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (41)



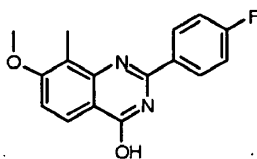
10 Se disolvió ácido 4-fluorobenzóico (700 mg, 5 mmol) en diclorometano (20 ml) y piridina (2 ml). Se agregó éster metílico del ácido 2-amino-4-metoxi-3-metil-benzoico (878 mg, 4.5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, se eluyó con éter-pentano 1:1 que dio el compuesto del título puro (870 mg, 61%). MS (M+H⁺) 318.

Ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (42)



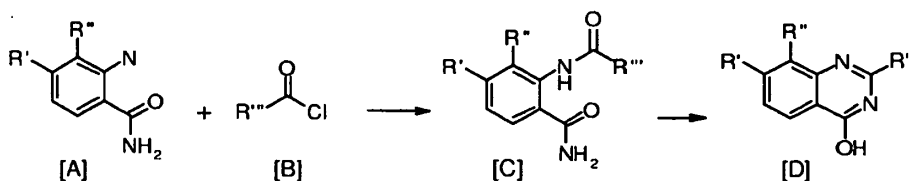
20 Se agregó LiOH (1 M, 4 mL) a una solución de éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (41) (870 mg, 2.7 mmol), en tetrahidrofurano (15 ml), agua (7.5 ml) y metanol (7.5 ml). La mezcla se calentó 50 °C durante 4 h. Después se agregó agua (30 ml) y el volumen se redujo a la mitad. La acidificación con ácido acético seguida de filtración dio el compuesto del título puro (830 mg, 100%). MS (M+H⁺) 304.

2-(4-fluorofenil)-7-metoxi-8-metil-quinazolin-4-ol (43)



30 Se calentó ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (42) (830 mg, 2.7 mmol) a 150 °C en formamida (20 ml) durante 4 h. El exceso de formamida se eliminó por destilación. Se agregó agua y el producto precipitado se filtró para dar el compuesto del título puro (642 mg, 83%). MS (M+H⁺) 285.

35 Ejemplo 8: Procedimiento general para la preparación de quinazolin-4-ol sustituido

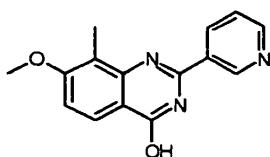


A una suspensión de una 2-amino-benzamida sustituida [A] (1 eq) en THF seco (60 ml) se le agregó piridina (2 eq) y la mezcla se enfrió hasta 5 °C. El cloruro de ácido [B] (1.25 eq) se agregó lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó a presión reducida y después se suspendió 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 al vacío. Rendimiento: 90-100%.

Cuando el cloruro de ácido [B] utilizado fue un clorhidrato de cloruro de nicotinilo, entonces se usaron 2.5 eq de piridina y la mezcla se agitó durante 2-3 días a temperatura ambiente en vez de durante toda la noche.

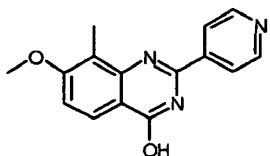
La amida [C] formada (1 eq) se agregó a una suspensión de carbonato de sodio (2.5 eq) en una mezcla 1:1 de agua y EtOH y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. El EtOH se eliminó a presión reducida, se agregó una solución al 5% de ácido cítrico y la mezcla se dejó en reposo durante toda la noche. El producto [D] se aisló por filtración, después se lavó con agua y éter dietílico y se secó al vacío.

Ejemplo 9: 7-Metoxi-8-metil-2-piridin-3-il-quinazolin-4-ol (44)



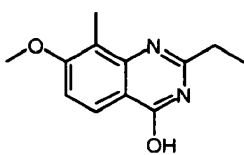
El procedimiento general descrito en el ejemplo 8 se siguió usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como derivado de la benzamida y clorhidrato de cloruro de nicotinilo como cloruro de ácido, que dieron el compuesto del título (2.5 g, 92%), [M+H]=268.

Ejemplo 10: 7-Metoxi-8-metil-2-piridin-4-il-quinazolin-4-ol (45)



El procedimiento general descrito en el ejemplo 8 se siguió usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como derivado de la benzamida y clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo como cloruro de ácido, que dieron el compuesto del título (1.6 g, 60%), [M+H] = 268.

