

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 964**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07K 5/078 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06764265 .2**
96 Fecha de presentación: **28.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1912996**
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 05107068
11.08.2005 EP 05107414

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.11.2012

73 Titular/es:
JANSSEN R&D IRELAND (50.0%)
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, County Cork , IE y
MEDIVIR AKTIEBOLAG (50.0%)

72 Inventor/es:
DE KOCK, HERMAN, AUGUSTINUS;
RABOISSON, PIERRE, JEAN-MARIE, BERNARD;
TAHRI, ABDELLAH;
SIMMEN, KENNETH, ALAN;
NILSSON, KARL, MAGNUS,;
SAMUELSSON, BENGT, BERTIL,;
ROSENQUIST, ÅSA, ANNICA, KRISTINA, y
ANTONOV, DMITRY

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

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

ES 2 389 964 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores macrocíclicos del virus de la hepatitis C.

La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibitoria sobre la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). Se refiere además a composiciones que comprenden estos compuestos como
5 ingredientes activos, así como a procesos para la preparación de estos compuestos y composiciones.

El virus de la hepatitis C es la causa principal de enfermedad hepática crónica en todo el mundo, y se ha convertido en un foco de investigación médica considerable. El VHC es un miembro de la familia de virus *Flaviviridae* en el género *hepacivirus*, y está estrechamente relacionado con el género *flavivirus*, que incluye cierto número de virus implicados en enfermedades humanas, tales como virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla, y con la familia de *pestivirus* de animales, que incluye el virus de la diarrea viral bovina (BVDV). El VHC es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo, con un genoma de alrededor de 9.600 bases. El genoma comprende regiones no traducidas tanto de 5' como de 3' que adoptan estructuras secundarias de ARN, y un marco de lectura abierto central que codifica una sola poliproteína de alrededor de 3.010-3.030 aminoácidos. La poliproteína codifica diez productos génicos que se generan a partir de la poliproteína precursora por una serie orquestada de escisiones endoproteolíticas co- y post-traduccionales medidas por proteasas tanto del hospedante como víricas. Las proteínas estructurales víricas incluyen la proteína de la nucleocápside central, y dos glucoproteínas E1 y E2 de la cubierta. Las proteínas no estructurales (NS) codifican ciertas funciones enzimáticas víricas esenciales (helicasa, polimerasa, proteasa), así como proteínas de función desconocida. La replicación del genoma vírico está mediada por una ARN polimerasa dependiente de ARN, codificada por una proteína no estructural 5b (NS5B). Además de la función de polimerasa, se ha demostrado que las funciones de helicasa y proteasa víricas, codificadas ambas en la proteína NS3 bifuncional, son esenciales para la replicación del ARN de VHC. Además de la NS3 serina proteasa, el VHC codifica también una metaloproteínasa en la región NS2.

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

Existen 6 genotipos principales de VHC y más de 50 subtipos, que están distribuidos geográficamente de modo diferente. El VHC tipo 1 es el genotipo predominante en Europa y en los Estados Unidos de América. La amplia heterogeneidad genética del VHC tiene implicaciones diagnósticas y clínicas importantes, explicando quizás las dificultades en el desarrollo de vacunas y la falta de respuesta a la terapia.

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

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

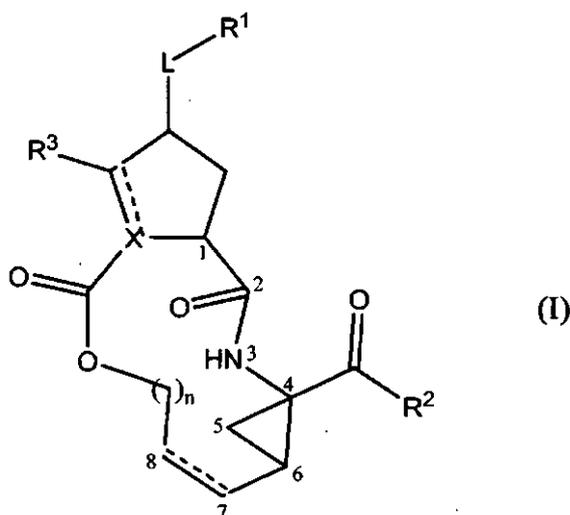
Recientemente, dos inhibidores peptidomiméticos de la proteasa del VHC han ganado atención como candidatos clínicos, a saber, BILN-2061, descrito en el documento WO 00/59929, y VX-950, descrito en el documento WO 03/87092. Cierta número de inhibidores similares de la proteasa del VHC han sido descritos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

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 dan rápidamente como resultado fracasos accidentales en el cumplimiento terapéutico. Esto significa a su 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 en 24 horas de al menos la CI_{50} , y más realísticamente, la CI_{90} o DE_{90} , es esencial para ralentizar el desarrollo de mutantes de escape al fármaco. Lograr la farmacocinética y el metabolismo del fármaco necesarios para permitir dichas concentraciones mínimas plantea un desafío exigente al diseño de fármacos. La fuerte naturaleza peptidomimética de los inhibidores de la proteasa del VHC de la técnica anterior, con múltiples enlaces peptídicos, pone obstáculos farmacocinéticos para regímenes de dosificación eficaces.

- 5
- Existe la necesidad de inhibidores del VHC que puedan superar las desventajas de la terapia actual del VHC, tales como los efectos secundarios, la eficacia limitada, la aparición de resistencia y los fracasos en el cumplimiento terapéutico.
- 10 El documento WO05/010029 da a conocer aza-peptidos macrocíclicos inhibidores de la serina proteasa del virus de la hepatitis C, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente para la administración a un sujeto que sufre una infección por el VHC; y métodos para tratar una infección por el VHC en un sujeto, mediante administración de una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la presente invención.
- 15 La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación de VHC que son atractivos no sólo en términos de su actividad como inhibidores de VHC, sino también por su buena permeabilidad celular y su biodisponibilidad concomitante.

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



- 20 los *N*-óxidos, sales, y formas estereoquímicamente isómeras de la misma, en la que cada línea de trazos (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

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

- 25 **R¹** es arilo o un sistema de anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 a 12 miembros, en el que dicho sistema anular contiene un átomo de nitrógeno, y opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, y en el que los miembros restantes del anillo son átomos de carbono; en el que dicho sistema de anillo puede estar sustituido opcionalmente en cualquier átomo anular de carbono o nitrógeno con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, Het, -C(=O)-NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)R⁶, -C(=O)OR^{5a}, y alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, Het, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)R⁶, -NR^{4a}C(=O)R⁶, -NR^{4a}SO_pR⁷, -SO_pR⁷, -SO_pNR^{4a}R^{4b}, -C(=O)OR⁵, o -NR^{4a}C(=O)OR^{5a}, y en el que los sustituyentes en cualquier átomo de carbono del anillo heterocíclico se puede seleccionar también de -OR⁸, -SR⁸, halo, polihalo-alquilo de C₁₋₆, oxo, tio, ciano, nitro, azido, -NR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}C(=O)R⁶, -NR^{4a}SO_pR⁷, -SO_pR⁷, -SO_pNR^{4a}R^{4b}, -C(=O)OH, y -NR^{4a}C(=O)OR^{5a};

- 35 **L** es un enlace directo, -O-, -O-alcanoC₁₋₄-diilo-, -O-C(=O)-, -O-C(=O)-NR^{4a}- u -O-C(=O)-NR^{4a}alcanoC₁₋₄-diilo-;

R² representa hidrógeno, -OR⁵, -C(-O)OR⁵, -C(=O)R⁶, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)NHR^{4c}, -NR^{4a}R^{4b}, -NHR^{4c}, -NR^{4a}SO_pNR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}SO_pR⁷, o B(OR⁵)₂;

- R³** es hidrógeno, y cuando **X** es C o CH, **R³** también puede ser alquilo de C₁₋₆;
- n** es 3, 4, 5, ó 6;
- p** es 1 ó 2;
- 5 cada **R^{4a}** y **R^{4b}** son, independientemente, hidrógeno, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, Het, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo, alcoxi de C₁₋₄, ciano, polihalo-alcoxi de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, o con Het; o **R^{4a}** y **R^{4b}** tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilo C₁₋₆-carbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en el que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales alquilo de C₁₋₆;
- 10 **R^{4c}** es cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, Het, -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -O-arilo, -O-Het, alquilo de C₁₋₆, o alcoxi de C₁₋₆, en el que dicho alquilo de C₁₋₆, o alcoxi de C₁₋₆ puede estar cada uno opcionalmente sustituido con -C(=O)OR⁵, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, o Het;
- R⁵** es hidrógeno; alqueno de C₂₋₆; Het; cicloalquilo de C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆; o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C₃₋₇, arilo o Het;
- 15 **R^{5a}** es alqueno de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, Het, o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C₃₋₇, arilo o Het;
- R⁶** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, o arilo;
- R⁷** es hidrógeno; polihaloalquilo de C₁₋₆; arilo; Het; cicloalquilo de C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆; o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C₃₋₇, arilo o Het;
- 20 **arilo** como grupo o parte de un grupo es fenilo, naftilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, cada de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, polihalo-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, carboxilo, alquilo de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilo de C₁₋₆-amino, aminocarbonilo, mono- o dialquilo de C₁₋₆-aminocarbonilo, azido, mercapto, cicloalquilo de C₃₋₇,
- 25 fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-carbonilpiperazinilo, y morfolinilo; en el que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales alquilo de C₁₋₆; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo, amino, mono- o dialquilo de C₁₋₆-amino;
- 30 **Het** como grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico condensado opcionalmente con un anillo de benceno, y en el que el grupo Het como un todo puede estar sustituido
- 35 opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, polihalo-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, carboxilo, alquilo de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilo de C₁₋₆-amino, aminocarbonilo, mono- o dialquilo de C₁₋₆-aminocarbonilo, cicloalquilo de C₃₋₇, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-carbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en el que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales alquilo de C₁₋₆; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, y pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo, amino, mono- o dialquilo de C₁₋₆-amino.
- 40
- 45 Los compuestos de la presente invención son sorprendentes debido a que, a pesar de su flexibilidad estructural decreciente, son fármacos activos frente a VHC. Esto es contrario a la opinión actualmente predominante que espera fármacos menos activos con anillos macrocíclicos menos flexibles.
- Los compuestos de la presente invención que tienen peso molecular relativamente bajo son fáciles de sintetizar, partiendo de materiales de partida que están comercialmente disponibles o fácilmente disponibles por procedimientos de síntesis conocidos en la técnica.
- 50 La invención se refiere adicionalmente a métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, a sus intermedios, y al uso de los intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).
- La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se*, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, para uso como un medicamento. La

- invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo y una cantidad anti-viralmente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se especifica aquí. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente para administración a un individuo que sufre una infección de VHC. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos mencionados anteriormente con otros agentes anti-VHC.
- La invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I), o un *N*-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o formas estereoquímicamente isómeras del mismo, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del HCV.
- Como se usa en lo que anterior y en lo sucesivo, se aplican las definiciones que siguen excepto que se indique de otro modo.
- El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.
- El término "polihalo-alquilo de C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo en polihalo-alcoxi de C₁₋₆, se define como mono- o polihalo-alquilo de C₁₋₆ sustituido, en particular alquilo de C₁₋₆ sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más átomos halo, tales como metilo o etilo con uno o más átomos fluoro, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo. También se incluyen grupos perfluoro-alquilo de C₁₋₆, que son grupos alquilo de C₁₋₆ en los que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de fluoro, por ejemplo pentafluoroetilo. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo en la definición de polihalo-alquilo de C₁₋₆, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.
- Como se usa aquí, "alquilo de C₁₋₄", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo; "alquilo de C₁₋₆" engloba radicales alquilo de C₁₋₄ y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 ó 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 3-metil-2-pentilo, y similares. Entre alquilo de C₁₋₆, es de interés alquilo de C₁₋₄.
- El término "alqueno de C₂₋₆", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados 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, tales como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y similares. Entre alqueno de C₂₋₆, es de interés alqueno de C₂₋₄.
- El término "alquino de C₂₋₆", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados 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, tales como, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, y similares. Entre alquino de C₂₋₆, es de interés alquino de C₂₋₄.
- Cicloalquilo de C₃₋₇ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cuando cicloalquilo de C₃₋₇ está sustituido en arilo o Het, en particular es ciclopropilo.
- Alcanodiilo de C₁₋₆ define radicales hidrocarbonados saturados bivalentes de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,2-propanodiilo, 2,3-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo, y similares. Entre alcanodiilo de C₁₋₆, es de interés alcanodiilo de C₁₋₄.
- Alcoxi de C₁₋₆ significa alquilo de C₁₋₆-oxi, en el que alquilo de C₁₋₆ es como se define anteriormente.
- Como se usa aquí anteriormente, el término (=O) u oxo forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre, y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre. Siempre que un anillo o sistema de anillos esté sustituido con un grupo oxo, el átomo de carbono al cual está enlazado el oxo es un carbono saturado.
- El radical bivalente L puede ser -O-alcanoC₁₋₄-diilo-, -O-CO-, -O-C(=O)-NR^{5a}- u -O-C(=O)-NR^{5a}-alcanoC₁₋₄-diilo-; estos radicales bivalentes en particular están enlazados al resto pirrolidina por su átomo de oxígeno.
- El radical Het es un heterociclo como se especifica en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. Ejemplos de Het comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazinilo, isotiazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazolil-triazinilo, o cualquiera de tales heterociclos condensados con un anillo de benceno, tales como indolilo, indazolilo (en particular 1H-indazolilo), indolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo (en particular 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo), isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo (en particular 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo), quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazinilo, bencisotiazinilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo-1,2,3-triazolilo, benzo-1,2,4-triazolilo, benzotetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo,

benzopirazolilo, y similares. De entre los radicales Het, son de interés aquellos que son insaturados, en particular aquellos que tienen un carácter aromático. De interés adicional son aquellos radicales Het que son monocíclicos.

Cada uno de los radicales Het o R¹ mencionados en el párrafo anterior y en los siguientes puede estar opcionalmente sustituido con el número y clase de sustituyentes mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I). Algunos de los radicales Het o R¹ mencionados en este párrafo y en los siguientes pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes hidroxilo. Tales anillos hidroxilo-sustituidos pueden existir como sus formas tautómeras que poseen grupos ceto. Por ejemplo, un resto 3-hidroxipiridazina puede existir en su forma tautómera 2*H*-piridazin-3-ona. Algunos ejemplos de radicales Het o R¹ ceto-sustituidos son 1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona, 1,3-dihidro-indol-2-ona, 1*H*-indol-2,3-diona, 1*H*-benzo[d]isoxazol, 1*H*-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. Cuando Het es piperazinilo, está preferiblemente sustituido en su posición 4 con un sustituyente enlazado al nitrógeno de la posición 4 con un átomo de carbono, por ejemplo 4-alquilo de C₁₋₆, 4-polihalo-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃₋₇.

R¹ puede ser un sistema anular heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 a 12 miembros, como se especifica en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. Ejemplos de dicho sistema anular monocíclico o bicíclico comprenden, por ejemplo, cualquiera de los anillos mencionados en el párrafo anterior como ejemplos del radical Het, y adicionalmente cualquiera de los heterociclos monocíclicos mencionados en el párrafo anterior que están condensados con piridilo o pirimidinilo, tales como, por ejemplo, pirrolopiridina (en particular 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina), naftiridina (en particular 1,8-naftiridina), imidazopiridina (en particular 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina), piridopirimidina, purina (en particular 7*H*-purina) y similares.

Radicales Het o R¹ interesantes comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazolilo, triazinilo, o cualquiera de tales heterociclos condensados con un anillo bencénico, tales como indolilo, indazolilo (en particular 1*H*-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, benzotienilo.

Cuando Het es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperazinilo sustituido en posición 4, estos radicales se unen preferiblemente vía su átomo de nitrógeno (es decir, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinilo, piperazin-1-ilo sustituido en la posición 4).

Cada "arilo" es como se ha especificado anteriormente, y preferiblemente es fenilo sustituido con los sustituyentes especificados anteriormente. Esto es aplicable igualmente a aril-alquilo de C₁₋₆, que en particular puede ser arilmetilo, por ejemplo bencilo.

Debe observarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden estar en cualquier parte en dicho resto, con tal de que sea químicamente estable.

Los radicales usados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles, excepto que se indique de otro modo. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

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

Siempre que se use en lo sucesivo, la expresión "compuestos de fórmula (I)", o "los presentes compuestos" o expresiones similares, debe entenderse que incluye los compuestos de fórmula (I), cada uno y cualquiera de los subgrupos de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isómeras. Una realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados aquí, así como los *N*-óxidos, las sales, así como las posibles formas estereoisómeras de los mismos. Otra realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados aquí, así como las sales y las posibles formas estereoisómeras de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros de quiralidad y existen como formas estereoquímicamente isómeras. La expresión "formas estereoquímicamente isómeras", como se usa aquí, define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I)

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

A no ser que se mencione o indique de otro modo, la designación química de un compuesto engloba la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, que puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezclados unos con otros, deben entenderse englobadas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos e intermedios que se mencionan aquí se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, como mínimo 90% de un isómero y como máximo 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, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100%, y lo más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 97% a 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben entenderse de manera similar, pero haciendo referencia entonces al exceso enantiomérico, y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

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

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

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias, o complejos metálicos, y los intermedios usados en la preparación de los mismos, la configuración estereoquímica absoluta no se determinó experimentalmente. Una persona experta en la técnica es capaz determinar la configuración absoluta de tales compuestos utilizando métodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

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

Debe entenderse que las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente aquí comprenden las formas terapéuticamente activas y no tóxicas de sales de adición de ácidos y bases que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con un ácido apropiado de este tipo. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, y los ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumarico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

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

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

La expresión sal de adición, como se usa anteriormente aquí, comprende también los solvatos que los compuestos de fórmula (I) pueden formar, así como las sales de los mismos. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

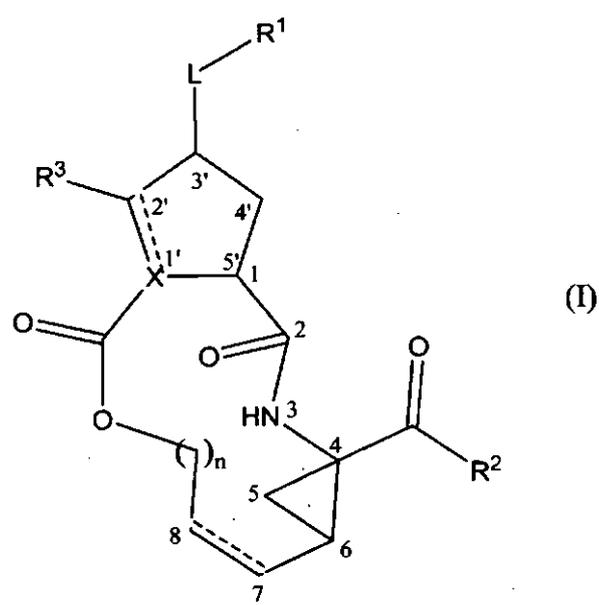
La expresión "amina cuaternaria", como se usa anteriormente aquí, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) pueden formar por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También pueden usarse otros agentes reaccionantes con buenos grupos salientes, tales 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 puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

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

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

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

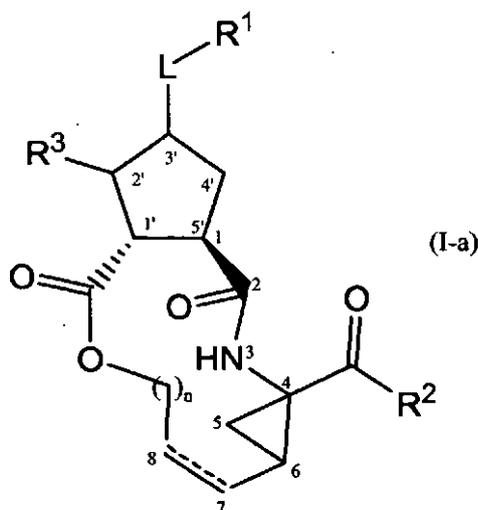
Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros asimétricos. A fin de hacer referencia más eficientemente a cada uno de estos centros asimétricos, se usará el sistema de numeración que se indica en la fórmula estructural siguiente:



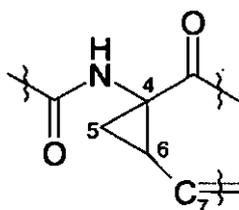
Los centros asimétricos están presentes en las posiciones 1, 4 y 6 del macrociclo, así como en el átomo de carbono 3' en el anillo de 5 miembros, en el átomo de carbono 2' cuando el sustituyente R³ es alquilo de C₁₋₆, y en el átomo de carbono 1' cuando X es CH. Cada uno de estos centros asimétricos puede existir en su configuración R o S.

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

Cuando X es CH, los 2 grupos carbonilo sustituidos en las posiciones 1' y 5' del anillo de ciclopentano están preferiblemente en una configuración trans. El sustituyente carbonilo en posición 5' está preferiblemente en aquella configuración que corresponde a una configuración de L-prolina. Los grupos carbonilo sustituidos en las posiciones 1' y 5' son preferiblemente como se representan más abajo en la estructura de la siguiente fórmula (I-a).



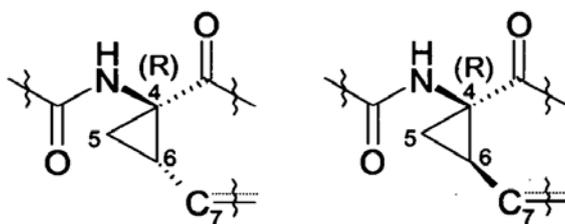
Los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo ciclopropilo como se representa en el fragmento estructural siguiente:



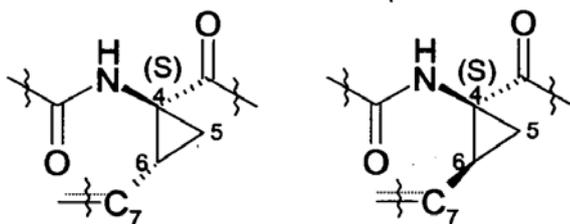
- 5 en el que C₇ representa el carbono de la posición 7, y los carbonos de las posiciones 4 y 6 son átomos de carbono asimétricos del anillo ciclopropano.

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

10



C7 syn con respecto al carbonilo C7 syn con respecto a amida

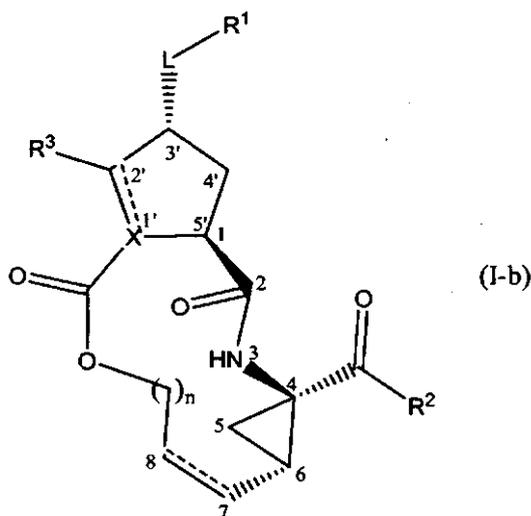


C7 syn con respecto al carbonilo C7 syn con respecto a amida

- 15 Una realización se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que el carbono de la posición 7 tiene configuración syn respecto al carbonilo. Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que la configuración en el carbono en la posición 4 es R. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) son aquellos en los cuales el

carbono en la posición 7 tiene configuración syn respecto al carbonilo y en los que la configuración en el carbono en la posición 4 es R.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden incluir un resto de prolina (cuando X es N) o un resto de ciclopentilo o ciclopentenilo (cuando X es CH o C). Son preferidos los compuestos de fórmula (I) en los que el sustituyente en la posición 1 (o 5'), y el sustituyente -L-R¹ (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-R¹ está en una configuración trans respecto a la posición 1. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) tienen la estereoquímica que se indica en la estructura de la fórmula (I-b) como se representa a continuación:



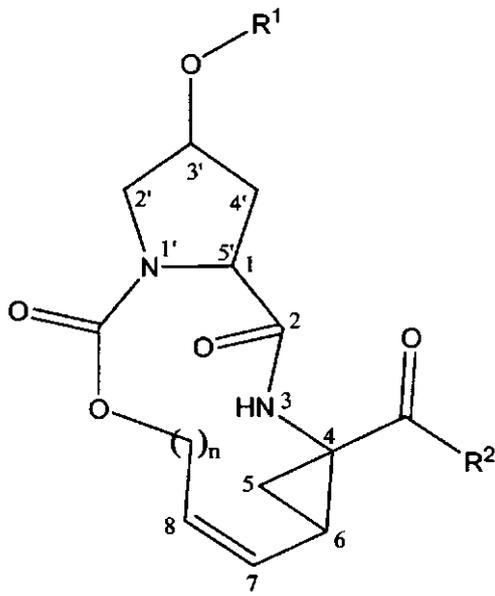
- 10 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o de fórmulas (I-a), (I-b), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en los que se aplica una o más de las condiciones siguientes:

- (a) R³ es hidrógeno;
- (b) X es nitrógeno;
- 15 (c) L es -O-;
- (d) está presente un doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8.