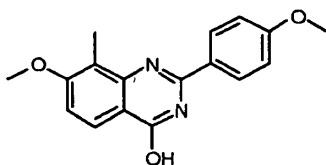
Ejemplo 11: 7-Metoxi-8-metil-2-etil-quinazolin-4-ol (46)



El procedimiento general descrito en el ejemplo 8 se siguió usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como derivado de la benzamida [A] y cloruro de ácido acético como cloruro de ácido [B], que dieron 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).

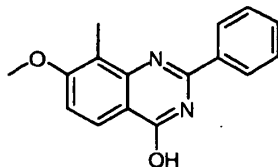
Ejemplo 12: 7-Metoxi-8-metil-2-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-ol (47)



El procedimiento general descrito en el ejemplo 8 se siguió usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como derivado de la benzamida [A] y cloruro del ácido 4-metoxibenzoico como cloruro de ácido [B], que dieron el

compuesto del título (5.5 g, 92%). $^1\text{H-NMR}$ DMSO- D_6 d 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 13: 8-Metoxi-2-fenil-quinazolin-4-ol (48)



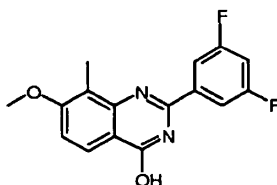
El procedimiento general descrito en el ejemplo 8 se siguió usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como derivado de la benzamida [A] y cloruro de benzoilo como cloruro de ácido [B], que dieron el compuesto del título (2.0 g, 80%), $[\text{M}+\text{H}] = 253$. $^1\text{H-NMR}$ DMSO- D_6 d 3.97 (s, 3H), 7.39-7.72 (m, 6H), 8.19 (m, 2H), 12.48 (s, 1H).

Ejemplo 14: 2-(3-Fluoro-fenil)-7-metoxi-8-metil-quinazolin-4-ol (49)



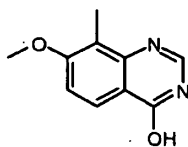
El procedimiento general descrito en el ejemplo 8 se siguió usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como derivado de la benzamida [A] y cloruro de 3-fluoro-benzoilo como cloruro de ácido [B], que dieron el compuesto del título (2.1 g, 73%), $[\text{M}+\text{H}] = 271$.

Ejemplo 15: 2-(3,5-Difluoro-fenil)-7-metoxi-8-metil-quinazolin-4-ol (50)



El procedimiento general descrito en el ejemplo 8 se siguió usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como derivado de la benzamida [A] y cloruro de 3,5-difluoro-benzoilo como cloruro de ácido [B], que dieron el compuesto del título (2.1 g, 85%), $[\text{M}+\text{H}] = 303$.

Ejemplo 16: 7-Metoxi-8-metil-quinazolin-4-ol (51)



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

Ejemplo 17: Actividad de los compuestos de fórmula (I)

Ensayo del replicón

Los compuestos de fórmula (I) se examinaron para determinar su actividad en la inhibición de la replicación del ARN del VHC en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos de fórmula (I) tenían actividad contra replicones del VHC funcionales en un cultivo celular. El ensayo celular se basó en un constructo de expresión bicistrónico como el 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 detección selectiva de múltiples blancos. En esencia, el método fue el siguiente.

5 El ensayo utilizó la línea celular transinfectada establemente Huh-7 luc/neo (de aquí en adelante denominada Huh-Luc). Esta línea celular abriga un ARN que codifica un constructo de expresión bicistrónico que comprende las regiones de tipo nativo NS3-NS5B del VHC tipo 1b traducidas desde un sitio interno de entrada al ribosoma (SIER) del virus de la encéfalomiocarditis (VEMC), precedidas por una porción del reportero (FfL-luciferasa), y una porción del marcador seleccionable (neo^R, neomicina fosfotransferasa). El constructo está bordeado por las regiones no traducidas (NTR) 5' y 3' del VHC tipo 1b. El cultivo continuo de las células del replicón en presencia de G418 (neo^R) es dependiente de la replicación del ARN del VHC. Las células del replicón establemente transinfectadas que expresan el ARN del VHC, que se replican autónomamente y en altos niveles, codificando entre otras luciferasa, se usan para la detección selectiva de los compuestos antivirales.