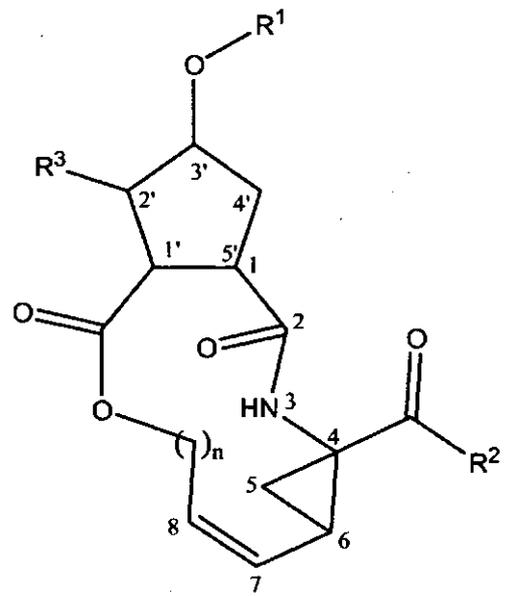
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o de fórmulas (I-a), (I-b), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en los que se aplica una o más de las condiciones siguientes:

- (a) R³ es hidrógeno;
- 20 (b) X es CH;
- (c) L es -O-;
- (d) está presente un doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8.

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



(I-c)

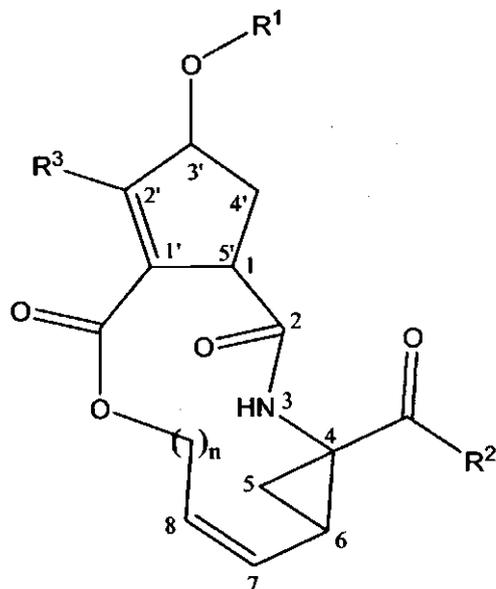


(I-d)

Entre los compuestos de fórmula (I-c) o (I-d), son de particular interés aquellos que tienen la configuración estereoquímica de los compuestos de fórmulas (I-a) y (I-b).

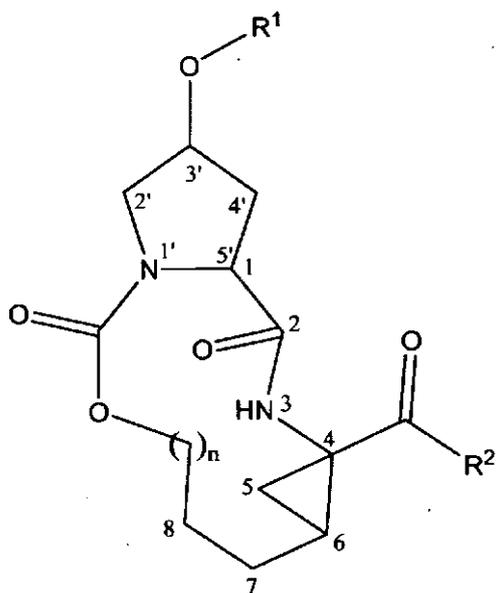
- 5 El doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8 en los compuestos de fórmula (I), o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), puede estar en una configuración *cis* o *trans*. Preferiblemente, el doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8 está en una configuración *cis*, como se representa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

Puede estar 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 en la fórmula (I-e) a continuación.

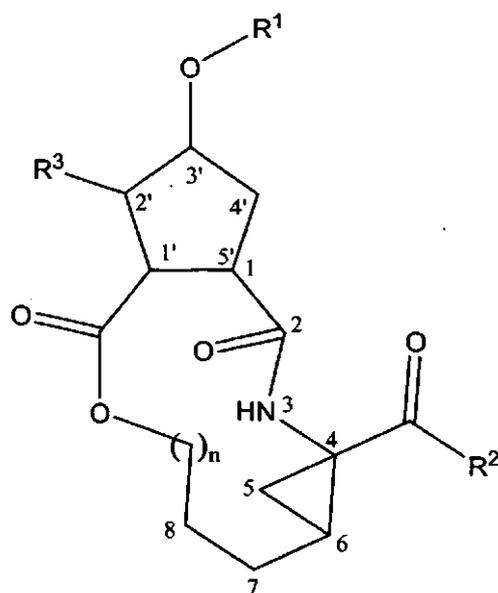


(I-e)

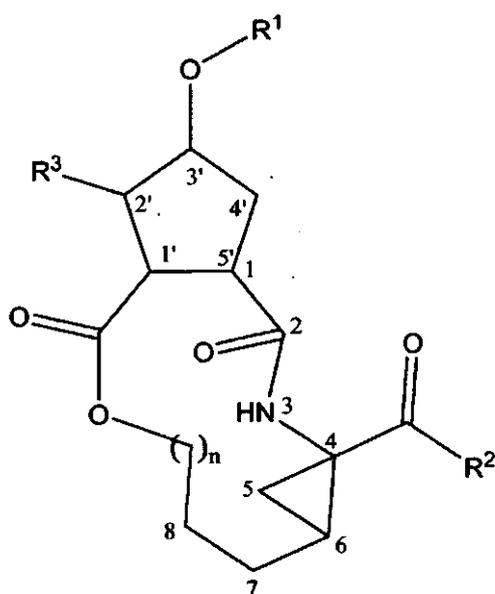
- 10 Todavía otro subgrupo particular de compuestos de fórmula (I) son los representados por las siguientes fórmulas estructurales:



(I-f)



(I-g)



(I-h)

Entre los compuestos de fórmulas (I-f), (I-g) o (I-h), son de particular interés aquellos 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), siempre que sea aplicable, L, X, n, R¹, R², y R³ son como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I), o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados aquí.

- 10 Debe entenderse que los subgrupos de compuestos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h) definidos anteriormente, así como cualquier otro subgrupo definido aquí, tienen por objeto comprender también cualesquiera N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isómeras de tales compuestos.

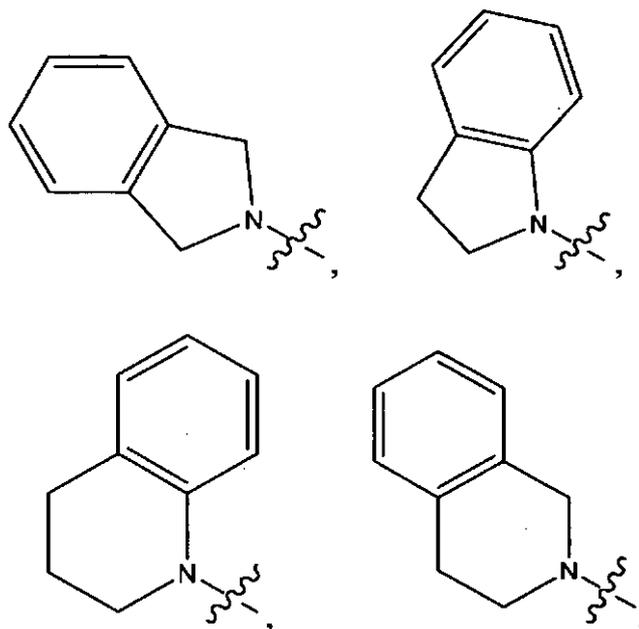
Cuando n es 2, el resto -CH₂- delimitado por "n" corresponde a etanodilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 3, el resto -CH₂- delimitado por "n" corresponde a

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

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

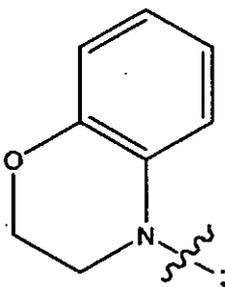
Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados aquí, en los que

- (a) R¹ es fenilo, naftilo (tal como naft-1-ilo, o naft-2-ilo), quinolinilo (en particular quinolin-4-ilo), isoquinolinilo (en particular isoquinolin-1-ilo), quinazolinilo (en particular quinazolin-4-ilo), piridilo (en particular 3-piridilo), pirimidinilo (en particular pirimidin-4-ilo), piridazinilo (en particular piridazin-3-ilo y piridazin-2-ilo), [1,8]naftiridinilo (en particular [1,8]naftiridin-4-ilo);
- (b) R¹ es triazolilo (en particular triazol-1-ilo, triazol-2-ilo), tetrazolilo (en particular tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo), 6-oxopiridazin-1-ilo, pirazolilo (en particular pirazol-1-ilo), o imidazolilo (en particular imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo);
- (c) R¹ es un heterociclo seleccionado de



25

y



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

5 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en los que L es un enlace directo, -O-, -OC(=O)-, o -OC(=O)NR^{4a}-, o en particular en los que L es -OC(=O)NH- u -O-, o más en particular en los que L es -O-.

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

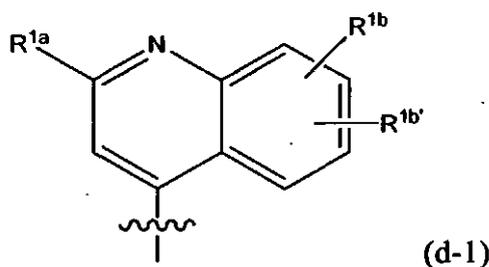
10 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en los que L es -O- y R^1 es quinolinilo (en particular quinolin-4-ilo), isoquinolinilo (en particular isoquinolin-1-ilo), quinazolinilo (en particular quinazolin-4-ilo), o pirimidinilo (en particular pirimidin-4-ilo), estando cualquiera de ellos, de manera independiente, opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, nitro, hidroxilo, halo, trifluorometilo, -NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, Het, -C(=O)OH, o -C(=O)OR^{5a}; en
15 los que arilo o Het están cada uno, de manera independiente, opcionalmente sustituidos con halo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono- o dialquilo de C₁₋₆-amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-piperazinilo (por ejemplo 4-metilpiperazinilo), tiomorfolinilo o morfolinilo; y en los que los grupos morfolinilo, tiomorfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo de C₁₋₆.

20 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en los que L es -O- y R^1 es quinolinilo (en particular quinolin-4-ilo), isoquinolinilo (en particular isoquinolin-1-ilo), quinazolinilo (en particular quinazolin-4-ilo), o pirimidinilo (en particular pirimidin-4-ilo), estando cualquiera de ellos, de manera independiente, opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro, cloro, bromo, -NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, fenilo, metoxifenilo, cianofenilo, halofenilo, piridilo, alquilo de C₁₋₄-piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, alquilo de C₁₋₄-piperazinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, alquilo de C₁₋₆-pirazolilo, tiazolilo, alquilo de C₁₋₆-tiazolilo, ciclopropiltiazolilo, o mono- o di-
25 alquilo de C₁₋₆-aminotiazolilo; y en los que los grupos morfolinilo, tiomorfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo de C₁₋₆ (en particular uno o dos metilo).

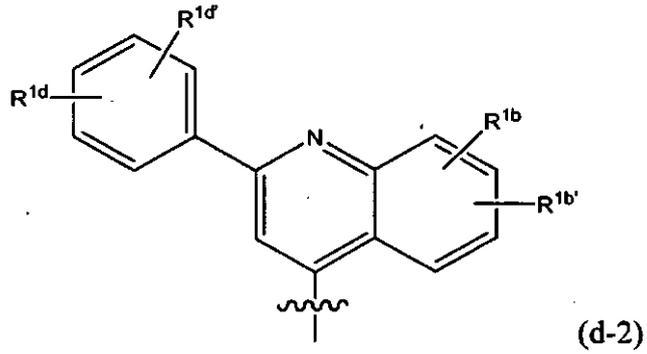
30 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en los que R^1 es quinolinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 (o con 1, 2 ó 3) sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes en los sistemas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

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

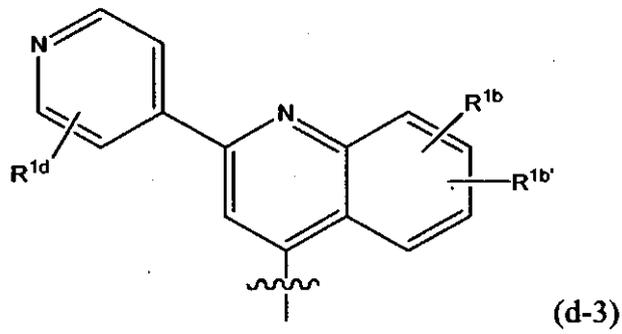
35 (d-1) un radical de fórmula



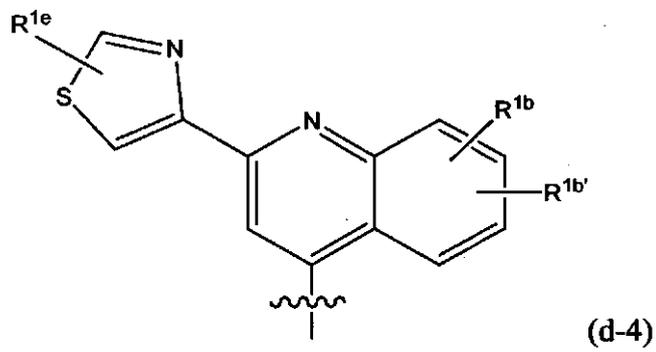
(d-2) un radical de fórmula



(d-3) un radical de fórmula

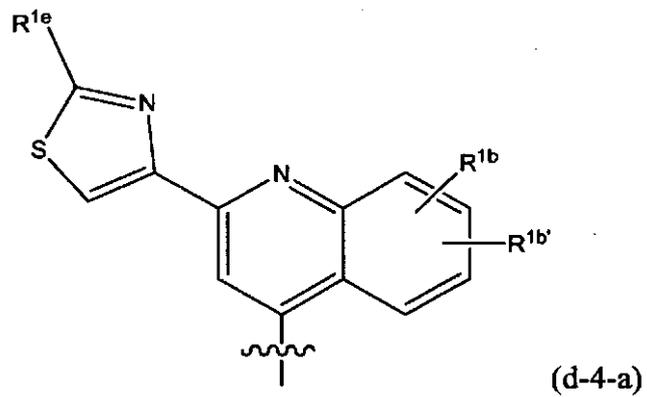


(d-4) un radical de fórmula

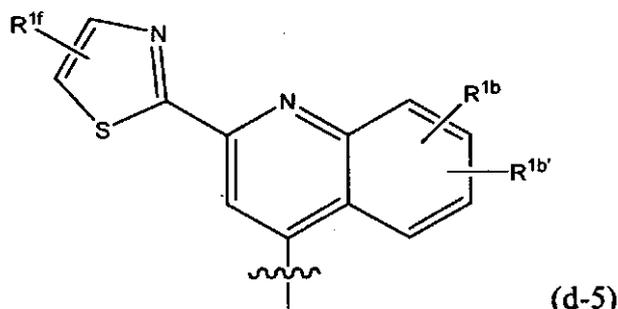


5

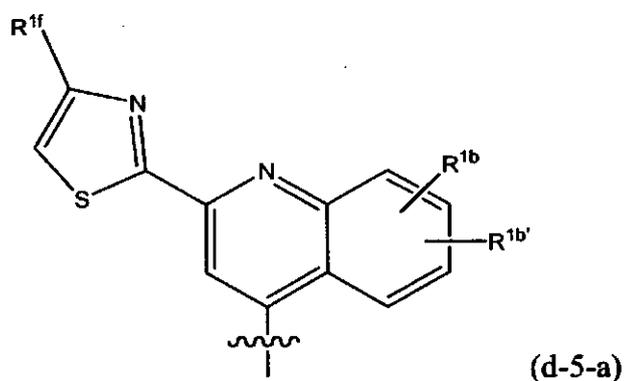
o en particular, (d-4-a) un radical de fórmula



(d-5) un radical de fórmula



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



5 en los que, 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} son independientemente cualquiera de los sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifican en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I);

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

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

15 en los que cada R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} mencionados anteriormente o en lo sucesivo es, independientemente, como se define en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I);

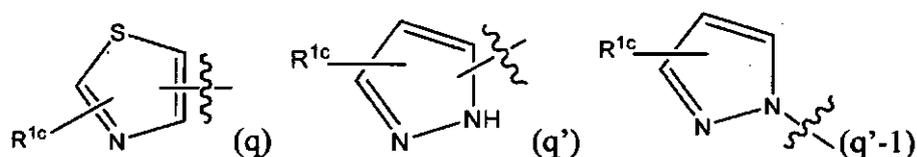
o, en particular, en los que, en los radicales (d-1)-(d-5), así como en (d-4-a) y (d-5-a):

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

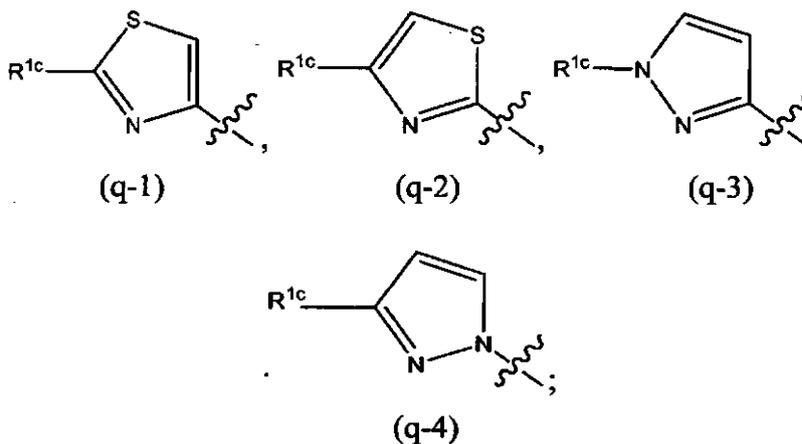
20 más específicamente, R^{1a} es alcoxi de C_{1-6} , arilo o Het; son de interés realizaciones en las que R^{1a} es metoxi, etoxi, propoxi, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, sustituido cada uno como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos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

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

fórmula (I) en los que R^{1a} es un radical



o, en particular, en los que R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en:



5

o

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

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

15 más específicamente, cada R^{1c} puede ser hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6} , amino, o mono- o dialquilo de C_{1-6} -amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C_{1-6} -piperazinilo; y en el que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo de C_{1-6} ; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 (en particular con 1 ó 2) sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halo, amino, mono- o dialquilo de C_{1-6} -amino;

20 más específicamente, cada R^{1c} puede ser hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6} , amino, o mono- o dialquilo de C_{1-6} -amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C_{1-6} -piperazinilo; y en el que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo de C_{1-6} ;

25 y en los que R^{1c} está sustituido en un átomo de nitrógeno, siendo el mismo preferiblemente un sustituyente que contiene carbono que está conectado al nitrógeno por un átomo de carbono o uno de sus átomos de carbono;

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

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

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

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

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

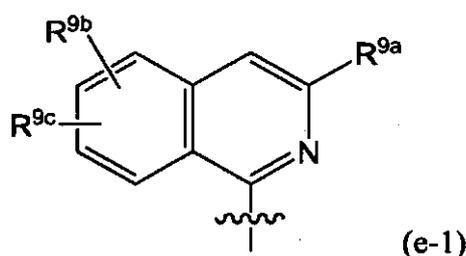
Realizaciones específicas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es 7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-ilo y L es -O-.

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

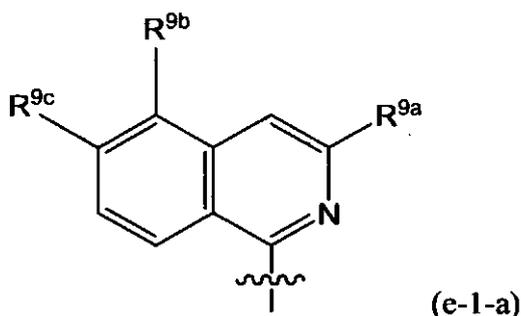
- 5 (e) isoquinolinilo (en particular 1-isoquinolinilo), opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 (o con 1, 2 ó 3) sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifica en las definiciones de los compuestos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

Tales realizaciones específicas son aquellas en las cuales R^1 es

- 10 (e-1) un radical de fórmula:



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



- 15 en la que R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , independientemente entre sí, son cualquiera de los sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); en particular

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

- 25 R^{10} es cualquiera de los radicales mencionados como sustituyentes de arilo o Het como definiciones específicas de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se definen anteriormente; o en particular, R^{10} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, amino opcionalmente mono- o disustituido con alquilo de C_{1-6} , o aminocarbonilo o mono- o dialquilo de C_{1-6} -aminocarbonilo; en el que Het también incluye pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C_{1-6} -piperazinilo (por ejemplo 4-metilpiperazinilo), o morfolinilo; y en el que los grupos morfolinilo o piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo de C_{1-6} ; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 (en particular con 1 ó 2) sustituyentes seleccionados cada uno, independientemente, de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halo, amino, mono- o dialquilo de C_{1-6} -amino;
- 30

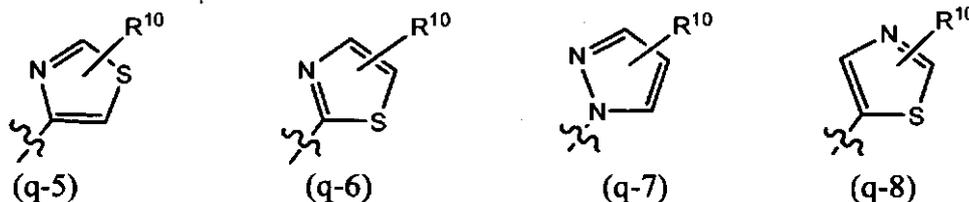
R^{9b} puede tener los mismos significados que R^{1b} como se ha especificado anteriormente; en particular, puede ser hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, Het, halo (por ejemplo bromo, cloro o fluro);

- 35 R^{9c} puede tener los mismos significados que R^{1c} como se ha especificado anteriormente; en particular, puede ser hidrógeno o alcoxi de C_{1-6} .

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 sustituido opcionalmente con R¹⁰ como se ha definido anteriormente, en particular sustituido opcionalmente con R¹⁰ que puede ser hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-piperazinilo (por ejemplo 4-metilpiperazinilo), o morfolinilo, alquilo de C₁₋₆-amino, (alquilo de C₁₋₆)₂-amino, aminocarbonilo, o mono- o dialquilo de C₁₋₆-aminocarbonilo; y en el que los grupos morfolino y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo de C₁₋₆.

5

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

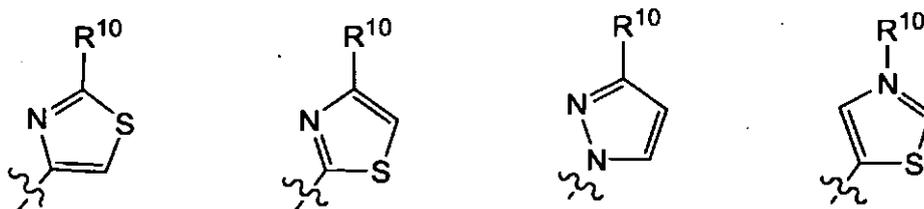


10

en los que cada R¹⁰ es cualquiera de los radicales mencionados como sustituyentes de Het como se especifica 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 define anteriormente; especialmente R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-piperazinilo (por ejemplo 4-metilpiperazinilo), morfolinilo, alquilo de C₁₋₆-amino, (alquilo de C₁₋₆)₂-amino, aminocarbonilo, o mono- o dialquilo de C₁₋₆-aminocarbonilo; y en el que el morfolino y el piperidino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo de C₁₋₆.

15

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



20

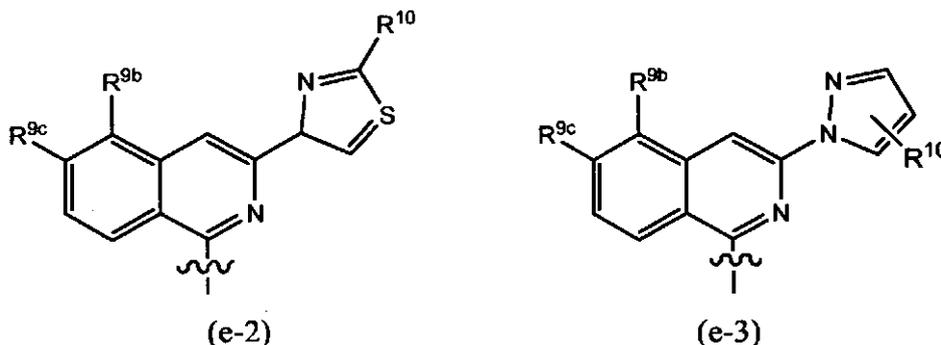
en los que cada R¹⁰ es como se define anteriormente, y especialmente es hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-piperazinilo (por ejemplo 4-metilpiperazinilo), morfolinilo, alquilo de C₁₋₆-amino, (alquilo de C₁₋₆)₂-amino, aminocarbonilo, o mono- o dialquilo de C₁₋₆-aminocarbonilo; y el que los grupos morfolino y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo de C₁₋₆.