15 Las células del replicón se distribuyeron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de prueba y de control que se agregaron en diversas concentraciones. Luego de una incubación de tres días, se midió la replicación del VHC ensayando la actividad de luciferasa (usando los sustratos y reactivos del ensayo estándar de luciferasa y un equipo para imágenes de microplacas Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Las células del replicón en los cultivos de control tienen una elevada expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibitoria del compuesto sobre la actividad de luciferasa se controló en las células Huh-Luc, haciendo posible una curva dosis-respuesta para cada compuesto de prueba. Después se calcularon los valores de CE₅₀, valor que representa la cantidad del compuesto necesaria para disminuir en 50% el nivel de actividad de luciferasa detectado, o más específicamente, la capacidad del ARN del replicón del VHC genéticamente ligado para replicarse.

Ensayo de inhibición

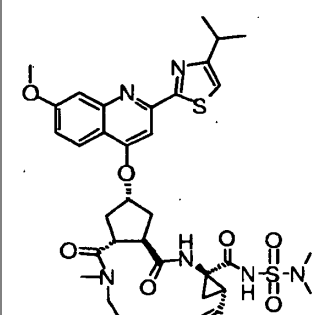
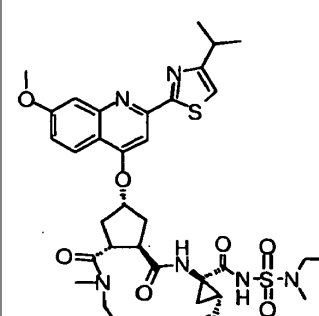
25 El objetivo de este ensayo *in vitro* fue medir la inhibición de los complejos de la proteasa NS3/4A del VHC por los compuestos de la presente invención. Este ensayo proporciona una indicación de cuán eficaces serían los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad proteolítica de NS3/4A del VHC.

30 La inhibición de la enzima proteasa NS3 entera de la hepatitis C se midió esencialmente como se describe en Poliakov, 2002 Prot Expression & Purification 25 363 371. En resumen, la hidrólisis de un sustrato depsipéptido, Ac-DED(Edans)EEAbu?[COO]ASK(Dabcyl)-NH₂ (AnaSpec, San José, Estados Unidos), se midió espectrofluorométricamente en presencia de un cofactor peptídico, KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, Suecia). [Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]. Se incubó la enzima (1 nM) en HEPES 50 mM, pH 7.5, DTT 10 mM, glicerol al 40%, n-octil-D-glucósido al 0.1%, con cofactor NS4A 25 µM e inhibidor, a 30 °C durante 10 min, después de lo cual la reacción se inició por adición de sustrato 0.5 µM. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, se sometieron a ultrasonido durante 30 s y se agitaron con un equipo tipo vórtex. Entre mediciones, las soluciones se almacenaron a -20 °C.

40 La concentración final de DMSO en la muestra de ensayo se ajustó a 3.3%. La velocidad de hidrólisis se corrigió para los efectos de filtro interiores de acuerdo con los procedimientos publicados. [Liu, 1999 Analytical Biochemistry 267 331-335]. Los valores de K_i se estimaron mediante análisis de regresión no lineal (GraFit, Erithacus Software, Staines, MX, Reino Unido), usando un modelo de inhibición competitiva y un valor fijo para K_m (0.15 µM). Se realizaron un mínimo de dos repeticiones para todas las mediciones

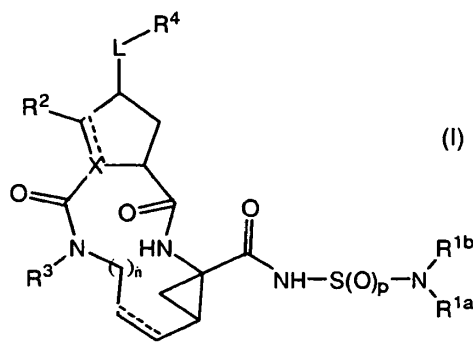
45

La tabla 1 siguiente lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores. Las actividades de los compuestos ensayados también se describen en la tabla 1.