25

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

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

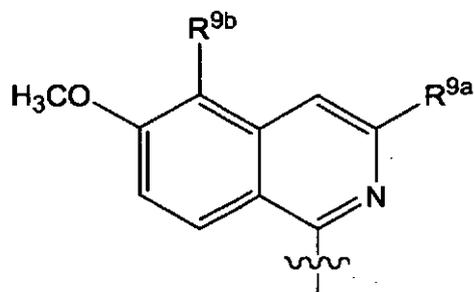
Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R¹ es



30

en los que R^{9b} es hidrógeno o halo (por ejemplo bromo) y R^{9c} es hidrógeno o alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo metoxi).

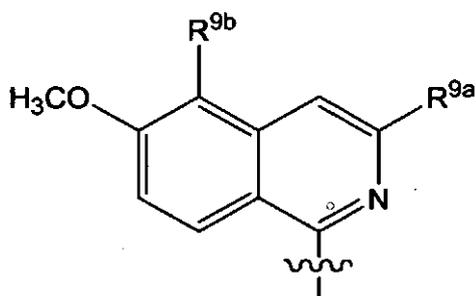
Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es



(e-4)

- 5 en el que R^{9a} es como se define en cualquiera de los grupos o subgrupos de compuestos de fórmula (I); y R^{9b} es hidrógeno, halo, o trifluorometilo.

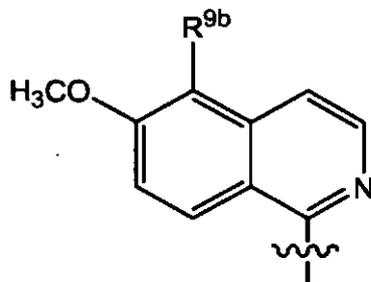
Realizaciones adicionalmente preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es:



(e-4)

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

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



(e-5)

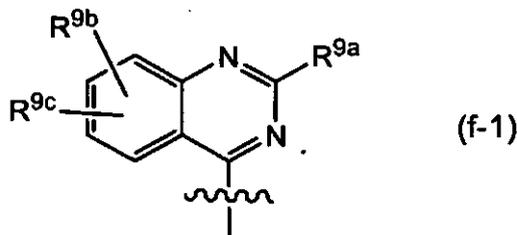
- 15 en el que R^{9b} es hidrógeno, halo, o trifluorometilo.

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

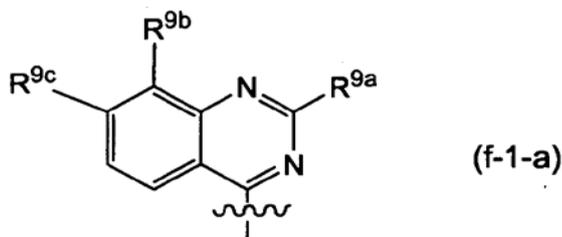
(f) quinazolinilo (en particular quinazolin-4-ilo), opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 (o con 1, 2 ó 3) sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R¹, como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).

5 Realizaciones de quinazolina de R¹ incluyen

(f-1) un radical:



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



10 en el que R^{9a}, R^{9b} y R^{9c} tienen los significados indicados anteriormente en relación con R¹ que es isoquinolinilo (tal como en los radicales (e-1), (e-1-a), etc),

en el que R^{9a} es, específicamente, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo o Het, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres (en particular con uno) R¹⁰; en el que

15 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, tiomorfolinilo o morfolinilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilo de C₁₋₆-aminocarbonilo; en donde el piperidinilo, morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo de C₁₋₆; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 (o con 1 ó 2) sustituyentes seleccionados cada uno, independientemente, de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo, amino, mono- o dialquilo de C₁₋₆-amino (en particular seleccionado de alquilo de C₁₋₆);

R^{9b} es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆ (preferiblemente metilo), cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, Het, halo (en particular bromo, cloro o fluoro);

R^{9c} es hidrógeno o alcoxi de C₁₋₆.

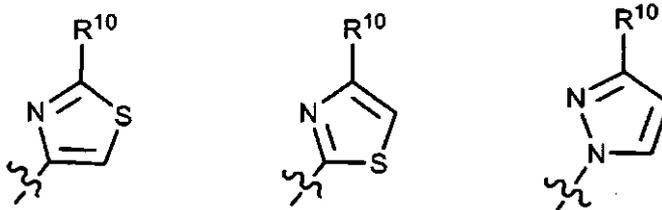
25 Realizaciones favoritas de R^{9a} para quinazolininas incluyen arilo o Het, especialmente en donde R^{9a} es fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo o pirazolilo cualquiera de los cuales está, como se ha definido, sustituido opcionalmente con uno, dos o tres (en particular con uno) R¹⁰.

30 Realizaciones de R¹⁰ para quinazolina incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxi, halo (incluyendo dihalo, tal como difluoro), pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-piperazinilo (por ejemplo 4-metilpiperazinilo) o morfolinilo, alquilo de C₁₋₆-amino, (alquilo de C₁₋₆)₂-amino, aminocarbonilo, mono- o dialquilo de C₁₋₆-aminocarbonilo, o cicloalquilo de C₃₋₇ (en particular ciclopropilo).

Preferiblemente R^{9a} en el radical quinazolinilo 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), (q-8) especificados anteriormente;

35 en donde R¹⁰ en estos radicales es como se define anteriormente, o en particular es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ (tal como metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-piperazinilo, N-metilpiperazinilo o morfolinilo, alquilo de C₁₋₆-amino, (alquilo de C₁₋₆)₂-amino o aminocarbonilo, mono- o dialquilo de C₁₋₆-aminocarbonilo.

R^{9a} para quinazolininas puede incluir



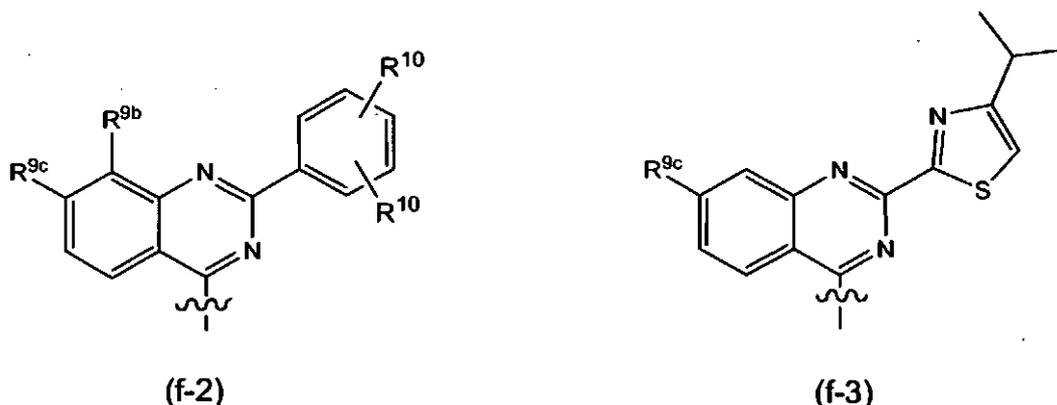
en donde R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} (tal como metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, alquilo de C_{1-6} -amino, (alquilo de C_{1-6})₂-amino, alquilo de C_{1-6} -amido, morfolinilo o piperidin-1-ilo, estando el morfolinilo y el piperidinilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos alquilo de C_{1-6} .

- 5 Realizaciones adicionales de R^{9a} para quinazolininas incluyen fenilo sustituido con uno o dos grupos R^{10} tales como hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxi, amino monocíclico saturado, alquilo de C_{1-6} -amino, (alquilo de C_{1-6})₂-amino o aminocarbonilo, mono- y dialquil C_{1-6} -aminocarbonilo o halo (en particular fluoro).

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

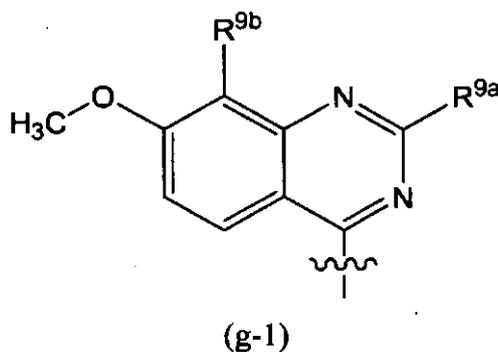
- 10 Realizaciones de R^{9c} para quinazolininas incluyen hidrógeno o alcoxi de C_{1-6} (en particular metoxi).

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



- 15 en donde R^{10} y R^{9c} son como se ha especificado anteriormente, y en particular R^{9c} es hidrógeno o alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo metoxi).

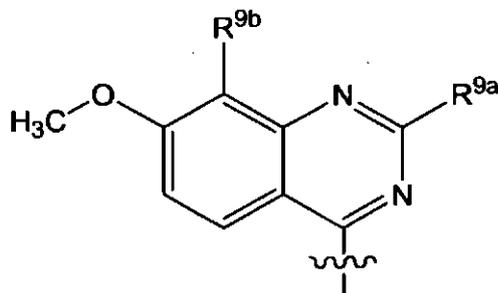
Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es



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

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

Realizaciones adicionalmente preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es:

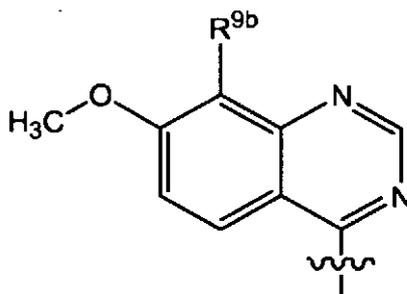


(g-1)

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

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

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es:



(g-2)

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

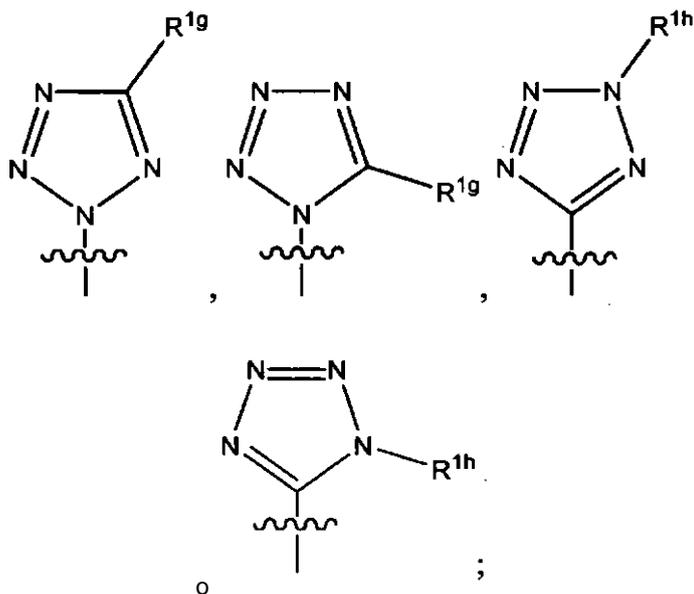
- 10 Entre los subgrupos de compuestos de las realizaciones en las que R¹ es un radical (d-1)-(d-5), (e-1)-(e-3), (f-1)-(f-3), (g-1)-(g-2) como se especifican anteriormente, son preferidos aquellos compuestos en estos subgrupos, en los que es L es -O-.

- Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde L es un enlace directo, y R¹ está seleccionado 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-dihydrobencimidazol-2-ona, 1,3-dihydrobencimidazol-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, sustituido cada uno opcionalmente con los sustituyentes R¹ especificados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).
- 15
- 20

- Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde L es un enlace directo, y R¹ 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, sustituido cada uno opcionalmente con los sustituyentes R¹ especificados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).
- 25

- 30 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde L es un enlace directo, y R¹ es tetrazolilo sustituido opcionalmente como se representa a

continuación:

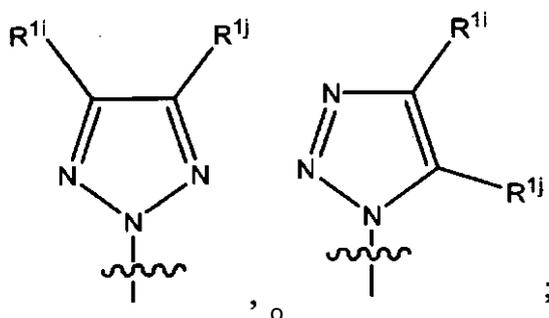


5 en donde R^{19} es hidrógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-C(=O)R^6$, $-SO_pR^7$, cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, Het, o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, o Het;

R^{1h} es hidrógeno, $-NR^{4a}R^{4b}$, -cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, Het, o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, o Het; y

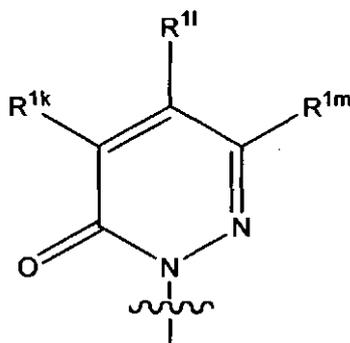
R^{4a} , R^{4b} , R^6 , y R^7 son como se definen anteriormente.

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



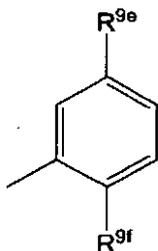
15 en donde R^{1i} y R^{1j} se seleccionan cada uno, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, $-C(=O)NR^{4a}R^{4b}$, $-C(=O)R^6$, cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, Het, y alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con $NR^{4a}R^{4b}$, o arilo; o de forma alternativa, R^{1i} y R^{1j} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, pueden formar un resto cíclico seleccionado del grupo que consiste en arilo y Het.

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



5 en donde R^{1k} , R^{1l} y R^{1m} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, azido, halo, C_{1-6} alquilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, y Het; o de forma alternativa, R^{1k} y R^{1l} o R^{1l} y R^{1m} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, pueden formar un resto fenilo, que, a su vez, puede estar sustituido con azido, halo, C_{1-6} alquilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, cicloalquilo de C_{3-7} , arilo o Het.

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



en donde R^{9e} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , polihalo-alquilo de C_{1-6} o halo;

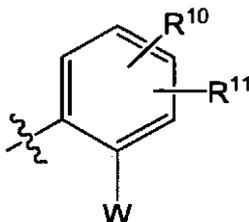
R^{9f} es $-COOH$, $-C(=O)OR^{6a}$, halo, Het o arilo; en donde Het y arilo son como se definen aquí y

R^{6a} es H o alquilo de C_{1-6} , preferiblemente R^{6a} es metilo o etilo;

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

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

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



25 en donde R^{10} y R^{11} son, independientemente uno de otro, hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} -carbonilo, alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, amino, azido, mercapto, alquilo de C_{1-6} -tio, polihalo-alquilo de C_{1-6} , arilo o Het; especialmente R^{10} y R^{11} son, independientemente uno de otro, hidrógeno, halo, nitro, carboxilo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, t-butoxi,

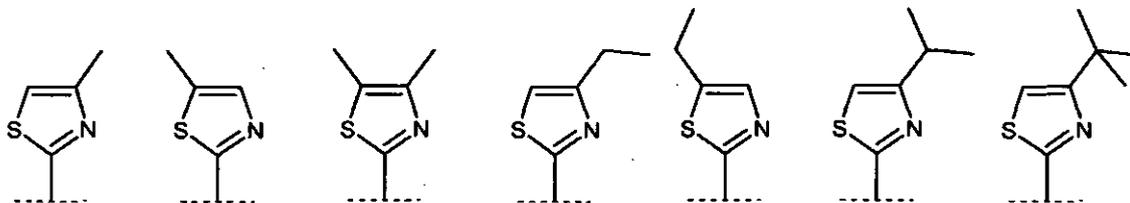
metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, t-butil-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, metiltio, etiltio, isopropiltio, t-butiltio, trifluorometilo, o ciano;

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

5 Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados aquí, en donde 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-alquilo de C₁₋₆-piperazinilo (en particular 4-alquilo de C₁₋₆-piperazin-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 ellos sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, o alcoxi de C₁₋₆carbonilo.

15 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 ellos sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆ (tal como trifluorometilo) y alcoxi de C₁₋₆-carbonilo.

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



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

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

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

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

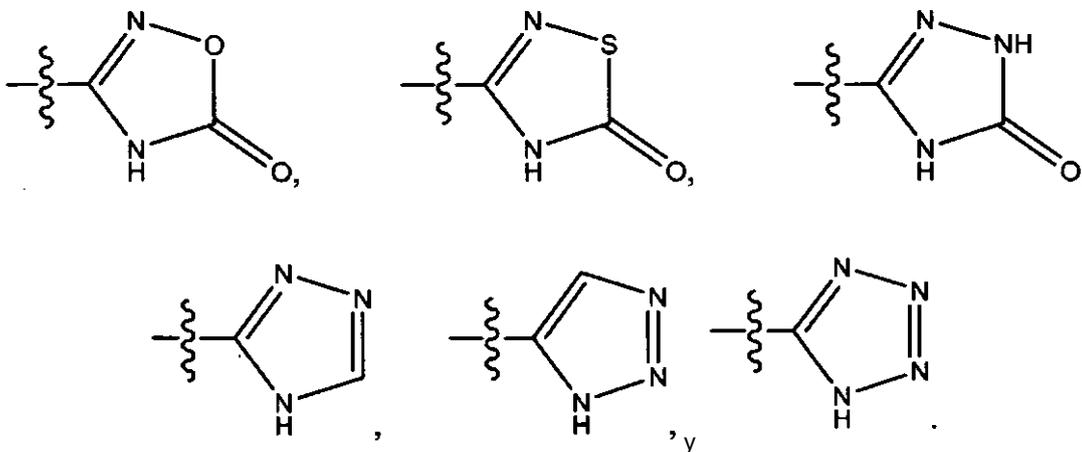
45 Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde uno de R¹⁰ y R¹¹ está en posición para con respecto al grupo W. Realizaciones preferidas adicionales son compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde uno de R¹⁰ y R¹¹ es halo (en particular fluoro), trifluorometilo o metilo, y está en posición para con respecto al grupo W; el otro de R¹⁰ y R¹¹ puede ser como se define anteriormente, o puede ser hidrógeno.

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

(a) R² es -NHR^{4c}, en particular en donde R^{4c} es alquilo de C₁₋₆, arilo, Het, alcoxi de C₁₋₆, -O-arilo, o -O-Het;

- (b) R^2 es $-OR^5$, en particular en donde R^5 es alquilo de C_{1-6} , tal como metilo, etilo, o *terc*-butilo y, preferiblemente, donde R^5 es hidrógeno;
- (c) R^2 es $NHS(=O)2R^7$, en particular en donde R^7 es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-6} , o arilo, por ejemplo en donde R^7 es metilo, ciclopropilo, metilciclopropilo, o fenilo;
- (d) R^2 es $-C(=O)OR^5$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^{4a}R^{4b}$, o $-C(=O)NHR^{4c}$, en donde R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , o R^6 son como se definen anteriormente, y R^2 es, preferiblemente, $-C(=O)NHR^{4c}$, en donde R^{4c} es ciclopropilo;
- (e) R^2 es $-NHS(=O)_2NR^{4a}R^{4b}$, en particular en donde R^{4a} y R^{4b} son cada uno, independientemente, hidrógeno, cicloalquilo de C_{3-7} o alquilo de C_{1-6} , por ejemplo $NHS(=O)_2N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$.

10 Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^2 es NHR^{4c} , y R^{4c} es un grupo Het seleccionado de



15 Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^2 es $-NHR^{4c}$, y R^{4c} es a alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)OR^5$.

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

- (a) R^3 es hidrógeno;
- (b) R^3 es alquilo de C_{1-6} , preferiblemente metilo.

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

- (a) X es N, C (estando X unido vía un doble enlace) o CH (estando X unido vía un enlace simple) y R^3 es hidrógeno;
- (b) X es C (estando X unido vía un doble enlace) y R^3 es alquilo de C_{1-6} , preferiblemente metilo.

25 Los compuestos de fórmula (I) están constituidos por tres bloques de construcción P1, P2, y P3, que están delimitados cada uno por una línea curva. El bloque de construcción P1 contiene adicionalmente una cola P1'. El enlace de los bloques de construcción P1 con P2, y, opcionalmente, P1 con P1' implica una formación de un enlace amida. El enlace de los bloques de construcción P3 con P2 implica una acilación cuando P2 es un anillo de pirrolidina. El enlace de los bloques P1 y P3 implica una formación de enlace doble. El enlace de los bloques de construcción P1, P1', P2 y P3 para preparar los compuestos de fórmula (I) puede hacerse en cualquier secuencia dada. Una de las etapas implica una ciclación por la cual se forma el macrociclo. Los compuestos de fórmula (I-j) se pueden preparar a partir del compuesto de formula (I-i) por una reducción del enlace doble, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble tal como Rh, Pd o Pt.

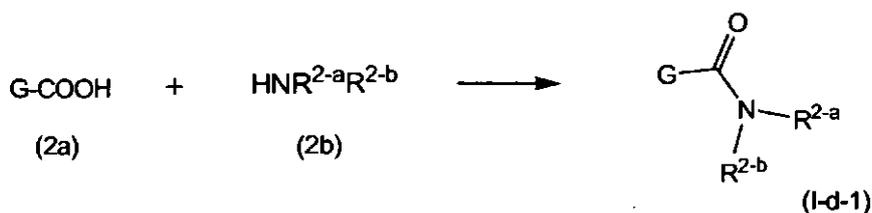
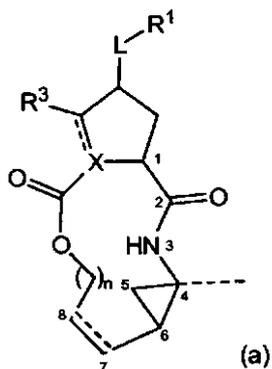
30

y segunda generación, que son dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina)-rutenio(II) y 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutenio respectivamente. Asimismo, pueden utilizarse para esta reacción otros catalizadores que contienen otros metales de transición tales como Mo.

5 Las reacciones de metátesis pueden llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, éteres, por ejemplo THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, CHCl_3 , 1,2-dicloroetano y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno. En una realización preferida, la reacción de metátesis se lleva a cabo en tolueno. Estas reacciones se realizan a temperaturas elevadas en atmósfera de nitrógeno.

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

15 El grupo R^2 puede conectarse al bloque de construcción P1 en cualquier etapa de la síntesis, es decir, antes o después de la ciclación, o antes o después de la ciclación y reducción como se describe anteriormente aquí. Los compuestos de fórmula (I) en donde R^2 representa $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, $-\text{NHR}^{4c}$, $-\text{NHSOpNR}^{4a}\text{R}^{4b}$, $-\text{NR}^{5a}\text{SO}_p\text{R}^7$, representándose colectivamente estos grupos por $-\text{NR}^{2-a}\text{R}^{2-b}$, representándose dichos compuestos por la fórmula (I-d-1), se pueden preparar ligando el grupo R^2 a P1 mediante la formación de un enlace amida entre ambos restos. De forma similar, los compuestos de fórmula (I) en donde R^2 representa $-\text{OR}^5$, es decir, compuestos (I-d-2), se pueden preparar ligando el grupo R^2 a P1 mediante la formación de un enlace éster. En una realización, los grupos $-\text{NR}^{2-a}$ R^{2-b} u $-\text{OR}^5$ grupos se introducen en el último paso de la síntesis de los compuestos (I) como se resume en los esquemas de reacción siguientes, en donde G representa un grupo:



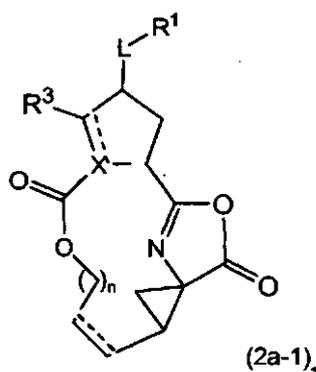
25



30 El intermedio (2a) puede acoplarse con la amina (2b) mediante una reacción de formación de amida, tal como cualquiera de los procedimientos para la formación de un enlace amida descritos más adelante aquí. En particular, (2a) puede tratarse con un agente de acoplamiento, por ejemplo, *N,N'*-carbonil-diimidazol (CDI), EEDQ, IIDQ, EDCI, o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-3-pirrolidin-fosfonio (comercialmente disponible como PyBOP®), en un disolvente tal como un éter, por ejemplo THF, o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, cloroformo, dicloroetano, seguido por reacción con la amina (2b) deseada, preferiblemente después de la reacción de (2a) con el agente de acoplamiento. Las reacciones de (2a) con (2b) se llevan a cabo preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una trialkilamina tal como trietilamina o diisopropil-etilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

(DBU). El intermedio (2a) puede convertirse también en una forma activada, por ejemplo una forma activada de fórmula general G-CO-Z, en donde Z representa halo, o el resto de un éster activo, por ejemplo Z es un grupo ariloxi tal como fenoxi, p-nitrofenoxi, pentafluorofenoxi, triclorofenoxi, pentaclorofenoxi, y similares; o Z puede ser el resto de un anhídrido mixto. En una realización, G-CO-Z es un cloruro de ácido (G-CO-Cl) o un anhídrido de ácido mixto (G-CO-O-CO-R o G-CO-O-CO-OR, siendo R en los últimos por ejemplo alquilo de C₁₋₄, tal como metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, t-butilo, i-butilo, o bencilo). La forma activada G-CO-Z se hace reaccionar con el (2b) deseado.

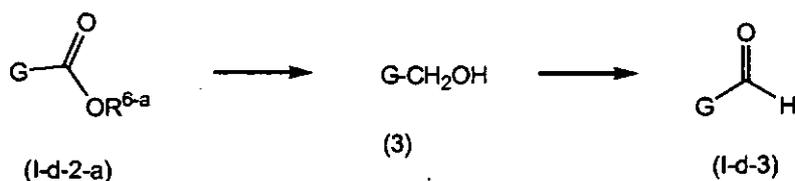
La activación del ácido carboxílico en (2a) como se describe en las reacciones anteriores, puede conducir a una reacción de ciclación interna para dar una azalactona intermedia de fórmula



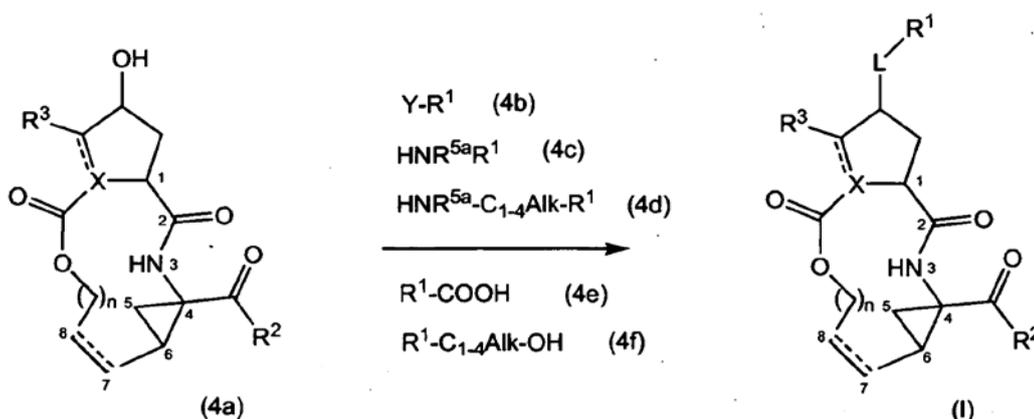
en donde L, R¹, R³, n son como se ha especificado anteriormente, y en donde los centros estereogénicos pueden tener la configuración estereoquímica que se ha especificado anteriormente, por ejemplo como en (I-a) o (I-b). Los intermedios (2a-1) pueden aislarse de la mezcla de reacción, utilizando metodología convencional, y después el intermedio (2a-1) aislado se hace reaccionar con (2b), o la mezcla de reacción que contiene (2a-1) puede hacerse reaccionar posteriormente con (2b) sin el aislamiento de (2a-1). En una realización, en donde la reacción con el agente de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente inmiscible con el agua, la mezcla de reacción que contiene (2a-1) puede lavarse con agua o con agua ligeramente básica a fin de eliminar todos los subproductos solubles en agua. La disolución lavada así obtenida puede hacerse reaccionar después con (2b) sin etapas de purificación adicionales. Por otra parte, el aislamiento de los intermedios (2a-1) puede proporcionar ciertas ventajas en el sentido de que el producto aislado, después de purificación opcional posterior, puede hacerse reaccionar con (2b), dando lugar a menos subproductos y un tratamiento más fácil de la reacción.

El intermedio (2a) puede acoplarse con el alcohol (2c) por una reacción de formación de éster. Por ejemplo, (2a) y (2c) se hacen reaccionar juntos con eliminación de agua, ya sea físicamente, por ejemplo por eliminación azeotrópica del agua, o químicamente, utilizando un agente deshidratante. El intermedio (2a) puede convertirse también en una forma activada G-CO-Z, tal como las formas activadas anteriormente mencionadas, y hacerse reaccionar subsiguientemente con el alcohol (2c). Las reacciones de formación de éster llevan a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como un carbonato o hidrogeno-carbonato de metal alcalino, por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o una amina terciaria tal como las aminas mencionadas aquí, en relación con las reacciones de formación de amida, en particular una trialkilamina, por ejemplo trietilamina. Los disolventes que pueden utilizarse en las reacciones de formación de éster comprenden éteres tales como THF; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, CHCl₃; hidrocarburos tales como tolueno; disolventes apróticos polares tales como DMF, DMSO, DMA; y los disolventes similares.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R² representa hidrógeno, es decir, los compuestos (I-d-3), se pueden preparar como sigue. Primero, los ésteres (I-d-2-a), que son intermedios de fórmula (I-d-2) en donde R⁶ es alquilo de C₁₋₄, se reducen en los alcoholes correspondientes (3), por ejemplo con un hidruro metálico complejo tal como LiAlH₄ o NaBH₄, seguido por una reacción de oxidación con un oxidante suave, por ejemplo con MnO₂, obteniéndose de este modo los compuestos intermedios (I-d-3):



Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio (4a) con intermedios (4b)-(4f) como se resume en el siguiente esquema de reacción, en el que los diversos radicales tienen los significados especificados anteriormente, y C₁₋₄Alk representa alcanodifilo de C₁₋₄:



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

5 En una realización, la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de arilación en O, 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, preferiblemente una base fuerte, en un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo uno de los disolventes 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 es lo bastante fuerte para sustraer un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo un álcali de hidruro de metal alcalino tal como LiH o hidruro de sodio, o un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido o etóxido de sodio o potasio, *tert*-butóxido de potasio, en un disolvente inerte para la reacción, tal como un disolvente dipolar aprótico, por ejemplo DMA, DMF y similares. El alcoholato resultante se hace reaccionar con el agente de arilación (4b), en el que Y es un grupo saliente adecuado como se ha mencionado anteriormente. La conversión de (4a) en (I) usando este tipo de reacción de arilación en O no cambia la configuración estereoquímica en el carbono que lleva el grupo hidroxilo o -L-R¹.

20 De forma alternativa, la reacción de (4a) con (4b) se puede llevar a cabo también vía una reacción de Mitsunobu (Mitsunobu, 1981, Synthesis, enero, 1-28; Rano et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter et al., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706). Esta reacción comprende tratamiento del intermedio (4a) con (4b), en el que Y es hidroxilo, en presencia de trifenilfosfina y un agente de activación tal como un azocarboxilato de dialquilo, por ejemplo azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares. La reacción de Mitsunobu cambia la configuración estereoquímica en el carbono que lleva el grupo hidroxilo o -L-R¹.

25 Los compuestos de fórmula (I) en 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. Este último comprende reactivos tales como fosgeno o derivados de fosgeno tales como carbonildiimidazol (CDI). En una realización, se hace reaccionar (4a) con fosgeno, proporcionando de este modo el cloroformiato correspondiente que, al reaccionar con una amina, R¹-NH₂, o H-NR^{5a}R^{5a}, proporciona carbamatos, es decir, L es -OC(=O)NH- o -OC(=O)NR^{5a}-. Las reacciones del cloroformiato con la amina se llevan a cabo preferiblemente usando los mismos disolventes y bases que los mencionados para una formación de enlace amida, mencionada aquí posteriormente, en particular los mencionados en relación con la reacción de (2a) con (2b). Las bases particulares son carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o aminas terciarias, tales como una trialkilamina, por ejemplo trietilamina.

35 La reacción del alcohol (4a) con un ácido (4e) produce derivados de 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 anteriormente en relación con la reacción de (2a) con (2c). Por ejemplo, estos pueden implicar convertir el ácido (4e) en una forma activa tal 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-alcano C₁₋₄-diilo, se pueden preparar por una reacción de formación de éter con (4f). La formación de éter puede ser por eliminación azeotrópica de agua, o químicamente, por ejemplo por una reacción de Williamson.

45 Como alternativa, con objeto de preparar los compuestos de fórmula (I), se forma primeramente un enlace amida entre los bloques de construcción P2 y P1, seguido del acoplamiento del bloque de construcción P3 al resto P1 en P1-P2, y una formación subsiguiente de enlace éster o carbamato entre P3 y el resto P2 en P2-P1-P3 con cierre concomitante del anillo.

Todavía otra metodología alternativa de síntesis es la formación de un enlace amida entre los bloques de construcción P2 y P3, seguido del acoplamiento del bloque de construcción P1 al resto P3 en P3-P2, y una última formación de un enlace amida entre P1 y P2 en P1-P3-P2 con cierre concomitante del anillo.

5 Los bloques de construcción P1 y P3 se pueden enlazar, y el bloque P1-P3 así formado se puede acoplar al bloque de construcción P2 y de este modo formar la secuencia P1-P2-P3 ciclada subsiguientemente, formando enlaces amida, éster o carbamato.

10 Los bloques de construcción P1 y P3 en cualquiera de los enfoques previos pueden enlazarle por formación de un enlace doble, por ejemplo por la reacción de metátesis de olefinas descrita aquí más adelante, o por una reacción de tipo Wittig. Si se desea, el doble enlace así formado se puede reducir, de forma similar a como se describe anteriormente para la conversión de (I-i) en (I-j). También, el doble enlace se puede reducir en una etapa posterior, es decir, después de la adición de un tercer bloque de construcción, o después de la formación del macrociclo. Los bloques de construcción P2 y P1 se enlazan mediante formación de un enlace amida, y P3 y P2 se enlazan mediante formación de éster o carbamato.

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

Los bloques de construcción individuales pueden prepararse primeramente y acoplarse entre sí después, o, alternativamente, los precursores de los bloques de construcción pueden acoplarse entre sí y modificarse en una etapa posterior para dar la composición molecular deseada.

20 Las funcionalidades en cada uno de los bloques de construcción pueden protegerse a fin de evitar reacciones secundarias.

25 La formación de enlaces amida puede llevarse a cabo usando procedimientos estándar tales como los usados para acoplar aminoácidos en la síntesis de péptidos. Esto último implica el acoplamiento deshidratante de un grupo carboxilo de un agente reaccionante con un grupo amino del otro agente reaccionante para formar un enlace amida enlazante. La formación de enlace amida puede realizarse haciendo reaccionar los materiales de partida en presencia de un agente de acoplamiento o convirtiendo la funcionalidad carboxilo en una forma activa tal como un éster, anhídrido mixto o cloruro o bromuro de ácido carboxílico activos. Descripciones generales de tales reacciones de acoplamiento y los reactivos usados en ellas pueden encontrarse en libros de texto generales acerca de química de péptidos, por ejemplo M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2ª ed. rev., Springer-Verlag, Berlín, Alemania, (1993).

30 Ejemplos de reacciones de acoplamiento con formación de enlace amida incluyen el método de la azida, el método del anhídrido mixto de ácido carbónico-carboxílico (cloroformiato de isobutilo), el método de la carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, o carbodiimida soluble en agua tal como *N*-etil-*N'*[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida), el método del éster activo (por ejemplo *p*-nitrofenílico, *p*-clorofenílico, triclofenílico, pentaclorofenílico, pentafluorofenílico, *N*-hidroxisuccinimídico, y ésteres similares), el método del reactivo K de Woodward, el método de 1,1-carbonildiimidazol (CDI o *N,N'*-carbonildiimidazol), los reactivos de fósforo, o métodos de oxidación-reducción. Algunos de estos métodos pueden mejorarse añadiendo catalizadores adecuados, por ejemplo en el método de la carbodiimida, añadiendo 1-hidroxibenzotriazol, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), o 4-DMAP. Agentes de acoplamiento adicionales son hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfonio, ya sea por sí mismo o en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 4-DMAP; o tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio, o hexafluorofosfato de O-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Estas reacciones de acoplamiento se pueden llevar a cabo en disolución (fase líquida) o en fase sólida.

35 Una formación preferida de enlace amida se realiza empleando *N*-etiloxicarbonil-2-etiloxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) o *N*-isobutiloxi-carbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ). Al contrario que el procedimiento clásico del anhídrido, EEDQ e IIDQ no requieren base ni temperaturas de reacción bajas. Típicamente, el procedimiento implica hacer reaccionar cantidades equimolares de los componentes carboxilo y amina en un disolvente orgánico (puede usarse una amplia variedad de disolventes). A continuación, se añaden EEDQ o IIDQ en exceso, y la mezcla se deja agitar a la temperatura ambiente.

50 Las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, tal como hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, cloroformo, disolventes dipolares apróticos tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, DMSO, HMPT, éteres tales como tetrahidrofurano (THF).

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

Los grupos funcionales en los bloques de construcción que están enlazados entre sí pueden protegerse para evitar la formación de enlaces indeseables. Grupos protectores apropiados que pueden usarse se enumeran, por ejemplo,

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

5 Los grupos carboxilo pueden protegerse como un éster, que puede escindirse para dar el ácido carboxílico. Grupos protectores que pueden usarse incluyen 1) ésteres alquílicos tales como metilo, trimetilsililo y *tert*-butilo; 2) ésteres arilalquílicos, tales como bencilo y bencilo sustituido; o 3) ésteres que pueden ser escindidos por una base débil o medios reductores suaves, tales como ésteres tricloroetilico y fenacílico.

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

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

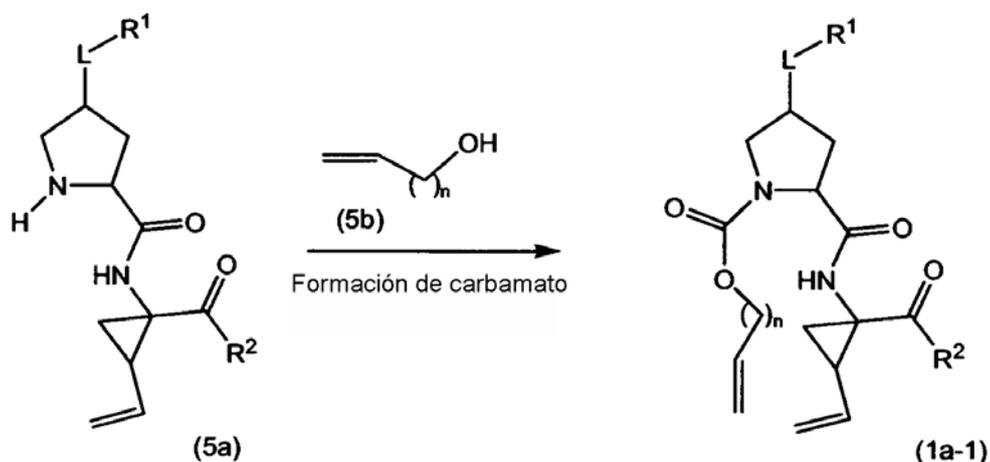
20 Preferiblemente, el grupo protector de amino se escinde antes de la siguiente etapa de acoplamiento. La eliminación de los grupos protectores de N puede realizarse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Cuando se usa el grupo Boc, los métodos de elección son ácido trifluoroacético, puro o en diclorometano, o HCl en dioxano o en acetato de etilo. La sal de amonio resultante se neutraliza entonces, antes del acoplamiento o in situ, con disoluciones básicas tales 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 puede usarse cualquier amina secundaria. La desprotección se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, habitualmente a alrededor de 15-25°C, o 20-22°C.

25 También pueden protegerse otros grupos funcionales que pueden interferir en las reacciones de acoplamiento de los bloques de construcción. Por ejemplo, los grupos hidroxilo pueden protegerse como éteres bencílicos o éteres bencílicos sustituidos, por ejemplo éter 4-metoxibencílico, ésteres benzoílicos o ésteres benzoílicos sustituidos, por ejemplo éster 4-nitrobenzoílico, o con grupos trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo).

30 Otros grupos amino se pueden proteger por grupos protectores que pueden escindirse selectivamente. Por ejemplo, cuando se usa Boc como el grupo protector de α -amino, son adecuados los grupos protectores de cadena lateral siguientes: pueden usarse restos *p*-toluenosulfonilo (tosilo) para proteger grupos amino adicionales; pueden usarse éteres bencílicos (Bn) para proteger grupos hidroxilo; y pueden usarse ésteres bencílicos para proteger otros grupos carboxilo. O, cuando se selecciona Fmoc para la protección de α -amino, habitualmente son aceptables grupos protectores a base de *tert*-butilo. Por ejemplo, puede usarse Boc para grupos amino adicionales; *tert*-butil-éteres para grupos hidroxilo; y *tert*-butil-ésteres para grupos carboxilo adicionales.

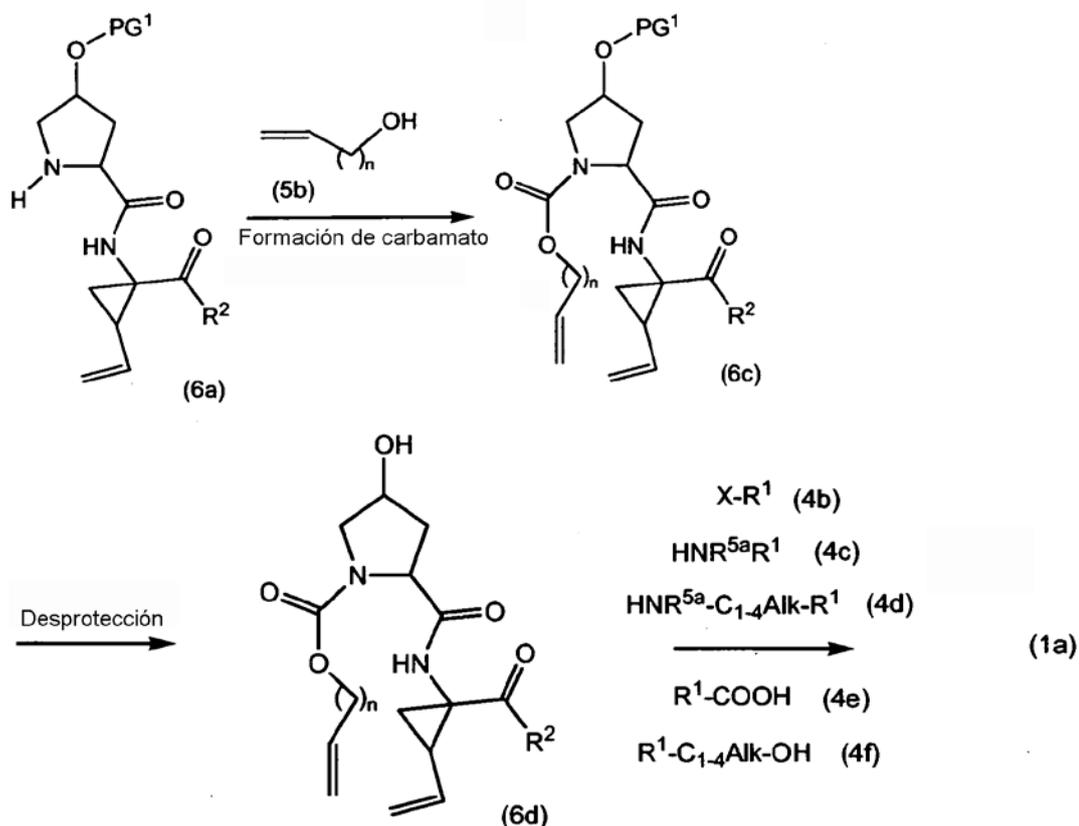
40 Cualquiera de los grupos protectores puede eliminarse en cualquier etapa del procedimiento de síntesis, pero preferiblemente los grupos protectores de cualquiera de las funcionalidades no implicadas en las etapas de reacción se eliminan una vez que se ha completado la construcción del macrociclo. La eliminación de los grupos protectores puede hacerse de cualquier manera que venga dictada por la elección de los grupos protectores, maneras que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

45 Los intermedios de fórmula (1a) en los que X es N, estando representados dichos intermedios por la fórmula (1a-1), pueden prepararse mediante una reacción de formación de carbamato partiendo de intermedios (5a) que se hacen reaccionar con un reactivo formador de carbamato derivado del alquenol (5b) como se resume en el esquema de reacción siguiente:



Los intermedios (5a) se hacen reaccionar con dicho reactivo formador de carbamato usando los mismos disolventes y bases que los usados para la formación de enlaces de amida como se describió anteriormente.

De forma alternativa, los intermedios (1a-1) se pueden preparar según lo siguiente:



5

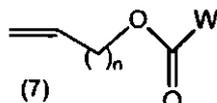
PG¹ es un grupo protector de O, que puede ser cualquiera de los grupos mencionados aquí, y en particular es un grupo benzoílo o benzoílo sustituido, tal como 4-nitrobenzoílo.

Los intermedios (6a) se hacen reaccionar con un reactivo formador de carbamato derivado de alqueno (5b), y esta reacción produce los intermedios (6c). Éstos se desprotegen, en particular, usando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente. Por ejemplo, cuando PG¹ es benzoílo o benzoílo sustituido, este grupo se elimina por reacción con un hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), en particular cuando PG¹ es 4-nitrobenzoílo, con LiOH, en un medio acuoso que comprende agua y un disolvente orgánico soluble en agua tal como un alcohol (metanol, etanol) y THF. El alcohol resultante (6d) se hace reaccionar con los intermedios (4b)-(4f) como se describió anteriormente para la reacción de (4a) con (4b)-(4f), y esta reacción da como resultado los intermedios (1a).

15

Las reacciones de formación de carbamato se pueden llevar a cabo usando una variedad de métodos, en particular por reacción de aminas con cloroformatos de alquilo; por reacción de alcoholes con cloruros de carbamoilo o isocianatos; vía reacciones que implican complejos metálicos o agentes de transferencia de acilo. Véase, por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis"; 1999; Wiley and Sons, p. 309-348. El monóxido de carbono y ciertos catalizadores metálicos pueden usarse para sintetizar carbamatos a partir de diversos compuestos de partida, incluyendo aminas. Como catalizadores pueden usarse metales tales como paladio, iridio, uranio y platino. También pueden usarse métodos que usan dióxido de carbono para la síntesis de carbamatos que han sido también dados a conocer (véase, por ejemplo, Yoshida, Y., et al., Bull. Chem. Soc. Japón 1989, 62, 1534; y Aresta, M., et al., Tetrahedron, 1991, 47, 9489).

10 Un enfoque para la preparación de carbamatos es usando un reactivo

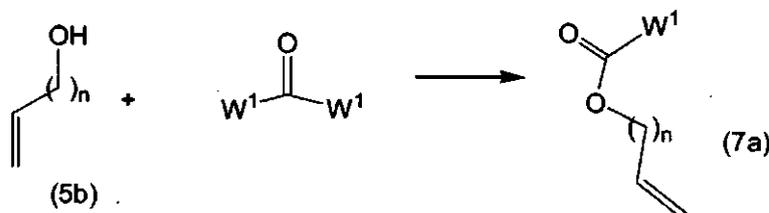


en el que W es un grupo saliente tal como halo, en particular cloro y bromo, o un grupo usado en ésteres activos para la formación de enlace amida, tales como los mencionados anteriormente, por ejemplo fenoxi o fenoxi sustituido, tal como p.cloro y p.nitrofenoxi, triclorofenoxi, pentaclorofenoxi, N-hidroxi-succinimidilo, y similares. Los reactivos (7) se pueden formar a partir del alquenol (5b) y fosgeno, formando así un cloroformiato de alqueno, o por transferencia del cloro en el último a reactivos (7) en los que W es W¹, siendo estos últimos cualquiera de los restos de éster activo tales como los mencionados anteriormente, denominados aquí en lo sucesivo como reactivos (7a). Los reactivos (7) se hacen reaccionar con (5a) o (6a), obteniéndose (1a-1) o (6c).