Nº de compuesto	estructura	CE ₅₀ (μM) ensayo del replicón	Ki ensayo enzimático (nM)
37		0.3	24
38		0.3	24

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



5 uno de sus *N*-óxidos, sales o estereoisómeros, donde cada línea discontinua (representada por -----) representa un doble enlace opcional;

X es N o CH y cuando X tiene un doble enlace es C;

10 R^{1a} y R^{1b} son independientemente hidrógeno, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, C_{1-6} alcoxi, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con halo, C_{1-6} alcoxi, ciano, polihalo C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, arilo o con Het; o R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alquilo, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, polihalo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, carboxilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, ciano, mono- y di C_{1-6} alquilamino, arilo y aril C_{1-6} alquilo;

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

R^2 es hidrógeno, y cuando X es C o CH, R^2 también puede ser C_{1-6} alquilo;

20 R^3 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino; R^4 es arilo o un sistema de anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 9 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado donde dicho sistema de anillo contiene un nitrógeno, y opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, y donde los restantes miembros del anillo son átomos de carbono; donde dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno del anillo con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre 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 opcionalmente sustituido 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)OR⁶, o - $NR^{5a}C(=O)OR^{6a}$, y donde los sustituyentes en cualquier átomo de carbono del anillo heterocíclico también se pueden seleccionar entre C_{1-6} alcoxi, hidroxilo, halo, polihalo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilitio, oxo, ciano, nitro, azido, - $NR^{5a}R^{5b}$, - $NR^{53}C(O)R^7$, - $NR^{5a}SO_pR^8$, - SO_pR^8 , - $SO_pNR^{5a}R^{5b}$, -C(=O)OH y - $NR^{53}C(=O)OR^{6a}$;

n es 3, 4, 5, o 6;

p es 1 o 2;

35 cada R^{5a} y R^{5b} es, independientemente, hidrógeno, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con halo, C_{1-6} alcoxi, ciano, polihalo C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, o con Het;

R^6 es hidrógeno, C_{2-6} alqueno, C_{3-7} cicloalquilo, Het, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het;

R^{6a} es C_{2-6} alqueno, C_{3-7} cicloalquilo, Het, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het;

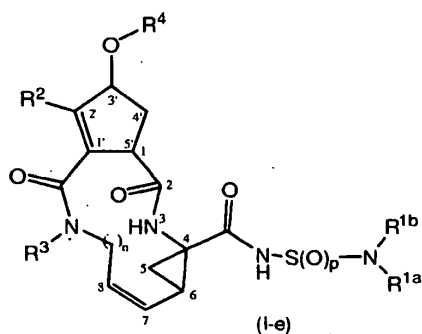
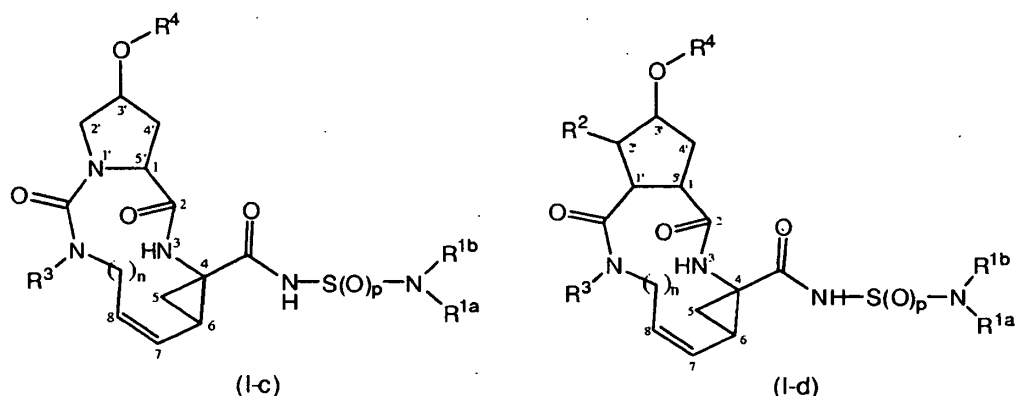
40 R^7 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-1} cicloalquilo o arilo;

45 R^8 es hidrógeno, polihalo C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, Het, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het; arilo como un grupo o parte de un grupo es fenilo, naftilo, indanilo o 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alquilo, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, polihalo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, carboxilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, aminocarbonilo, mono- o di C_{1-6} alquilaminocarbonilo, azido, mercapto, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4- C_{1-6} alquilpiperazinilo, 4- C_{1-6} alquilcarbonilpiperazinilo, y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales C_{1-6} alquilo; y los grupo fenilo, piridilo, tiazolilo y pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino;

Het como un grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente

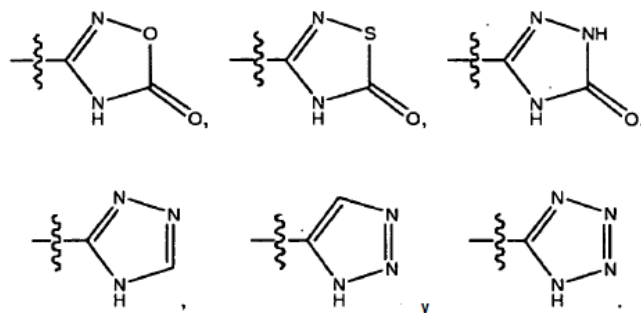
insaturado o totalmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente condensado con un anillo de benceno, y donde el grupo Het como un todo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, carboxilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alcoxicarbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, amino-carbonilo, mono- o diC₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinilo y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales C₁₋₆alquilo; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo y pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, halo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino.

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



3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde

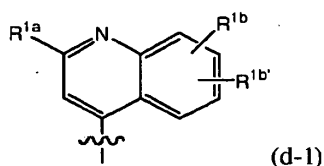
- 20 (a) cada R^{1a} y R^{1b} es, independientemente, hidrógeno, o metilo, etilo, o *tert*-butilo; o
 (b) uno de R^{1a} y R^{1b} es ciclopropilo o fenilo; o
 (c) R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo, 4-C₁₋₆alquil-carbonilpiperazinilo o morfolinilo; o.
 (d) uno de R^{1a} y R^{1b} es un grupo Het seleccionado entre



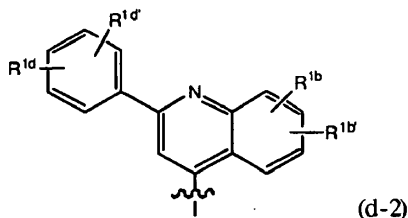
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde L es -O-, -O-CO- o un enlace directo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde L es -O- y R⁴ 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, independientemente, 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}, donde arilo o Het está cada uno, independientemente, opcionalmente sustituido con halo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁₋₆alquilpiperazinilo (por ej. 4-metil piperazinilo), o morfolinilo; y donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo.

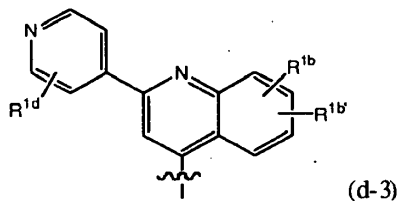
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde L es -O- y R⁴ es un radical de fórmula (d-1)