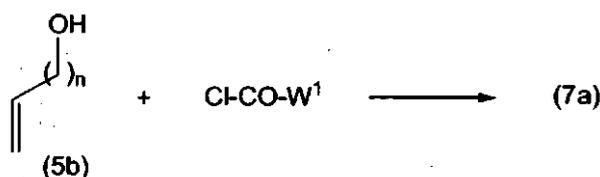
15

Los reactivos (7a) también se pueden preparar haciendo reaccionar alquenoles (5b) con carbonatos W¹-CO-W¹, tales como, por ejemplo, bisfenol, bis-(fenol sustituido) o bis N-hidroxi-succinimidil-carbonatos:

20



Los reactivos (7a) también se pueden preparar a partir de cloroformatos Cl-CO-W¹ según lo siguiente:

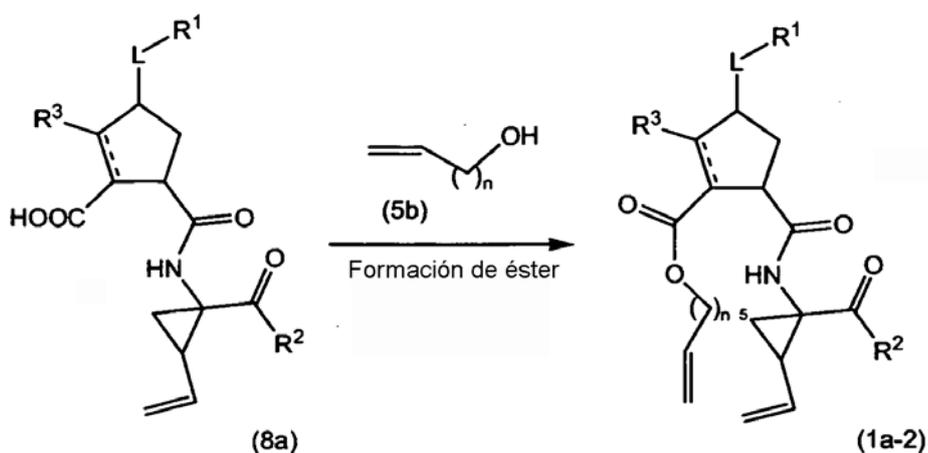


Las reacciones anteriores para preparar los reactivos (7a) se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada y en un disolvente inerte para la reacción, tales como las bases y los disolventes mencionados anteriormente para la síntesis de enlaces amida, en particular trietilamina y diclorometano.

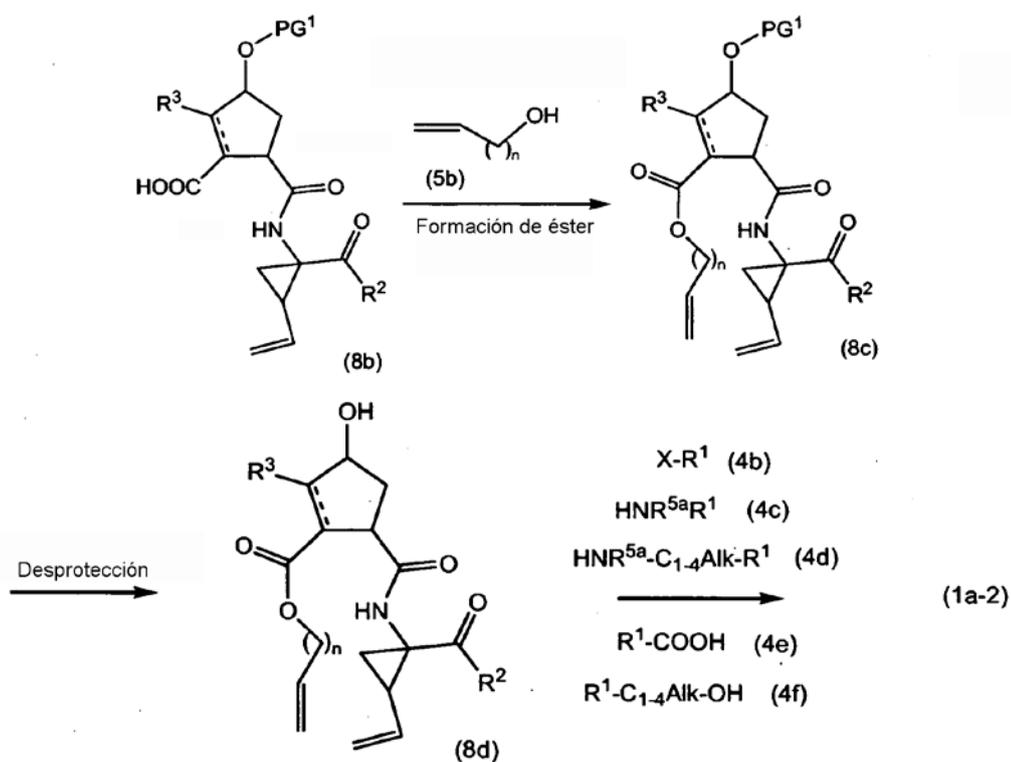
25

Los intermedios de fórmula (1a) en los que X es C, estando dichos intermedios representados por la fórmula (1a-2), se pueden preparar mediante una reacción de formación de éster, partiendo de los intermedios (8a) que se hacen reaccionar con un alquenol (5b) como se muestra en el siguiente esquema de reacción, usando condiciones de reacción para preparar ésteres, tales como las condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de (4a) con (4e).

30

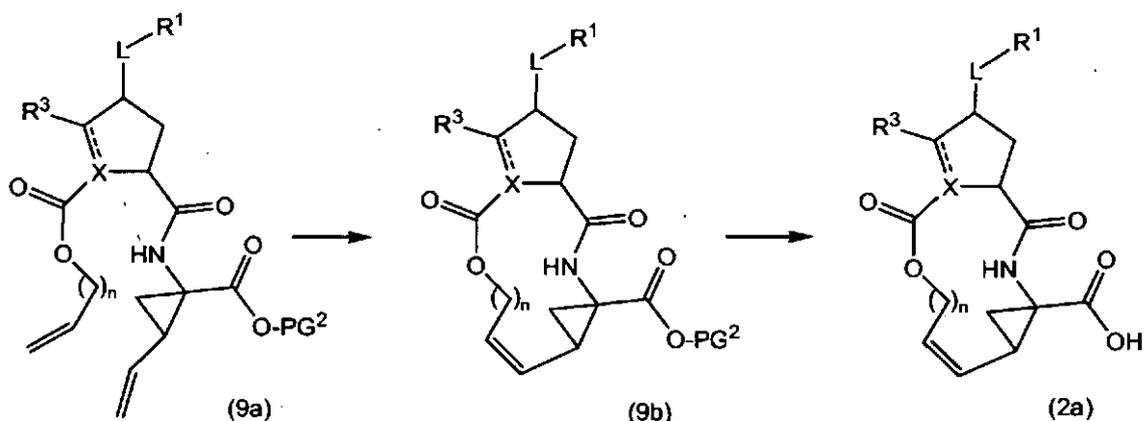


De forma alternativa, los intermedios (1a-1) se pueden preparar según lo siguiente:



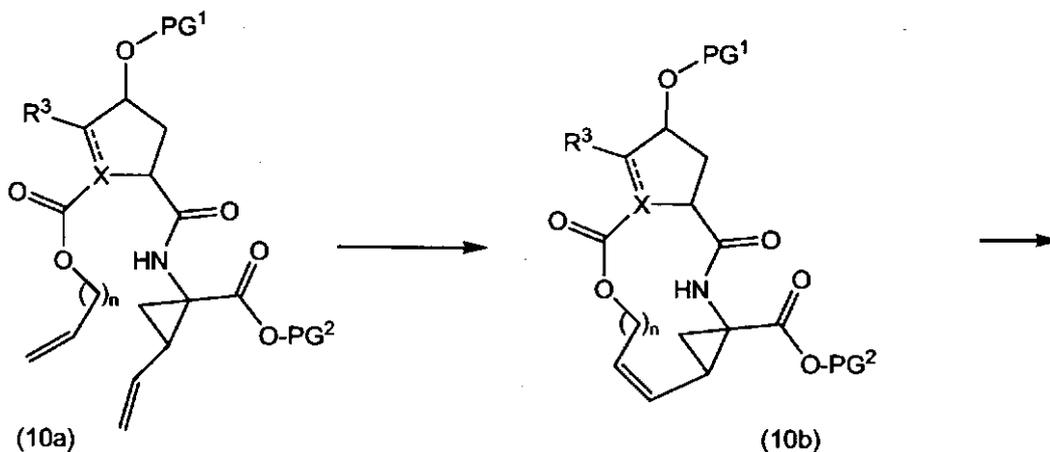
5 PG¹ es un grupo protector de O como se describe anteriormente. Se pueden usar las mismas condiciones de reacción como se describe anteriormente: formación de éster como para la reacción de (4a) con (4e), eliminación de PG¹ como en la descripción de los grupos protectores, e introducción de R¹ como en la reacción de (4a) con los reactivos (4b)-(4f).

Los intermedios de fórmula (2a) se pueden preparar ciclando en primer lugar el éster abierto (9a) para dar un éster macrocíclico (9b), que se convierte a su vez en (2a) como sigue:

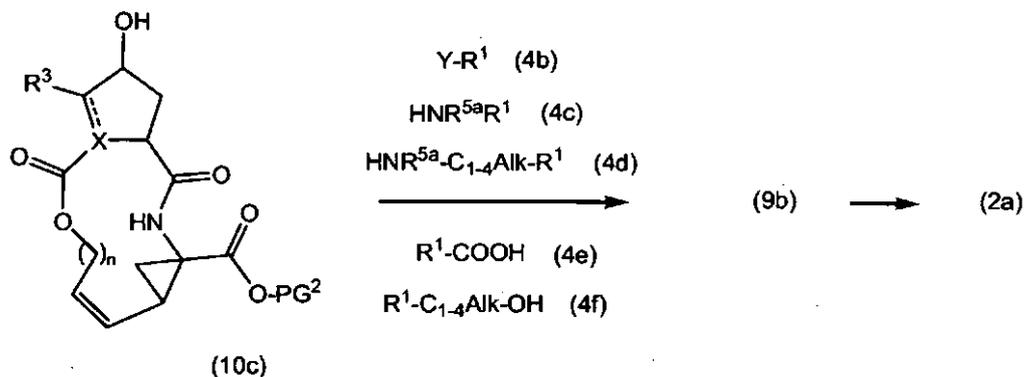


5 L-R¹ es como se especifica anteriormente, y PG² es un grupo protector de carboxilo, por ejemplo uno de los grupos protectores de carboxilo mencionados anteriormente, en particular un alquilo de C₁₋₄ o un éster bencílico, por ejemplo un éster metílico, etílico o t.butílico. La reacción de (9a) para dar (9b) es una reacción de metátesis, y se lleva a cabo como se describe anteriormente. El grupo PG² se elimina siguiendo los procedimientos también descritos anteriormente. Cuando PG¹ es un éster alquílico de C₁₋₄, se elimina por hidrólisis alcalina, por ejemplo con NaOH o, preferiblemente, LiOH, en un disolvente acuoso, por ejemplo una mezcla de alcohol de C₁₋₄/agua. Un grupo bencilo puede eliminarse por hidrogenación catalítica.

En una síntesis alternativa, los intermedios (2a) se pueden preparar según lo siguiente:



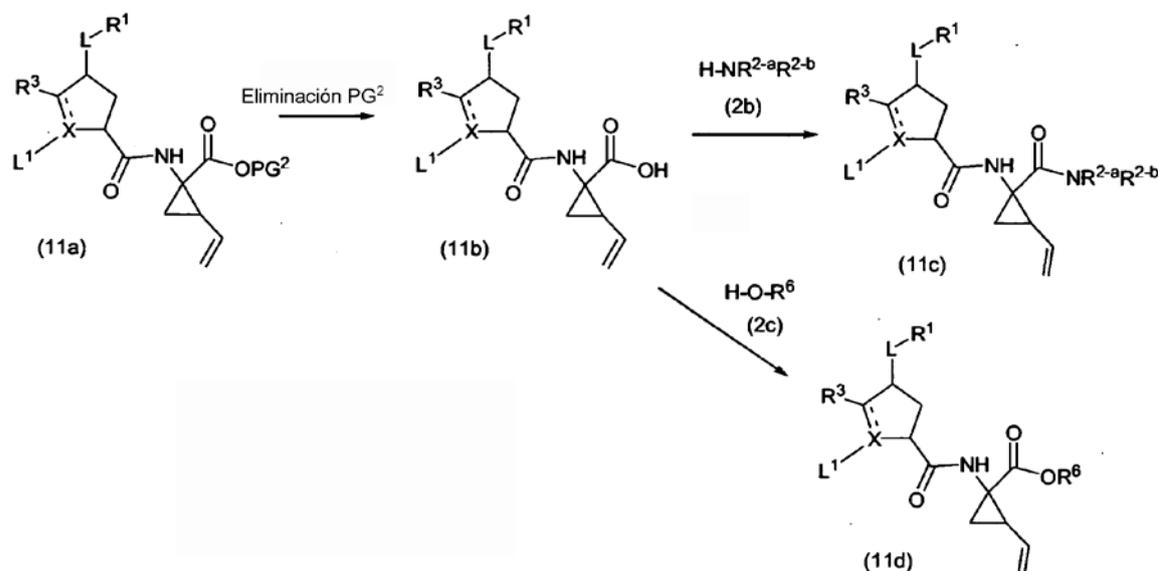
10



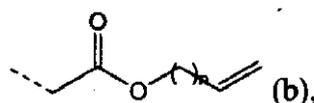
15 El grupo PG¹ se selecciona de tal modo que el mismo puede escindirse selectivamente a PG². PG² puede ser, por ejemplo, ésteres metílico o etílico, que pueden eliminarse por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso, en cuyo caso PG¹, por ejemplo, es t.butilo o bencilo. PG²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

En primer lugar, los intermedios (10a) se ciclan para dar los ésteres macrocíclicos (10b), estos últimos se desprotegen por eliminación del grupo PG^1 para dar (10c), que se hacen reaccionar con intermedios (4b)-(4f) para dar (9b), seguido de la eliminación del grupo protector de carboxilo, PG^2 , lo que produce intermedios (2a). La ciclación, desprotección de PG^1 y PG^2 , y el acoplamiento con (4b)-(4f) son como se han descrito anteriormente.

- 5 Los grupos R^2 pueden introducirse en cualquier etapa de la síntesis, ya sea como la última etapa como se ha descrito arriba, o más tempranamente, antes de la formación del macrociclo. En el siguiente esquema, siendo el grupo R^2 $-NR^{2-a}R^{2-b}$ (que es como se especifica anteriormente), o siendo R^2 $-OR^6$, se introducen:



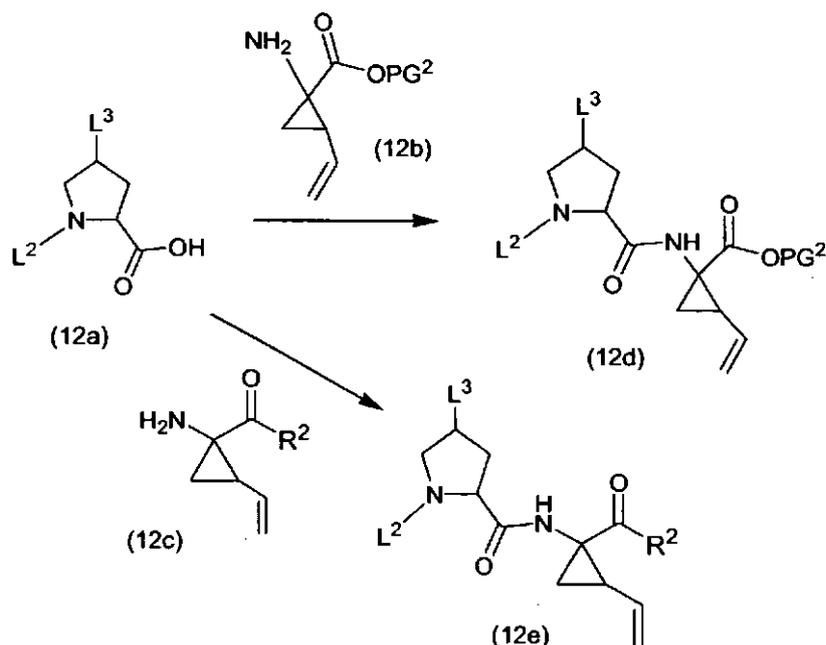
En el esquema anterior, L y PG^2 son como se definen anteriormente, y L^1 es un grupo P3



- 10 (b) en el que n es como se define anteriormente y en el que X es N; L^1 también puede ser un grupo protector de nitrógeno (PG, como se define anteriormente) y en el que X es C; L^1 puede ser también un grupo $-COOPG^{2a}$, en el que el grupo PG^{2a} es un grupo protector de carboxilo similar a PG^2 , pero en el que PG^{2a} es escindible selectivamente a PG^2 . En una realización, PG^{2a} es t.butilo y PG^2 es metilo o etilo.
- 15 Los intermedios (11c) y (11d), en los que L^1 representa un grupo (b), corresponden a los intermedios (1a), y pueden procesarse adicionalmente como se especifica anteriormente.

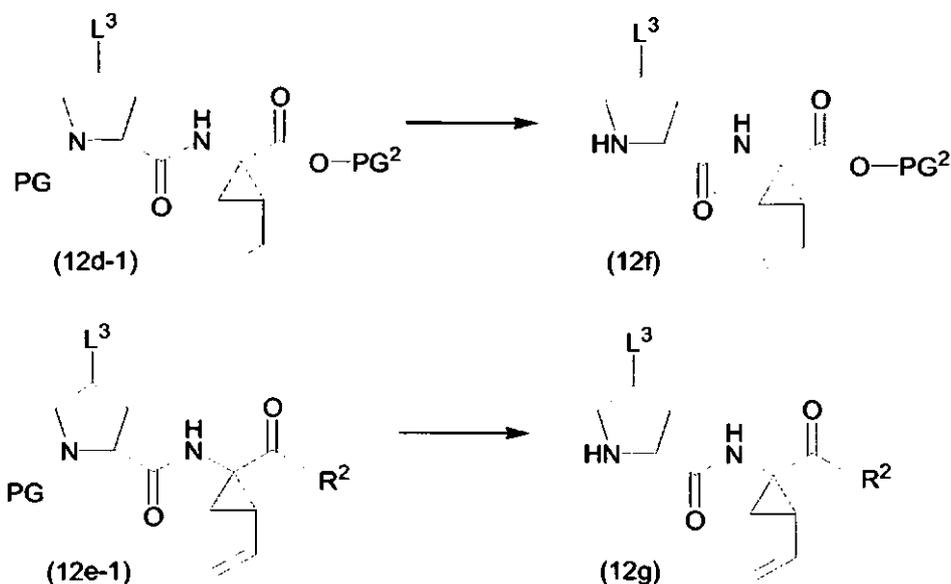
Acoplamiento de los bloques de construcción P1 y P2

- 20 Los bloques de construcción P1 y P2 se enlazan usando una reacción de formación de amida siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. El bloque de construcción P1 puede tener un grupo protector de carboxilo PG^2 (como en (12b)) o puede estar enlazado ya al grupo $P1'$ (como en (12c)). L^2 es un grupo protector de N (PG), o un grupo (b), como se ha especificado anteriormente. L^3 es hidroxilo, $-OPG^1$ o un grupo $-L-R^1$ como se especifica anteriormente. Cuando en cualquiera de los esquemas de reacción siguientes L^3 es hidroxilo, antes de cada etapa de reacción se puede proteger como un grupo $-OPG^1$ y, en caso deseado, se puede desproteger subsiguientemente de nuevo para dar una función hidroxilo libre. De forma similar a como se describe anteriormente, la función hidroxilo puede convertirse en un grupo $-L-R^1$.
- 25



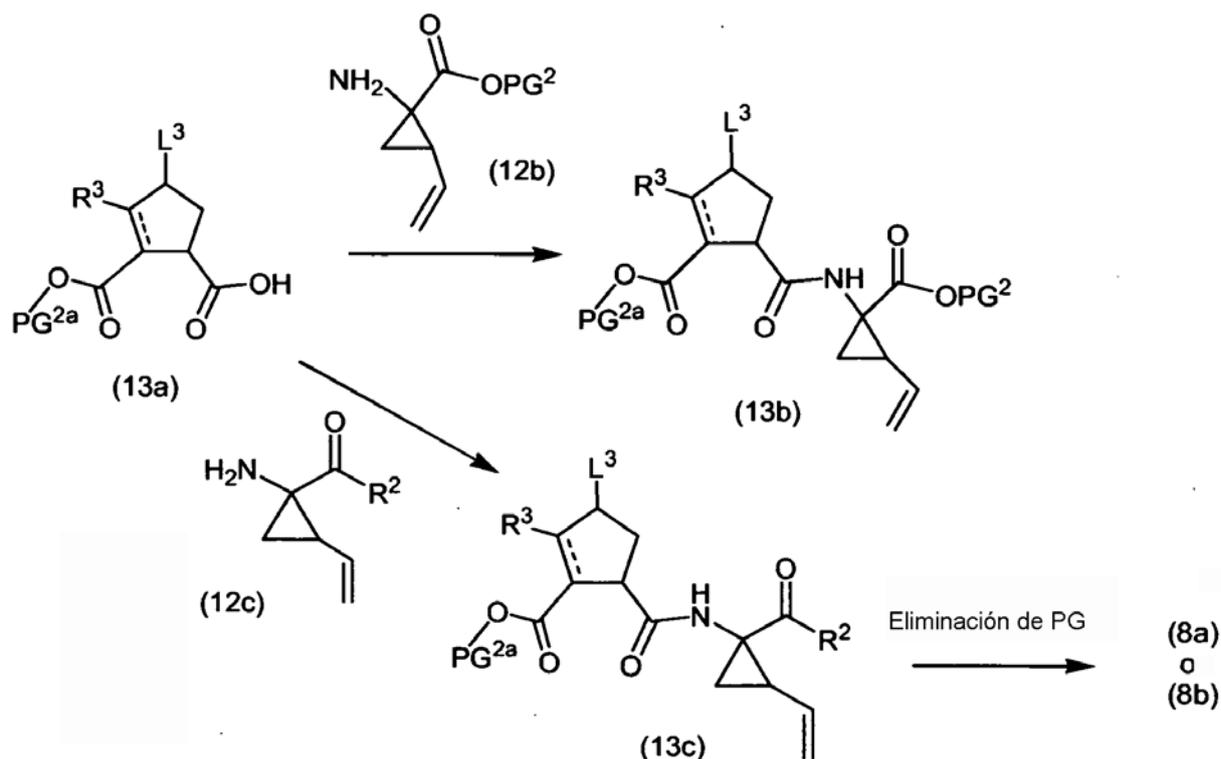
En el procedimiento del esquema anterior, un ciclopropil-aminoácido (12b) o (12c) se acopla a la función ácido del bloque de construcción P2 (12a) con la formación de un enlace amida, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. Se obtienen intermedios (12d) o (12e). Cuando en los últimos L² es un grupo (b), los productos resultantes son secuencias P3-P2-P1 que engloban algunos de los intermedios (11c) o (11d) en el esquema de reacción previo. La eliminación del grupo protector de ácido en (12d), usando las condiciones apropiadas para el grupo protector usado, seguido del acoplamiento con una amina HNR^{2-a}R^{2-b} (2b) o con HOR⁶ (2c) como se ha descrito anteriormente, produce de nuevo los intermedios (12e), en los que -COR² son grupos amida o éster. Cuando L² es un grupo protector de N, puede eliminarse produciendo los intermedios (5a) o (6a). En una realización, PG en esta reacción es un grupo BOC, y PG² es metilo o etilo. Cuando adicionalmente 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 -L-R¹.

En una realización, L² es un grupo (b) y estas reacciones implican el acoplamiento de P1 a P2-P3, lo cual da como resultado los intermedios (1a-1) o (1a) mencionados anteriormente. En otra realización, L² es un grupo PG protector de N, que es como se especifica anteriormente, y la reacción de acoplamiento da como resultado intermedios (12d-1) o (12e-1), de los cuales puede eliminarse el grupo PG, usando condiciones de reacción mencionadas anteriormente, obteniéndose los intermedios (12-f) o (12g) respectivamente, que engloban los intermedios (5a) y (6a) como se especifica anteriormente:

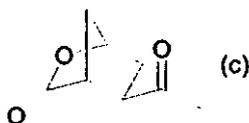


En una realización, el grupo L^3 en los esquemas anteriores representa un grupo $-O-PG^1$ que puede introducirse en un material de partida (12a) en el que L^3 es hidroxilo. En este caso, PG^1 se selecciona de tal modo que el mismo puede escindirse selectivamente al grupo L^2 , que es PG.

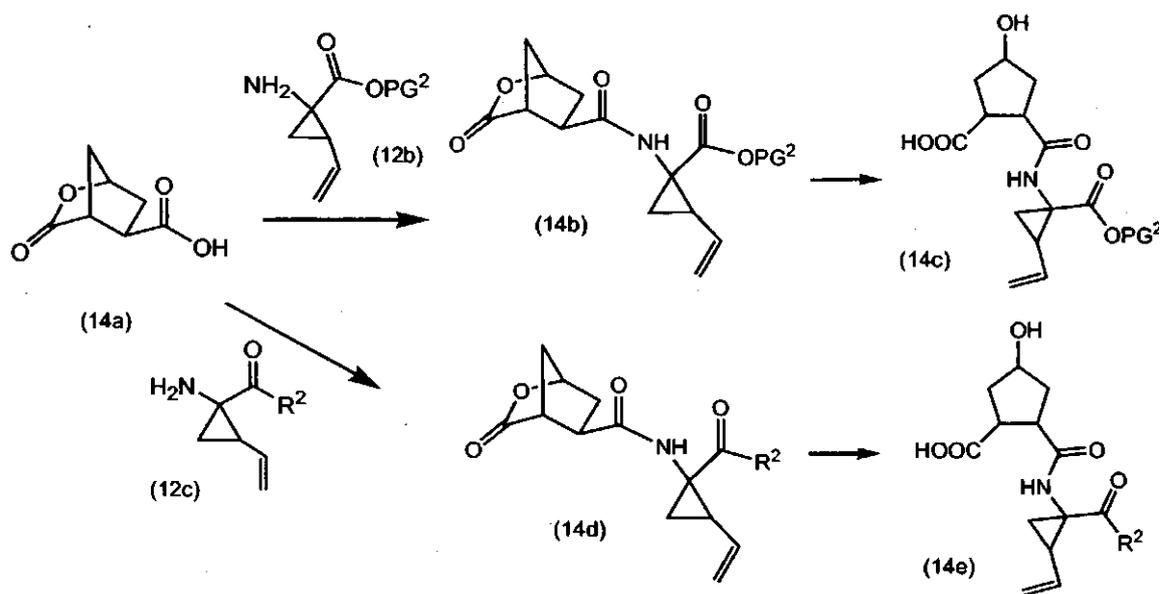
- 5 De manera similar, bloques de construcción P2 en los cuales X es C, que son derivados de ciclopentano o ciclopenteno, pueden enlazarse a bloques de construcción P1 tal como se resume en el esquema siguiente, en el cual R^2 , R^3 , L^3 , PG^2 y PG^{2a} son grupos protectores de carboxilo. PG^{2a} se selecciona típicamente de tal modo que el mismo puede escindirse selectivamente a un grupo PG^2 . La eliminación del grupo PG^{2a} en (13c) produce los intermedios (8a) u (8b), que pueden hacerse reaccionar con (5b) como se ha descrito anteriormente:



- 10 En una realización particular, cuando X es C, R^3 es H, y cuando X y el carbono que lleva R^3 están enlazados por un enlace sencillo (siendo P2 un resto ciclopentano), PG^{2a} y L^3 tomados juntos forman un enlace, y el bloque de construcción P2 se representa por la fórmula:



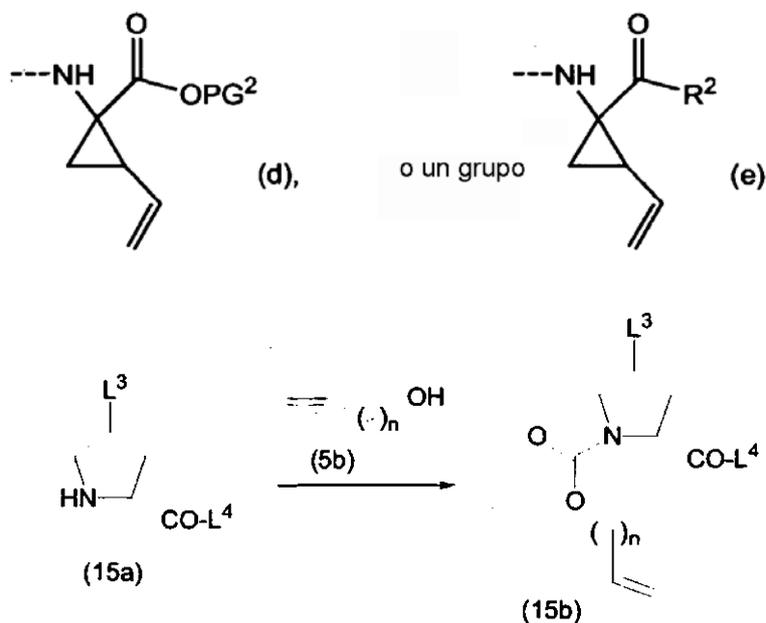
- 15 El ácido bicíclico (14a) se hace reaccionar con (12b) o (12c) de forma similar a como se ha descrito anteriormente, para dar (14b) y (14c) respectivamente, en el que la lactona se abre para dar los intermedios (14c) y (14e). Las lactonas pueden abrirse usando procedimientos de hidrólisis de éster, por ejemplo usando condiciones básicas tales como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo NaOH, KOH, en particular LiOH.



Los intermedios (14c) y (14e) se pueden procesar adicionalmente como se describe aquí a continuación.

Acoplamiento de los bloques de construcción P3 y P2

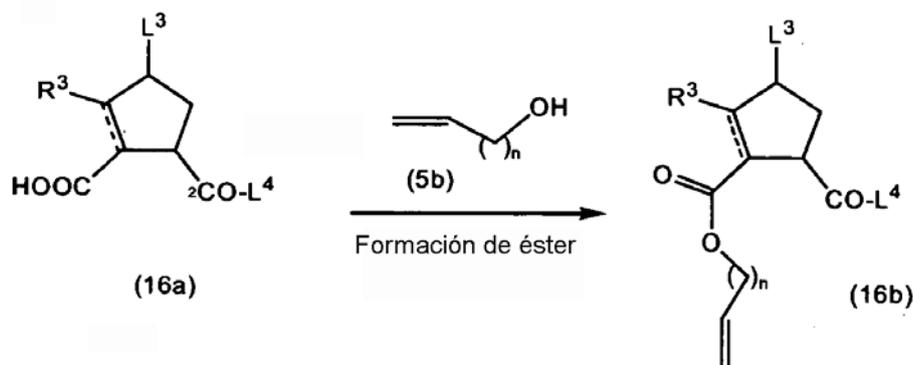
5 Para bloques de construcción P2 que tienen un resto pirrolidina, los bloques de construcción P3 y P2 o P3 y P2-P1 se enlazan usando una reacción de formación de carbamato siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el acoplamiento de (5a) con (5b). Un procedimiento general para acoplar los bloques P2 que tienen un resto pirrolidina se representa en el esquema de reacción siguiente, en el cual L^3 es como se especifica anteriormente y L^4 es un grupo $-O-PG^2$, un grupo



10

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

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



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

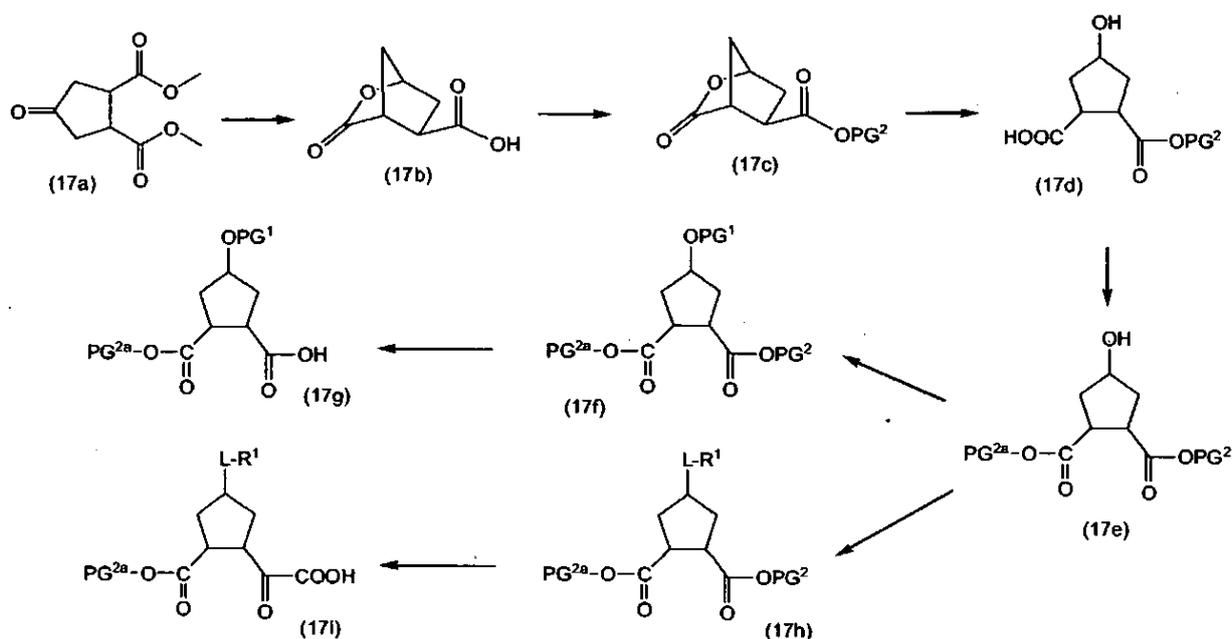
Los bloques de construcción P1, P1', P2 y P3 usados en la preparación de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar partiendo de intermedios conocidos en la técnica. Cierta número de tales síntesis se describen aquí más adelante, con mayor detalle.

Síntesis de los bloques de construcción P2

10 Los bloques de construcción P2 contienen un resto pirrolidina, ciclopentano, o ciclopenteno sustituido con un grupo $-L-R^1$.

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

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

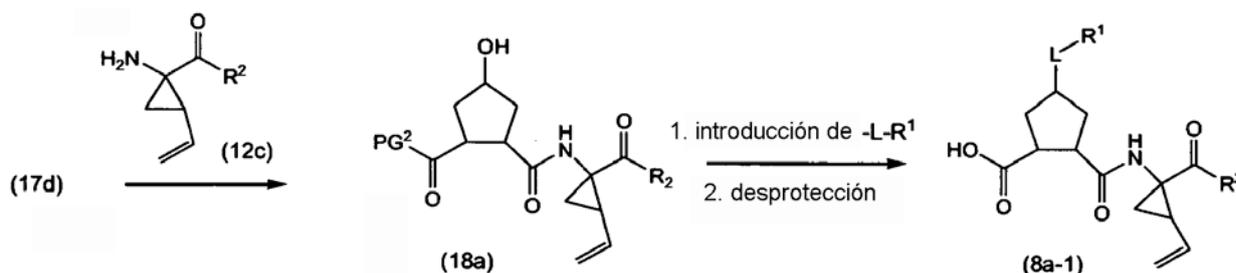


20 El ácido bicíclico (17b) puede prepararse, por ejemplo, a partir de 3,4-bis(metoxycarbonyl)-ciclopentanona (17a), como ha sido descrito por Rosenquist et al. en Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. Una primera etapa en este procedimiento implica la reducción del grupo ceto con un agente reductor como borohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol, seguido de la hidrólisis de los ésteres y, finalmente, 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 tal como piridina. La funcionalidad ácido carboxílico en (17b) puede protegerse después por introducción de un grupo protector de carboxilo apropiado, tal como un grupo PG^2 , que es como se ha especificado

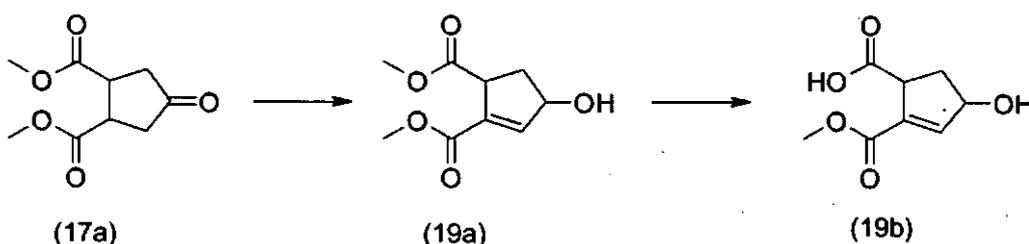
anteriormente, proporcionándose así el éster bicíclico (17c). En particular, el grupo PG^2 es lábil a ácidos, tal como un grupo t.butilo, y se introduce por ejemplo por tratamiento con isobuteno en presencia de un ácido de Lewis o con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como una amina terciaria como dimetilamino-piridina o trietilamina en un disolvente como diclorometano. La apertura de lactona de (17c) usando las condiciones de reacción descritas anteriormente, en particular con hidróxido de litio, produce el ácido (17d), que puede usarse posteriormente en reacciones de acoplamiento con los bloques de construcción P1. El ácido libre en (17d) puede protegerse también, preferiblemente, con un grupo protector de ácido PG^{2a} , que puede escindirse selectivamente a PG^2 , y la función hidroxilo puede convertirse en un grupo $-OPG^1$ o en un grupo $-L-R^1$. Los productos obtenidos por la eliminación del grupo PG^2 son los intermedios (17g) y (17i) que corresponden a los intermedios (13a) o (16a) especificados anteriormente.

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

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

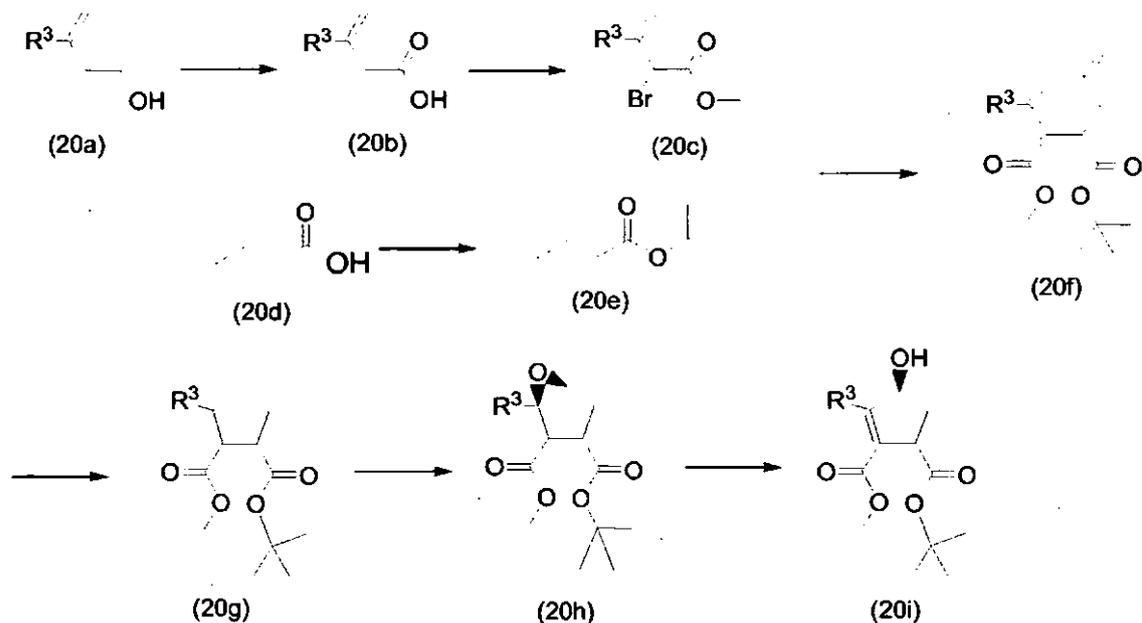


Un bloque de construcción P2 insaturado, es decir, un anillo ciclopenteno, puede prepararse como se ilustra en el esquema siguiente:



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

Un bloque de construcción P2 insaturado en donde R^3 puede ser también distinto de hidrógeno, puede prepararse como se muestra en el esquema siguiente:

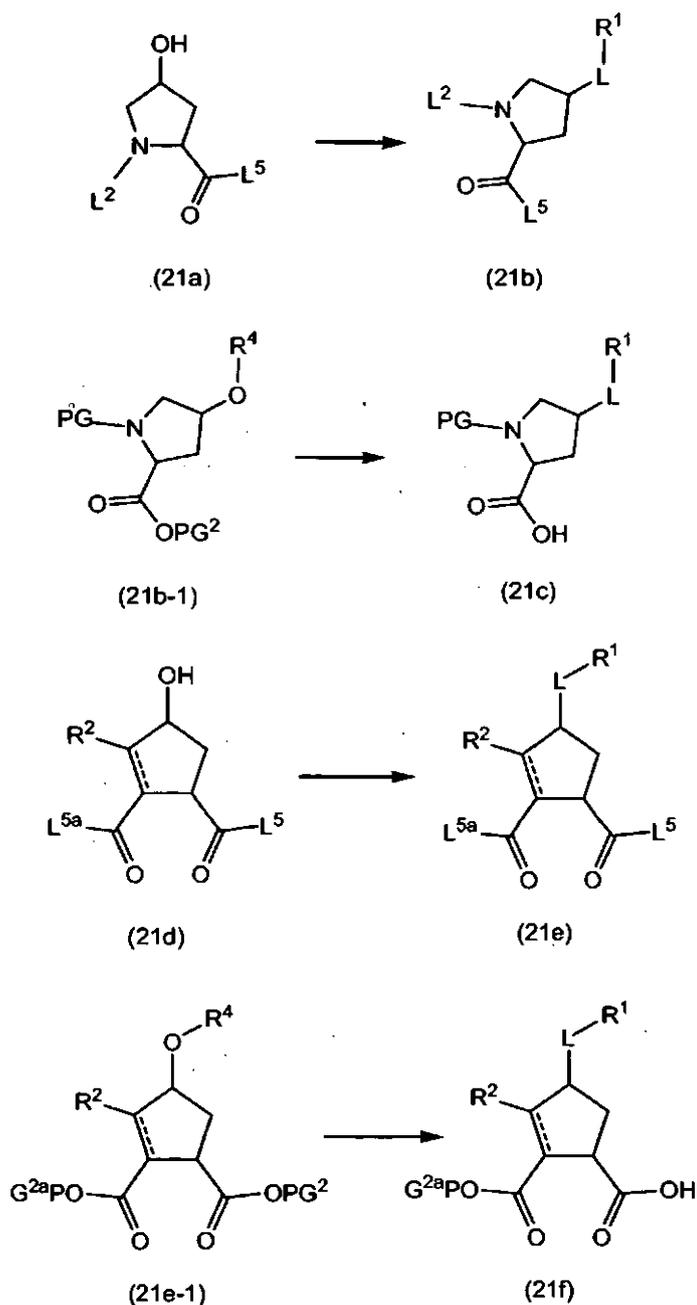


La oxidación del 3-metil-3-buten-1-ol (20a) disponible comercialmente, en particular por un agente oxidante como clorocromiato de piridinio, proporciona (20b), que se convierte en el éster metílico correspondiente, por ejemplo por tratamiento con cloruro de acetilo en metanol, seguido por una reacción de bromación con bromo, produciéndose el α -bromo-éster (20c). El último puede condensarse luego con el éster alquénico (20e), obtenido a partir de (20d) por una reacción de formación de éster. El éster en (20e) es preferiblemente un éster t.butilico que puede prepararse a partir del ácido correspondiente disponible comercialmente (20d), por ejemplo por tratamiento con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base como dimetilaminopiridina. El intermedio (20e) se trata con una base tal como diisopropil-amiduro de litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, y se hace reaccionar con (20c) para dar el diéster alquénico (20f). La ciclación de (20f) por una reacción de metátesis de olefinas, realizada como se ha descrito anteriormente, proporciona el derivado de ciclopenteno (20g). La epoxidación estereoselectiva de (20g) puede llevarse a cabo utilizando el método de epoxidación asimétrica de Jacobsen para obtener el epóxido (20h). Finalmente, una reacción de apertura del epóxido en condiciones básicas, por ejemplo por adición de una base, en particular DBN (1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-eno), proporciona el alcohol (20i). Opcionalmente, el enlace doble en el intermedio (20i) puede reducirse, por ejemplo por hidrogenación catalítica utilizando un catalizador como paladio sobre carbono, proporcionando el compuesto de ciclopentano correspondiente. El éster t.butilico puede eliminarse para dar el ácido correspondiente, que se acopla subsiguientemente a un bloque de construcción P1.

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

Los grupos $-L-R^1$ pueden introducirse en los bloques de construcción P2 por reacción de los intermedios hidroxisustituídos (21a) o (21b) con intermedios (4b)-(4f) como se ha descrito anteriormente para la síntesis de (I) a partir de (4a). Estas reacciones se representan en los esquemas siguientes, en donde L^2 es como se ha especificado anteriormente, y L^5 y L^{5a} , independientemente uno de otro, representan hidroxilo, un grupo protector de carboxilo -OPG² o -OPG^{2a}, o L^5 puede representar también un grupo P1 tal como un grupo (d) o (e) como se ha especificado anteriormente, o L^{5a} puede representar también un grupo P3 tal como un grupo (b) como se ha especificado anteriormente. Los grupos PG² y PG^{2a} son como se ha especificado anteriormente. Donde los grupos L^5 y L^{5a} son PG² o PG^{2a}, los mismos se seleccionan de tal modo que cada grupo se escinde selectivamente en el otro. Por ejemplo, uno de L^5 y L^{5a} puede ser un grupo metilo o etilo, y el otro un grupo bencilo o t.butilo.

En una realización en (21a), L^2 es PG y L^5 es -OPG², o en (21d), L^{5a} es -OPG² y L^5 es -OPG², y los grupos PG² se eliminan como se ha descrito anteriormente.

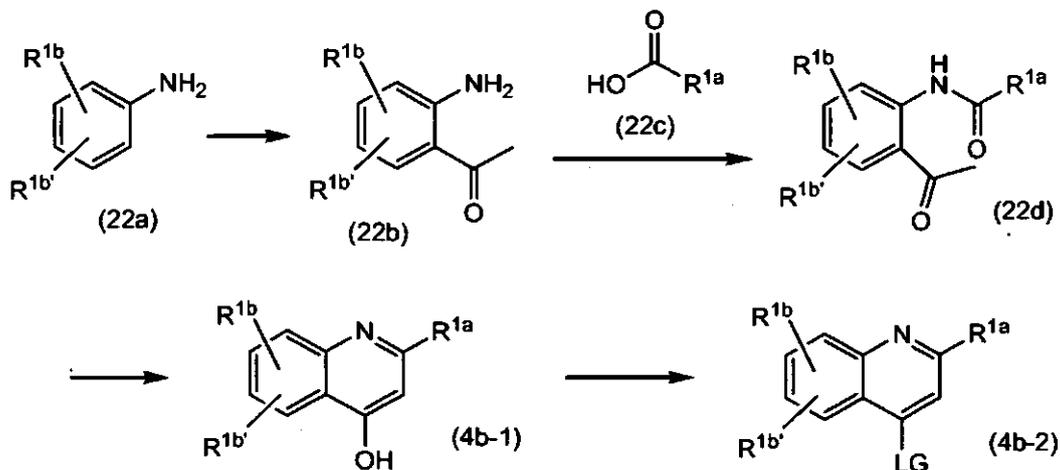


5 En otra realización, el grupo L² es BOC, L⁵ es hidroxilo, y el material de partida (21a) es BOC-hidroxirolina disponible comercialmente, o cualquier otra forma estereoisómera de la misma, por ejemplo BOC-L-hidroxirolina, en particular el isómero trans de la última. Donde L⁵ en (21b) es un grupo protector de carboxilo, el mismo puede eliminarse siguiendo procedimientos descritos anteriormente para (21c). En todavía otra realización, PG en (21b-1) es Boc y PG² es un éster alquílico inferior, en particular un éster metílico o éster etílico. La hidrólisis del último éster en el

10 ácido puede realizarse por procedimientos estándar, por ejemplo hidrólisis ácida con ácido clorhídrico en metanol o con un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, en particular con LiOH. En otra realización, los análogos de ciclopentano o ciclopenteno hidroxil-sustituidos (21d) se convierten en (21e), que, donde L⁵ y L^{5a} son -OPG² o -OPG^{2a}, pueden convertirse en los ácidos (21f) correspondientes por eliminación del grupo PG². La eliminación de PG^{2a} en (21e-1) conduce a intermedios similares.

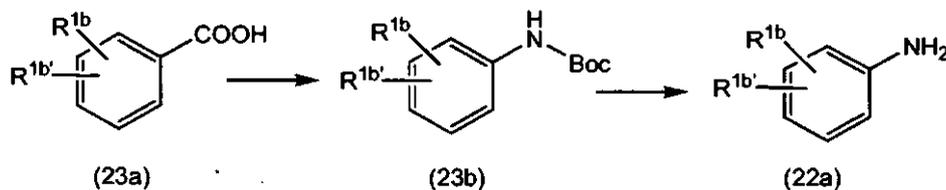
15 Los intermedios (4b), (4c), (4d), (4e) y (4f) son compuestos conocidos en la técnica, se pueden preparar siguiendo métodos conocidos en la técnica, utilizando materiales de partida conocidos.

Los intermedios (4b), que son derivados de anilina, se pueden preparar como se muestra en el esquema más abajo. Tales intermedios (4b) son, por ejemplo, aquellos en donde R¹ es un radical (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-4-a), (d-5) o (d-5-a) como se ha especificado anteriormente



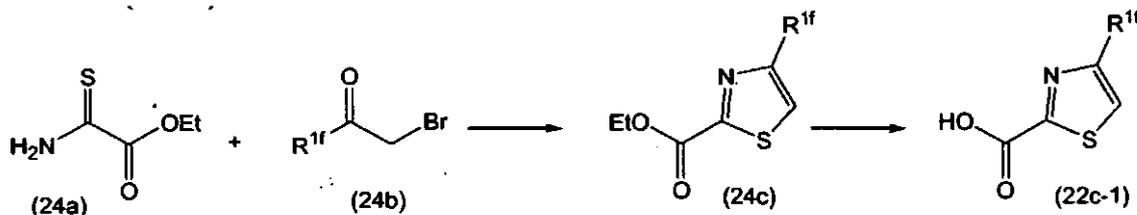
La acilación Friedel-Crafts de una 3-metoxianilina (22a), disponible comercialmente o vía procedimientos conocidos en la técnica, utilizando un agente de acilación tal como cloruro de acetilo o similar, en presencia de uno o más ácidos de Lewis tales como tricloruro de boro o tricloruro de aluminio en un disolvente como diclorometano, proporciona (22b). El acoplamiento de (22b) con ácido 4-isopropil-tiazol-2-carboxílico (22c), preferiblemente en condiciones básicas, tal como en piridina, en presencia de un agente de activación para el grupo carboxilato, por ejemplo POCl_3 , seguido por cierre de anillo y deshidratación en condiciones básicas como *tert*-butóxido de potasio en *tert*-butanol proporciona el derivado de quinolina (4b-1). El último puede convertirse en (4b-2) en donde LG es un grupo saliente, por ejemplo por reacción de (4b-1) con un agente de halogenación, por ejemplo cloruro de fosforilo o similares, o por reacción de (4b-1) con un cloruro de aril-sulfonilo, por ejemplo con cloruro de tosilo.