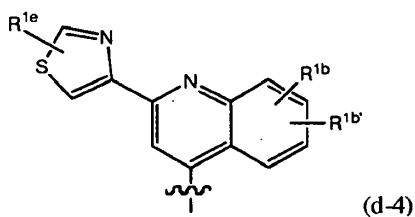
15 (d-2) un radical de fórmula



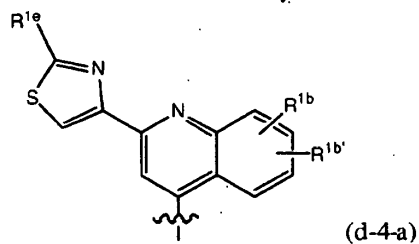
(d-3) un radical de fórmula



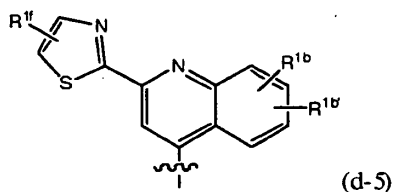
20 (d-4) un radical de fórmula



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



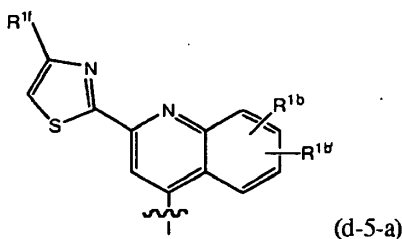
(d-5) un radical de fórmula



donde en los radicales (d-1) - (d-5), así como en (d-4-a) y (d-5-a): cada R^{1a} , R^{1b} , $R^{1b'}$, R^{1d} , $R^{1d'}$, R^{1e} , R^{1f} es independientemente cualquiera de los sustituyentes seleccionados entre los mencionados como sustituyentes posibles en los sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifica en la reivindicación 1.

5

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



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.

10

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R^3 es

- (a) R^3 es hidrógeno; o
- (d) R^3 es C_{1-6} alquilo; o
- (e) R^3 es amino, o mono- o di C_{1-6} alquilamino.

15

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde n es 4 o 5.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde R^2 es hidrógeno.

20

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 diferente de un *N*-óxido o una sal.

12. Una combinación que comprende

- (a) un compuesto como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- (b) ritonavir, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

13. Una composición farmacéutica que contenga un excipiente, y como principio activo una cantidad antiviralmente eficaz de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 12.

30

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 12, para usar como un medicamento.

35

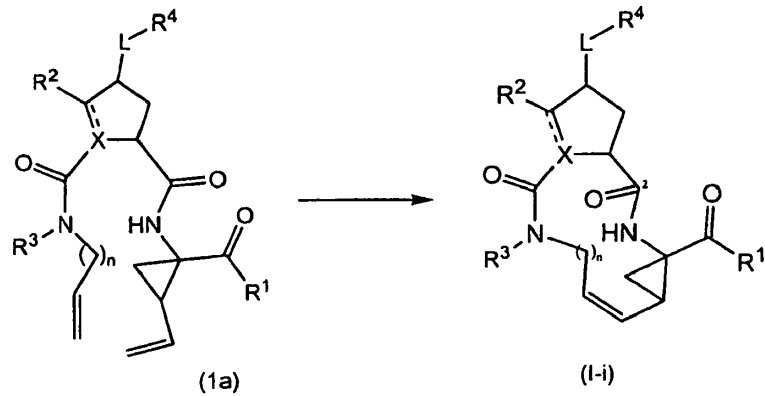
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 12, para usar como un inhibidor de la replicación del VHC.

16. Un proceso para preparar un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde dicho proceso comprende:

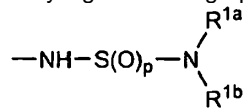
40

- (a) preparar un compuesto de fórmula (I) en el que el enlace entre C_7 y C_8 es un doble enlace, el cual es un compuesto de fórmula (I-i), formando un doble enlace entre C_7 y C_8 , en particular a través de una reacción de metátesis de olefinas, con ciclación concomitante para dar el macrociclo como se ilustra en el esquema de reacción siguiente:

45

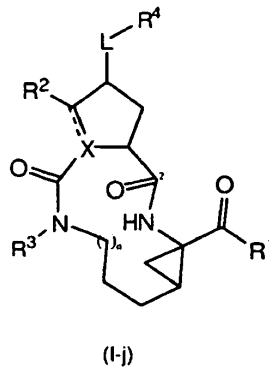


donde en las fórmulas estructurales anteriores y siguientes el grupo



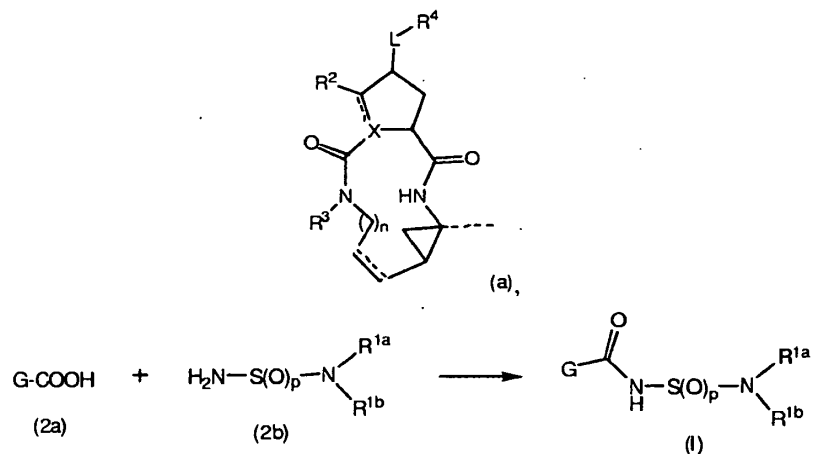
es representado por $-\text{R}^1$;

- 5 (b) convertir un compuesto de fórmula (1-i) en un compuesto de fórmula (1) en el que la unión entre C7 y C8 en el macrociclo es un enlace simple, es decir un compuesto de fórmula (1-j):

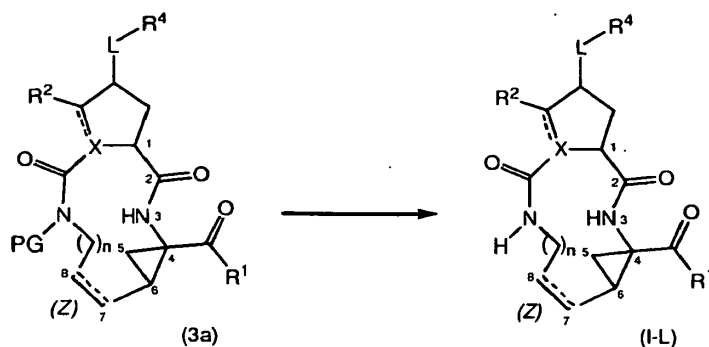


mediante reducción del doble enlace C7-C8 en los compuestos de fórmula (1-i);

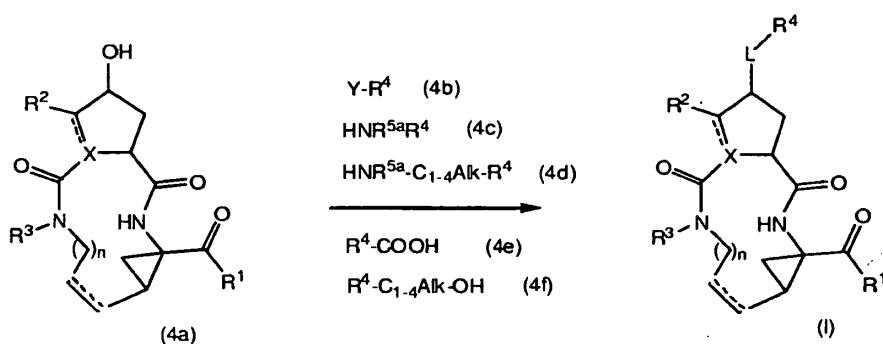
- 10 (c) formar un enlace amida entre un producto intermedio (2a) y una sulfonilamida (2b), como se ilustra en el esquema siguiente donde G representa un grupo:



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



(e) hacer reaccionar un producto intermedio (4a) con un producto intermedio (4b), (4c), (4d), (4e) o (4f) como se ilustra en el esquema de reacción siguiente:



- 5 donde Y en (4a) representa hidroxilo o un grupo saliente; donde dicha reacción es en particular una reacción de O-arilación donde Y representa un grupo saliente, o una reacción de Mitsunobu, donde Y representa hidroxilo; y donde (4a) y (4c) o (4d) se hacen reaccionar en presencia de un agente de introducción de carbonilo para formar L que es un grupo uretano (L es -O-C(=O)-NR^{5a}-); y donde (4a) y (4e) se hacen reaccionar en un procedimiento de formación de un éster; y donde (4a) y (4f) se hacen reaccionar en un procedimiento de formación de un éter;
- 10 (f) convertir los compuestos de fórmula (I) uno en otro mediante una reacción de transformación de grupo funcional; o
- (g) preparar una sal haciendo reaccionar la forma libre de un compuesto de fórmula (I) con un ácido o una base.