Las anilinas sustituidas (22a) están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de un ácido benzoico sustituido adecuado (23a), que se hace reaccionar con difenilfosforilazida a temperatura elevada, y se trata subsiguientemente con un alcohol C_{1-4} , en particular *t*.butanol, proporcionando alcoxi C_{1-4} -carbonilaminas tales como el compuesto (23b). La desprotección del compuesto (23b) proporciona las anilinas sustituidas (22a).



De forma alternativa, las anilinas sustituidas (22a) pueden prepararse a partir de los nitrobenenos sustituidos correspondientes por reducción de los últimos con cinc, estaño o hierro elementales en presencia de un ácido.

En la síntesis anterior pueden utilizarse una diversidad de ácidos carboxílicos con la estructura general (22c). Estos ácidos están disponibles comercialmente o se pueden preparar vía procedimientos conocidos en la técnica. Un ejemplo de la preparación de derivados de aminocarboxiaminotiazol sustituidos en posición 2, siguiendo el procedimiento descrito por Berdikhina et al, en Chem. Heterocycl. Compd. (traducción inglesa) (1991), 427-433, se muestra en el esquema de reacción siguiente que ilustra la preparación de 2-carboxi-4-isopropil-tiazol (22c-1):

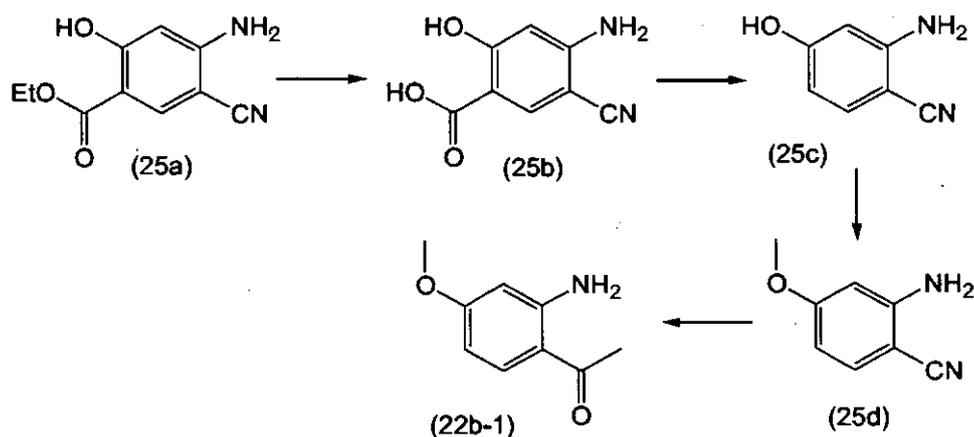


Se hace reaccionar tiooxamato de etilo (24a) con la β -bromocetona (24b) para formar el éster del ácido tiazolil-carboxílico (24c) que se hidroliza para dar el ácido correspondiente (22c-1). El éster etílico en estos intermedios puede reemplazarse por otros grupos protectores de carboxilo PG^2 , como se ha definido anteriormente. En el

esquema anterior, R^{1f} es como se ha definido anteriormente, y en particular es alquilo de C_{1-4} , más en particular *i*-propilo.

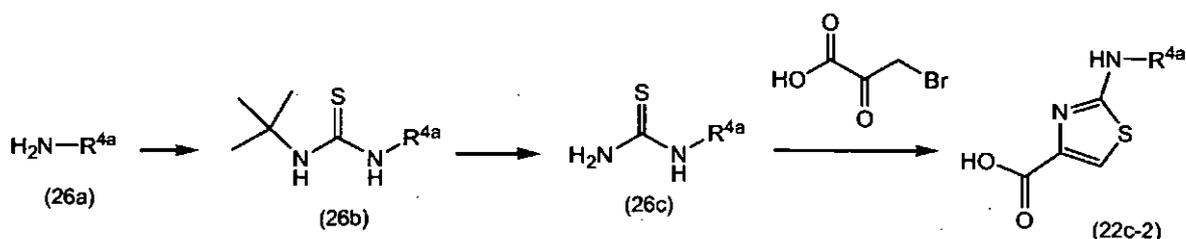
La bromocetona (24b) se puede preparar a partir de 3-metil-butan-2-ona (MIK) con un agente de sililación (tal como TMSCl) en presencia de una base adecuada (en particular LiHMDS) y bromo.

- 5 Los intermedios (22b) que tienen un sustituyente metoxi, estando representados dichos intermedios por la fórmula (22b-1), se pueden preparar como se ha descrito por Brown et al., J. Med. Chem, 1989, 32, 807-826, o como se resume en el esquema siguiente:



- 10 Los materiales de partida acetato de etilacetilo y etoximetileno-malononitrilo, que están disponibles comercialmente, se hacen reaccionar en presencia de una base adecuada, tal como etóxido de sodio, y un disolvente, tal como etanol y similares. Esta reacción proporciona el intermedio (25a). El último se hidroliza, por ejemplo con una base tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo NaOH o LiOH, en un disolvente adecuado tal como etanol/agua para producir (25b). La descarboxilación del intermedio (25b) para dar el intermedio (25c) se realiza a temperatura elevada, preferiblemente en presencia de un disolvente básico tal como quinolina. La metilación del intermedio (25c), en particular con un agente de metilación tal como Mel en presencia de una base adecuada (por ejemplo K_2CO_3) en un disolvente adecuado (tal como DMF y similares) proporciona (25d). El último se hace reaccionar con un reactivo de Grignard tal como MeMgBr en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo THF), seguido por hidrólisis, por ejemplo con HCl acuoso, proporcionando el intermedio (22b-1).

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



- 25 Pueden formarse tioureas (26c) con diversos sustituyentes R^{4a} , que son, en particular, alquilo de C_{1-6} , por reacción de la amina apropiada (26a) con isotiocianato de *tert*-butilo en presencia de una base como diisopropiletilamina en un disolvente como diclorometano, seguido por eliminación del grupo *tert*-butilo en condiciones ácidas. La condensación subsiguiente del derivado de tiourea (26c) con ácido 3-bromopirúvico proporciona el ácido tiazol-carboxílico (22c-2).

- 30 Los compuestos de la presente invención o bloques de construcción P2 en los cuales un grupo heterocíclico R^1 está unido vía un anillo de nitrógeno directamente al anillo de pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno, es decir L es un enlace directo en la fórmula general (I), se pueden preparar por ejemplo utilizando una reacción de sustitución en la cual un grupo saliente adecuado en el anillo de pirrolidina se reemplaza por un grupo cíclico que contiene nitrógeno. Esto puede hacerse en la etapa del bloque de construcción o después de ensamblaje y/o ciclación de los bloques de construcción. En un procedimiento, el derivado de pirrolidina (4a), (XI), (XVI), (XXV) o cualquier intermedio que tenga un grupo L^3 que es hidroxilo se hace reaccionar con un reactivo que introduce un grupo saliente, tal como con un agente de halogenación, por ejemplo cloruro de fosforilo o similares, o con un cloruro de arilsulfonilo, por ejemplo

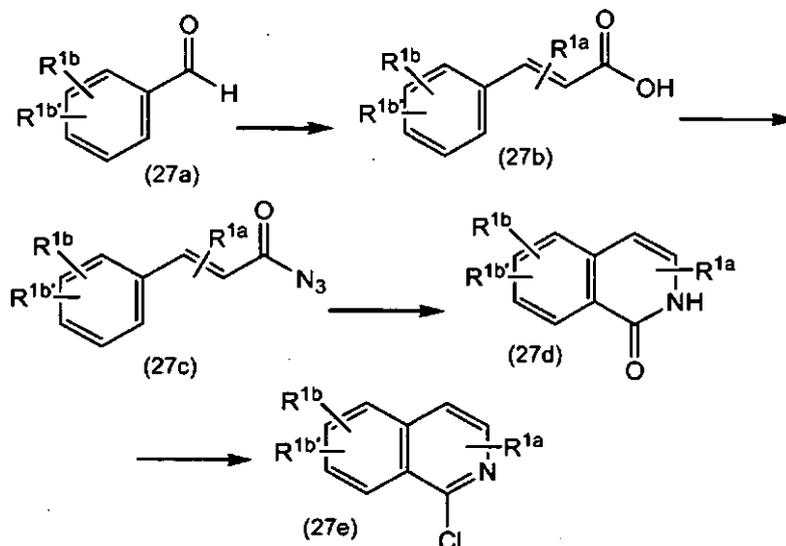
con cloruro de tosilo. El intermedio así formado se hace reaccionar entonces con un heterociclo que tenga un nitrógeno sustituido con hidrógeno en el anillo (es decir N-H).

- Los compuestos de fórmula (I) en donde L es un enlace directo y R^1 es un sistema de anillos conectado al resto pirrolidina vía un átomo de carbono se pueden preparar por construcción del anillo a partir de los compuestos hidroxilados. Esto puede hacerse en la etapa de los bloques de construcción o después de ensamblaje y/o ciclación de los bloques de construcción. Por ejemplo, la función hidroxilo puede convertirse en un grupo saliente que se sustituye a su vez por un grupo ciano. Este grupo ciano puede convertirse a su vez adicionalmente en los heterociclos deseados. Por ejemplo, compuestos en los cuales un derivado de tetrazol está unido a través de un átomo de carbono del anillo tetrazólico se preparan convenientemente por construcción del resto tetrazol directamente sobre el precursor del anillo de pirrolidina. Esto puede conseguirse por ejemplo por condensación del grupo ciano así introducido seguida por reacción con un reactivo azida tal como azida de sodio. Pueden construirse también derivados de triazol directamente sobre el precursor de anillo nitrogenado por ejemplo por transformación del grupo hidroxilo del precursor de anillo nitrogenado en un grupo azida seguida por una reacción de cicloadición 3+2 de la azida obtenida con un derivado de alquino adecuado.
- Tetrazoles estructuralmente diversos para uso en las reacciones anteriores a fin de introducir un grupo R^1 , pueden prepararse por reacción de compuestos de nitrilo disponibles comercialmente con azida de sodio. Los derivados de triazol se pueden preparar por reacción de un compuesto alquino y trimetilsilil-azida. Compuestos alquino útiles están disponibles comercialmente o se pueden preparar por ejemplo por la reacción de Sonogashira, es decir la reacción de un alquino primario, un haluro de arilo y trietilamina en presencia de $PdCl_2(PPh)_3$ y CuI como se describe por ejemplo en A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.*, 2003, 5, 1841-1844. El sustituyente heterocíclico puede modificarse también cuando se une al bloque de construcción P2 antes o después del acoplamiento del bloque de construcción P2 a los otros bloques de construcción.

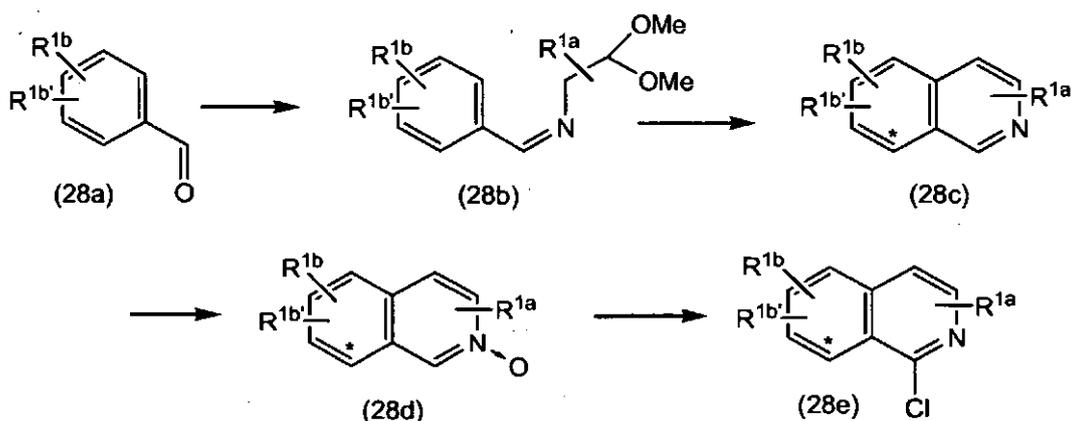
Alternativas adicionales para la preparación de compuestos en los cuales L es un enlace, y R^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido, pueden encontrarse por ejemplo en el documento WO 2004/072243.

- Los bloques de construcción P2 en donde L es un grupo uretano (L es $-O-C(=O)-NR^{4a}$) se pueden preparar haciendo reaccionar (4a), (6a) o sus análogos de ciclopentano, por ejemplo (5a), con fosgeno, proporcionando de este modo el cloroformiato correspondiente que, tras reaccionar con una amina, R^1-NH_2 , o $H-NR^1R^{4a}$, proporciona carbamatos, es decir, L es $-OC(=O)NH-$ o $-OC(=O)NR^{4a}$, whereas reacción de alcoholes (4a), (6a), o (5a) con un agente de acilación, como un anhídrido de ácido o haluro de ácido, por ejemplo un cloruro de ácido ($R^1-C(=O)Cl$), proporciona ésteres, es decir, L es $-O-C(=O)-$. Las reacciones del cloroformiato con la amina preferiblemente, y el cloruro de ácido con el alcohol (4a), (6a), o (5a) preferiblemente, se llevan a cabo en presencia de una base tal como un carbonato o hidrógenocarbonato de metal alcalino, por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio, o una trietilamina, por ejemplo trietilamina.

- Los intermedios (4b), que son derivados de isoquinolina, se pueden preparar usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el documento US 2005/0143316 proporciona varios métodos para la síntesis de isoquinolinas, como los intermedios R^1-OH o R^1-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^{1a} , R^{1b} y $R^{1b'}$ son sustituyentes en el resto isoquinolina, y tienen los significados definidos aquí para los sustituyentes del grupo R^1 .



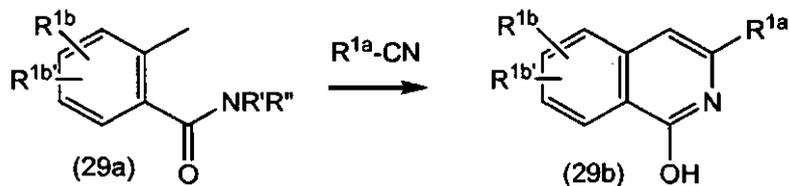
Los derivados del ácido cinámico (27b) se convierten en 1-cloroisoquinolinas en un proceso en tres etapas. Las cloroisoquinolinas resultantes se pueden acoplar a continuación con derivados de hidroxipirrolidina, hidroxiciclopentano o hidroxiciclopenteno como se describió aquí. En una primera etapa, el grupo carboxilo del ácido cinámico (27b) se activa, por ejemplo mediante tratamiento con un cloroformiato de alquilo de C₁₋₆ (en particular metilo o etilo) en presencia de una base. Los anhídridos mixtos resultantes se tratan después con azida de sodio para dar la acilazida (27c). Están disponibles 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 tal como cloruro de metileno, en presencia de una base. En una etapa siguiente, la acilazida (27c) se convierte en la isoquinolona (27d) correspondiente, calentando la acilazida en un disolvente con alto punto de ebullición tal como difenil éter. Los derivados de ácido cinámico de partida, están disponibles comercialmente, o se pueden obtener a partir de los benzaldehídos (27a) correspondientes por condensación directa con ácidos malónicos o sus derivados, o empleando una reacción de Wittig. Las isoquinolonas intermedias (27d) se pueden convertir en las 1-cloroisoquinolinas correspondientes mediante tratamiento con un agente halogenante tal como oxiclورو de fósforo.



También se pueden preparar grupos R¹ que son isoquinolinas siguiendo los procedimientos como los descritos en K. Hirao, R. Tsuchiya, Y. Yano, H. Tsue, *Heterocycles* 42(1) 1996, 415-422.

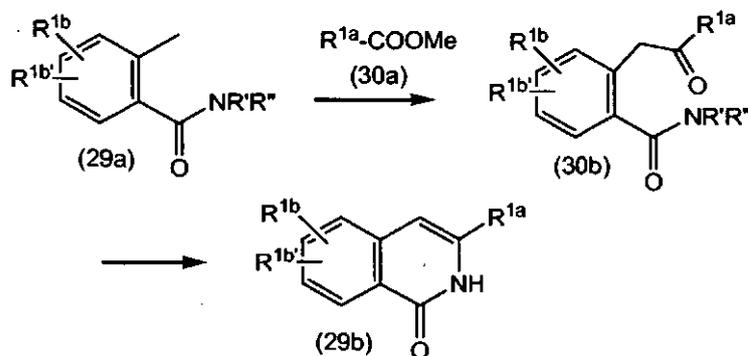
Un método alternativo para la síntesis del sistema de anillo isoquinolina es el procedimiento de Pomeranz-Fritsh. Este método comienza con la conversión de un derivado de benzaldehído (28a) en una imina funcionalizada (28b), que después se convierte en un sistema de anillo de isoquinolina mediante tratamiento con ácido a temperatura elevada. Este método es particularmente útil para preparar intermedios de isoquinolina que están sustituidos en la posición C8 indicada por el asterisco. Las isoquinolinas intermedias (28c) se pueden convertir en las 1-cloroisoquinolinas (28e) correspondientes en un proceso en dos etapas. La primera etapa comprende la formación de un N-óxido de isoquinolina (28d) mediante tratamiento de la isoquinolina (28c) con un peróxido como ácido meta-cloroperbenzoico en un solvente adecuado tal como diclorometano. El producto intermedio (28d) se convierte en la 1-cloroisoquinolina correspondiente mediante tratamiento con un agente halogenante tal como oxiclورو de fósforo.

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



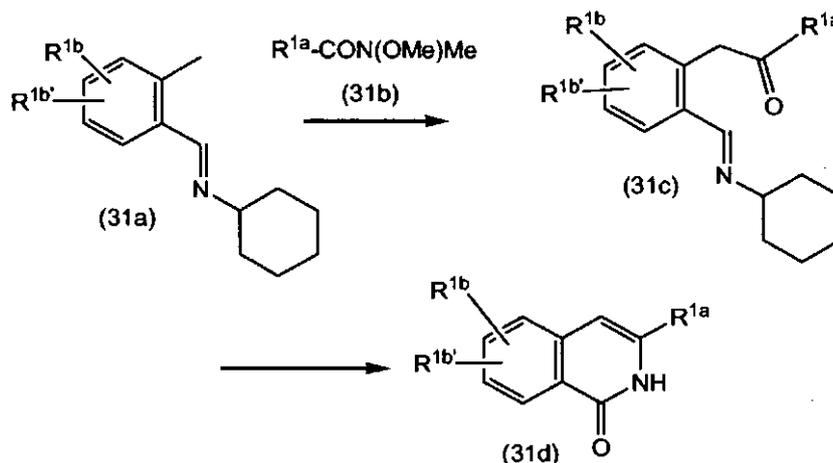
En este proceso la forma anión del derivado orto-alquilbenzamida (29a) se obtiene mediante tratamiento con una base fuerte tal como *tert*-butil-litio en un solvente tal como THF, y a continuación se condensa con un derivado de nitrilo, para dar la isoquinolina (29b). La última se puede convertir en la 1-cloroisoquinolina correspondiente por los métodos descritos anteriormente. R¹ y R² en (29a) son grupos alquilo, en particular grupos alquilo de C₁₋₄, por ejemplo metilo o etilo.

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



5 El producto intermedio (29a) se desprotona usando una base fuerte según se describió anteriormente. R' y R'' son como se especificó anteriormente. El anión intermedio resultante se condensa con un éster (30a), obteniendo una cetona intermedia (30b). En una reacción subsiguiente el último intermedio (30b) se hace reaccionar con amoníaco o una sal de amonio, por ejemplo acetato de amonio, a temperatura elevada, que da como resultado la formación de una isoquinolona (29b).

Todavía un método adicional para la preparación de isoquinolinas se ilustra en el siguiente esquema de reacción.

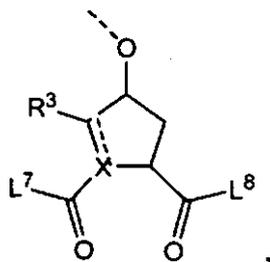


10 En la primera etapa de este proceso se somete un derivado de orto-alkylarilimina (31a) a condiciones de desprotonación (por ejemplo *sec*-butil-litio, THF), y el anión resultante se condensa con un derivado de un ácido carboxílico activado como una amida de Weinreb (31b). La cetoimina (31c) resultante se convierte en la isoquinolina (31d) 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 aquí.

15 Las isoquinolinas descritas aquí, como tales o incorporadas en restos hidroxipirrolidina, hidroxiciclopentano o hidroxiciclopenteno en los compuestos de fórmula (I), o en cualquiera de los intermedios mencionados aquí, se pueden funcionalizar posteriormente. Un ejemplo de dicha funcionalización se ilustra a continuación.

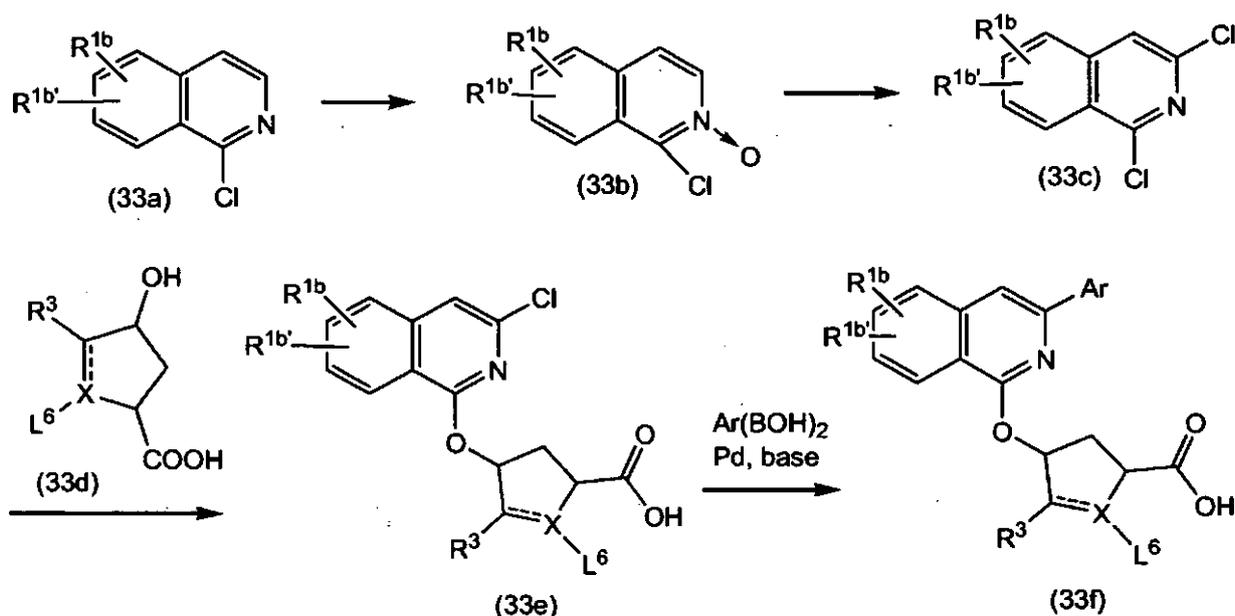


El esquema anterior muestra la conversión de una 1-cloro-6-fluoro-isoquinolina en el resto 1-cloro-6-alcoxiC₁₋₆-isoquinolina (32b) correspondiente, mediante tratamiento de (32a) con un alcóxido de sodio o potasio en un disolvente alcohólico del cual deriva el alcóxido. L⁶ en el esquema anterior representa halo o un grupo



5 en el esquema anterior, R representa alquilo de C₁₋₆, 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 del resto P2, en particular grupos tales como OL⁵, o L⁸ puede ser un grupo P1 y L⁷ un grupo P3, o L⁷ y L⁸, tomados juntos, pueden formar el resto del sistema de anillo macrocíclico de los compuestos de fórmula (I).

10 El siguiente esquema 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, con la condición de que dicho anillo esté adecuadamente activado o funcionalizado, como por ejemplo con cloro.



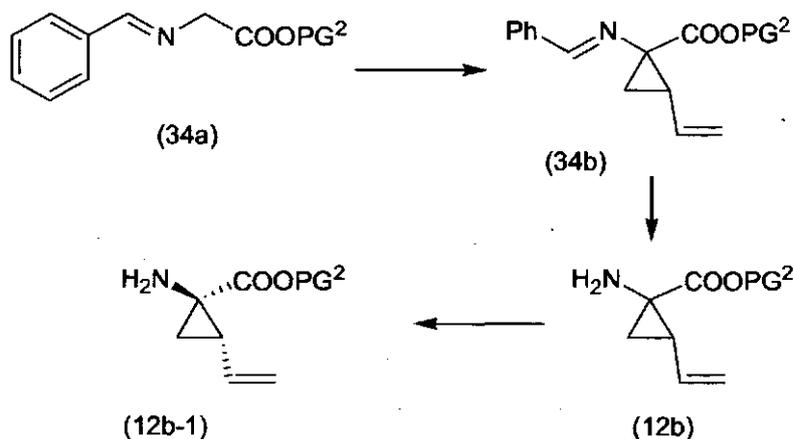
15 Esta secuencia comienza con 1-cloroisoquinolina (33a), la cual, tras el tratamiento con un peróxido como ácido meta-cloroperbenzoico se convierte en el N-óxido (33b) correspondiente. El último intermedio se convierte en la 1,3-dicloroisoquinolina (33c) correspondiente mediante tratamiento con un agente halogenante, por ejemplo oxiclورو de fósforo. El intermedio (33c) se puede acoplar con un intermedio (33d), 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 aquí para introducir grupos -L-R¹-, para proporcionar el intermedio (33e). El intermedio (33e) se deriva usando un acoplamiento de Suzuki con un ácido arilborónico, en presencia de un catalizador de paladio y una base, en un disolvente tal como THF, tolueno o un disolvente dipolar aprótico tal como DMF, para proporcionar el intermedio C3-arilisoquinolina (15f). Los ácidos heteroarilborónicos también se pueden emplear en este proceso de acoplamiento para proporcionar C3-heteroarilisoquinolinas.

25 Los acoplamientos de Suzuki de los sistemas de 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, tales como los acoplamientos de Heck, Sonogashira o Stille según se ilustran, por ejemplo, en el documento US 2005/1043316.

Síntesis de los bloques de construcción P1

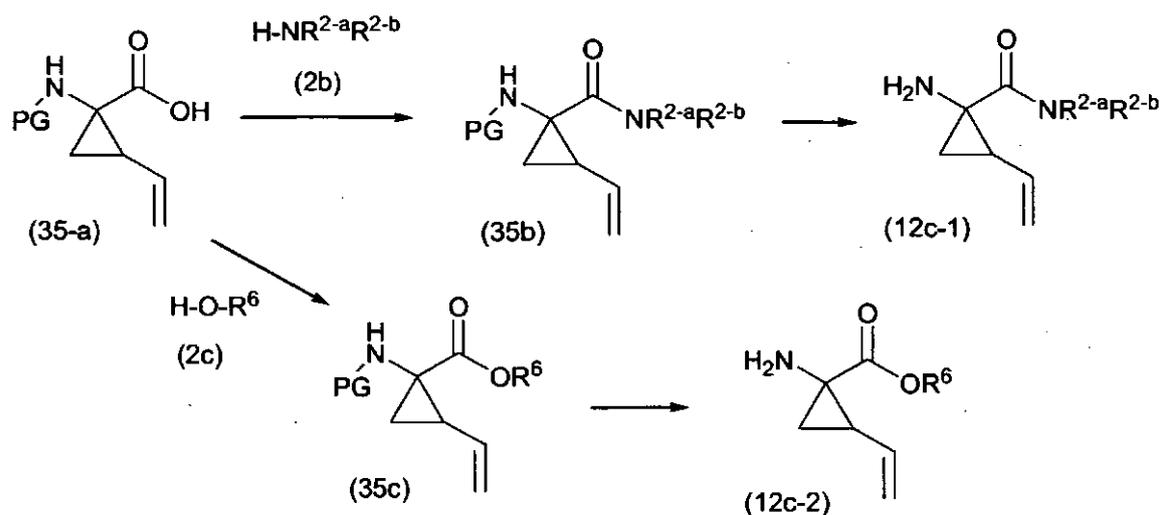
El ciclopropano-aminoácido utilizado en la preparación del fragmento P1 está disponible comercialmente, o se puede preparar utilizando procedimientos conocidos en la técnica.

- 5 El éster amino-vinil-ciclopropilético (12b) puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 00/09543, o como se ilustra en el esquema siguiente, en donde PG^2 es un grupo protector de carboxilo como se ha especificado anteriormente:



- 10 El tratamiento de la imina (34a) disponible comercialmente, u obtenible fácilmente con 1,4-dihalobuteno en presencia de una base, produce (34b) que, después de hidrólisis, proporciona el ciclopropilaminoácido (12b), que tiene el sustituyente alilo en configuración *syn* respecto al grupo carboxilo. La resolución de la mezcla enantiomérica (12b) da como resultado (12b-1). La resolución se realiza utilizando procedimientos conocidos en la técnica tales como separación enzimática; cristalización con un ácido quiral; o derivatización química; o por cromatografía quiral en columna. Los intermedios (12b) o (12b-1) se pueden acoplar a los derivados de prolina apropiados como se describe anteriormente.

- 15 La introducción de un grupo PG protector de N, y la eliminación de PG^2 da como resultado ciclopropil-aminoácidos (35S) que se convierten en las amidas (12c-1) o ésteres (12c-2), que son subgrupos de los intermedios (12c), como se resume en el siguiente esquema de reacción, en donde R^{2-a} , R^{2-b} y PG son como se ha especificado anteriormente.



- 20 La reacción de (35a) con la amina (2b) es un procedimiento de formación de amidas. La reacción similar con (2c) es una reacción de formación de ésteres. Ambas pueden realizarse siguiendo los procedimientos anteriormente descritos. Esta reacción proporciona intermedios (35b) o (35c), de los cuales se elimina el grupo protector de amino por métodos estándar, tales como los anteriormente descritos. Esto da a su vez como resultado el intermedio (12c-1) deseado. Los materiales de partida (35a) se pueden preparar a partir de los intermedios (12b) anteriormente

mencionados por introducción primeramente de un grupo PG protector de N y eliminación subsiguiente del grupo PG².

5 En una realización, la reacción de (35a) con (2b) se realiza por tratamiento del aminoácido con un agente de acoplamiento, por ejemplo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) o similar, en un disolvente como THF seguido por reacción con (2b) en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). De forma alternativa, el aminoácido puede tratarse con (2b) en presencia de una base como diisopropiletilamina, seguido por tratamiento con un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (disponible comercialmente como PyBOP®) para efectuar la introducción del grupo sulfonamida.

10 A su vez, los intermedios (12c-1) o (12c-2) pueden acoplarse a los derivados apropiados de prolina, como se ha descrito anteriormente.

Los bloques de construcción P1 para la preparación de compuestos según la fórmula general (I) en donde R² es -OR⁵ o NR^{4a}R^{4b} se pueden preparar haciendo reaccionar aminoácido (35a) con el alcohol o amina apropiados, respectivamente, en condiciones estándar para la formación de éster o amida

Síntesis de los bloques de construcción P3

15 Los bloques de construcción P3 están disponibles comercialmente, o se pueden generar de acuerdo con metodologías conocidas por los expertos en la técnica.

El acoplamiento del bloque de construcción P3 a restos P2-P o P2 se ha descrito anteriormente. El acoplamiento de un bloque P3 a restos P1 o P1-P2, se puede lograr vía formación de un doble enlace, tal como una síntesis de Wittig o preferiblemente mediante una reacción de metátesis de olefina, como se ha descrito aquí anteriormente.

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

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

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

35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I), que son suficientemente básicos o ácidos, pueden convertirse en las formas de sal diastereoisómeras correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado, o una base quiral, respectivamente. Dichas formas de sal diastereoisómeras se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de ellas por medio de álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida 40 utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto puede sintetizarse por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos pueden emplear ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

45 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se especifica aquí, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifican aquí, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En este contexto, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para actuar profilácticamente contra, estabilizar o reducir una infección viral, y, en particular, infección viral de HCV, 50 en individuos infectados o individuos expuestos al riesgo de ser infectados. En otro aspecto adicional, esta invención se refiere a un proceso de preparación de una composición farmacéutica como se especifica aquí, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de fórmula (I), como se especifica aquí, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifican aquí.

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

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por inhalación oral o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para administración por esta vía. De este modo, en general, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en la forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una disolución. Cualesquiera sistemas desarrollados para el suministro de disoluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación oral o insuflación son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) presentan propiedades antivirales. Infecciones virales y sus enfermedades asociadas que pueden tratarse utilizando los compuestos de la presente invención incluyen aquellas infecciones causadas por el HCV y otros flavivirus patógenos tales como fiebre Amarilla, fiebre del Dengue (tipos 1-4), encefalitis de St. Louis, encefalitis Japonesa, encefalitis del valle Murray, virus del Nilo Occidental y virus Kunjin. Las enfermedades asociadas con HCV incluyen fibrosis, inflamación y necrosis hepática progresiva del hígado que conduce a cirrosis, enfermedad hepática de etapa final, y HCC; y para los otros flavivirus patógenos las enfermedades incluyen fiebre amarilla, fiebre del dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Un cierto número de los compuestos de esta invención son activos además contra cepas mutadas de HCV. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención presentan un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo una semivida aceptable, AUC (área bajo la curva) y valores pico, y carencia de fenómenos desfavorables tales como comienzo rápido insuficiente y retención tisular.

La actividad antiviral *in vitro* contra HCV de los compuestos de fórmula (I) se ensayó en un sistema de replicones celulares de HCV basado en Lohmann et al. (1999) Science 285: 110, 113, con las modificaciones posteriores descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, que se ejemplifica posteriormente en la sección de ejemplos. Este modelo, si bien no es un modelo completo de infección para HCV, está aceptado ampliamente como el modelo más robusto y eficiente de replicación autónoma del RNA de HCV disponible actualmente. Los compuestos que exhiben actividad anti-HCV en este modelo celular se consideran como candidatos para desarrollo posterior en el tratamiento de las infecciones de HCV en los mamíferos. Se apreciará que es importante distinguir

- entre compuestos que interfieren específicamente con las funciones del HCV y aquellos que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicones de HCV, y como consecuencia causan una disminución en el RNA de HCV o concentración de enzimas informadoras asociadas. Se conocen en el campo ensayos para la evaluación de la citotoxicidad celular basados por ejemplo en la actividad de enzimas mitocondriales utilizando tintes rédox fluorógenos tales como resazurina. Adicionalmente, existen contrafiltros celulares para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad de genes informadores asociados, tales como luciferasa de luciérnaga. Tipos de células apropiados pueden equiparse por transfección estable con un gen informador de luciferasa cuya expresión depende de un promotor génico constitutivamente activo, y dichas células pueden utilizarse como contrafiltro para eliminar los inhibidores no selectivos.
- Debido a sus propiedades antivirales, en particular sus propiedades anti-HCV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos que sufren una infección viral, particularmente una infección de HCV, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular flavivirus tales como HCV.
- Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden utilizarse por tanto como medicamentos. Dicho uso como medicamento comprende la administración sistémica a individuos infectados por virus o a individuos propensos a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, en particular la infección de HCV.
- La presente invención se refiere también al uso de los presentes compuestos o cualquier subgrupo de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, particularmente infección de HCV.
- Asimismo, la combinación de compuestos anti-HCV conocidos con anterioridad, tales como, por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y/o ribavirina, y un compuesto de fórmula (I) puede utilizarse como medicamento en una terapia de combinación. La expresión "terapia de combinación" se refiere a un producto que contiene obligadamente (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) opcionalmente otro compuesto anti-HCV, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones de HCV, en particular, en el tratamiento de infecciones con HCV.
- Los compuestos anti-HCV engloban agentes seleccionados de un inhibidor de la polimerasa de HCV, un inhibidor de la proteasa de HCV, un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV, y un agente inmunomodulador, un agente antiviral, y combinaciones de los mismos.
- Los inhibidores de la polimerasa de HCV incluyen, pero no se limitan a, NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, HCV-371, HCV-086, HCV-796 y R-1479.
- Los inhibidores de las proteasas de HCV (inhibidores NS2-NS3 e inhibidores NS3-NS4A) incluyen, pero no se limitan a, los compuestos del documento WO 02/18369 (véase, por ejemplo, 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 pueden utilizarse son los descritos en los documentos WO 98/17679, WO 00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO 99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO 2005/073216, WO 2005073195 (Medivir) y agentes estructuralmente similares.
- Inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del HCV, incluyendo helicasa NS3; inhibidores de metaloproteasas, inhibidores oligonucleotídicos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; siRNA's tales como SIRPLEX-140-N y similares; RNA de horquilla corta (shRNA) codificado por vector; DNAsimas; ribozimas específicas de HCV tales como heptazima, RPI.13919 y similares; inhibidores de entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de alfa glucosidasas tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002; y BIVN 401.
- Agentes inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a: compuestos de isoformas de interferón naturales y recombinantes, incluyendo α -interferón, β -interferón, γ -interferón, ω -interferón y similares, tales como Intron A®, Roferon-A®, Canferon-A300®, Advaferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta®, Feron® y similares; compuestos de interferón derivatizados con polietilenglicol (pegilados), tales como PEG interferón- α -2a (Pegasys®), PEG interferón- α -2b (PEG-Intron®), IFN- α -con1 pegilado y similares; formulaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón tales como el interferón albuferón α fusionado con albúmina y similares; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, tales como resiquimod y similares; interleuquinas; compuestos que mejoran el desarrollo de respuesta de las células T adyuvantes tipo 1, tales como SCV-07 y similares; agonistas de los receptores de tipo PEAJE tales como CpG-10101 (actilón), isatoribina y similares; timosina α -1; ANA-245; ANA-246; dihidrocloruro de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligén; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y similares; y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 y similares.

- En una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descritas aquí y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, la composición farmacéutica comprende además un agente adicional seleccionado de un inhibidor de la polimerasa de HCV, un inhibidor de la proteasa de HCV, un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV, un agente inmunomodulador, un agente antiviral, y combinaciones de los mismos.
- Las composiciones pueden formularse en formas adecuadas de dosificación farmacéutica tales como las formas de dosificación anteriormente descritas. Cada uno de los ingredientes activos pueden formularse por separado y las formulaciones pueden co-administrarse, o puede proporcionarse una formulación que contiene ambos, y en caso deseado, otros ingredientes activos.
- Como se utiliza aquí, debe entenderse que el término “composición” engloba un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.
- En una realización, las combinaciones proporcionadas aquí pueden formularse también como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia de HIV. En tal caso, el compuesto de fórmula general (I), o cualquier subgrupo del mismo, se formula en una composición farmacéutica que contiene otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y se formula por separado ritonavir en una composición farmacéutica que contiene otros excipientes farmacéuticamente aceptables. De forma conveniente, estas dos composiciones farmacéuticas separadas pueden formar parte de un kit para uso simultáneo, separado o secuencial.
- De este modo, los componentes individuales de la combinación de la presente invención pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el curso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o unitarias. Debe entenderse por tanto que la presente invención engloba la totalidad de dichos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo, y el término “administración” debe interpretarse de acuerdo con ello. En una realización preferida, las formas de dosificación separadas se administran aproximadamente al mismo tiempo.
- En una realización, la combinación de la presente invención contiene una cantidad de ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es suficiente para mejorar clínicamente la biodisponibilidad del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) con relación a la biodisponibilidad cuando dicho inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) se administra solo.
- En otra realización, la combinación de la presente invención contiene una cantidad de ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es suficiente para aumentar al menos una de las variables farmacocinéticas del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) seleccionada de $t_{1/2}$, C_{min} , C_{max} , C_{SS} , AUC a las 12 horas, o AUC a las 24 horas, con relación a dicha al menos una variable farmacocinética cuando el inhibidor de la proteasa de NS3/4a de HCV de fórmula (I) se administra solo.
- Una realización adicional se refiere a un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV que comprende administrar a un individuo que necesita dicha mejora una combinación como se define aquí, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cada componente de dicha combinación.
- En una realización adicional, la invención se refiere al uso de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un mejorador de al menos una de las variables farmacocinéticas de un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) seleccionada de $t_{1/2}$, C_{min} , C_{max} , C_{SS} , AUC a las 12 horas, o AUC a las 24 horas; con la condición de que dicho uso no se practica en el cuerpo humano o animal.
- El término “individual”, como se utiliza aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.
- La biodisponibilidad se define como la fracción de dosis administrada que alcanza la circulación sistémica. $t_{1/2}$ representa la semivida o el tiempo requerido para que la concentración en plasma descienda a mitad de su valor original. C_{SS} es la concentración en estado estacionario, es decir la concentración para la cual la tasa de aporte de fármaco es igual a la tasa de eliminación. C_{min} se define como la concentración más baja (mínima) medida durante el intervalo de dosificación. C_{max} representa la concentración más alta (máxima) medida durante el intervalo de dosificación. AUC se define como el área bajo la curva concentración en plasma-tiempo durante un periodo de tiempo definido.
- Las combinaciones de esta invención pueden administrarse a humanos en intervalos de dosificación específicos para cada componente comprendido en dichas combinaciones. Los componentes comprendidos en dichas combinaciones pueden administrarse juntos o por separado. Los inhibidores de la proteasa NS3/4a de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos, y ritonavir o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden tener niveles de dosificación del orden de 0,02 a 5,0 gramos por día.

5 Cuando el inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) y ritonavir se administran en combinación, la relación en peso de inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir está comprendida convenientemente en el intervalo de alrededor de 40:1 a alrededor de 1:15, o desde alrededor de 30:1 a alrededor de 1:15, o desde alrededor de 15:1 a alrededor de 1:15, típicamente desde alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10, y más típicamente desde alrededor de 8:1 a alrededor de 1:8. Son útiles también relaciones en peso de los inhibidores de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir que van desde alrededor de 6:1 a alrededor de 1:6, o desde alrededor de 4:1 a alrededor de 1:4, o desde alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3, o desde alrededor de 2:1 a alrededor de 1:2, o desde alrededor de 1,5:1 a alrededor de 1:1,5. En un aspecto, la cantidad en peso de los inhibidores de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) es igual o mayor que la de ritonavir, estando comprendida convenientemente la relación en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir en el intervalo que va desde alrededor de 1:1 a alrededor de 15:1, típicamente desde alrededor de 1:1 a alrededor de 10:1, y más típicamente desde alrededor de 1:1 a alrededor de 8:1. Son útiles también relaciones en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir que van desde alrededor de 1:1 a alrededor de 6:1, o desde alrededor de 1:1 a alrededor de 5:1, o desde alrededor de 1:1 a alrededor de 4:1, o desde alrededor de 3:2 a alrededor de 3:1, o desde alrededor de 1:1 a alrededor de 2:1, o desde alrededor de 1:1 a alrededor de 1,5:1.

15 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza aquí, significa aquella cantidad de compuesto o componente o agente farmacéutico activo que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que es deseada, considerando la presente invención, por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad que se está tratando. Puesto que la presente invención se refiere a combinaciones que comprenden dos o más agentes, la "cantidad terapéuticamente eficaz" es aquella cantidad de los agentes tomados juntos, de manera que el efecto combinado produce la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende (a) el compuesto de fórmula (I) y (b) ritonavir, sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de ritonavir que, cuando se administran juntos, producen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz.

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

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

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

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

En una realización de la presente descripción se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección de HCV o para inhibir la proteasa NS3 de HCV; y material de empaquetado que comprende una etiqueta que indica que la composición puede utilizarse para tratar infección por el virus de la hepatitis C; en donde la composición comprende un compuesto de la fórmula (I) o cualquier subgrupo de la misma, o la composición que se describe aquí.

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

Los compuestos y combinaciones de la presente invención pueden utilizarse en ensayos diana-analito de alta capacidad tales como los que miden la eficacia de dicha combinación en el tratamiento del HCV.

Ejemplos

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

Ejemplo 1

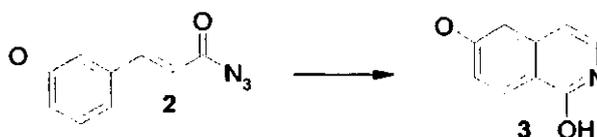
Síntesis de 1,3-dicloro-6-metoxiisquinolina (6)

Etapa A



Se añadió trietilamina (80,5 ml, 578 mmoles) a 0°C en nitrógeno a una suspensión de ácido 3-metoxicinámico 1 (49,90 g, 280 mmoles) en acetona (225 ml). Después de 10 min. a 0°C, se añadió gota a gota cloroformato de etilo (46,50 g, 429 mmoles), mientras la temperatura se mantuvo a 0°C. Después de 1 h a 0°C, se añadió lentamente una disolución de azida sódica (27,56 g, 424 mmoles) en agua (200 ml), y después la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT. Después de 16 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml), y la acetona se evaporó. El residuo se extrajo con tolueno para dar una disolución de 2, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa B



La disolución toluénica de la etapa anterior se añadió gota a gota a una disolución caliente de difenilmetano (340 ml) y tributilamina (150 ml) a 190°C. El tolueno se eliminó por destilación inmediatamente vía un Dean-stark. Después de que la adición se terminó, la temperatura de reacción se elevó hasta 210°C durante 2 h. Tras enfriar, el producto precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con heptano para dar 49,1 g (29%) del producto diana 3 como un polvo blanco: $m/z = 176$ (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃): 8,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,15$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,5 Hz 1H), 6,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 7,15$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Etapa C



El oxiclورو de fósforo (25 ml) se añadió lentamente a 3 (10,00 g, 57 mmoles), y esta mezcla se calentó a reflujo suave durante 3 h. Después de que la reacción se terminó, el oxiclورو de fósforo se evaporó. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (40 ml), y el pH se ajustó hasta 10 con una disolución de NaOH en agua (50% P/P). La mezcla se extrajo con CHCl₃, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó

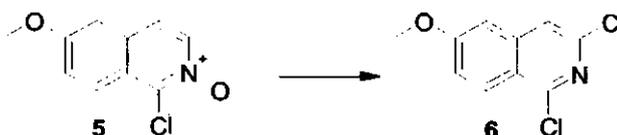
mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2), para dar 8,42 g (76%) del producto diana **4** como un sólido amarillo: $m/z = 194$ ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (CDCl_3): 8,21 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 8,18 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); 7,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H); 7,28 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H); 7,06 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Etapa D



- 5 Se añadió en pequeñas porciones a 0°C ácido metacloroperbenzoico (6,41 g, 28,6 mmoles) a una disolución de **4** (2,70 g, 13,9 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml). Después de 30 min. a 0°C , la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre NaOH 1N y CH_2Cl_2 , y se lavó sucesivamente con NaOH 1N y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se evaporó para proporcionar 1,89 g (64%) del producto diana **5** como un sólido naranja: $m/z = 209,9$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

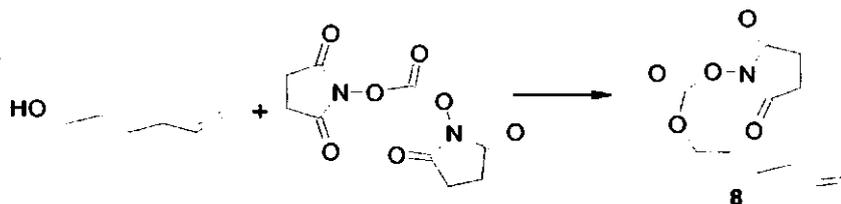
10 Etapa E



- 15 Una disolución de **5** (1,86 g, 8,86 mmoles) en oxiclورو de fósforo (18 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después, el oxiclورو de fósforo se evaporó a vacío. El residuo se vertió en agua enfiada con hielo (50 ml), y el pH se ajustó hasta 10 con NaOH al 50% P/P en agua. La mezcla se extrajo con CHCl_3 , y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2), para proporcionar 350 mg (17%) del producto diana **6** como un sólido amarillo: $m/z = 227,9$ ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (CDCl_3): 8,16 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

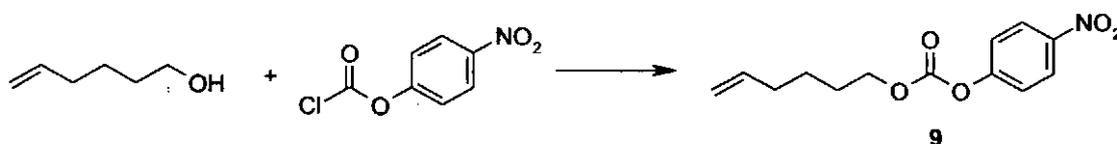
Síntesis de 4-bromo-1-hidroxi-6-metoxiisquinolina (**7**)

- 20 Se añadió N-bromosuccinimida (2,33 g, 14,3 mmoles) a una disolución de **3** (2,06 g, 11,8 mmoles) en DMF (40 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente toda la noche. Después, la DMF se evaporó, y se añadió CH_2Cl_2 al residuo. Esta suspensión se calentó a 45°C durante 15 min. El sólido blanco se separó por filtración y se lavó con éter isopropílico, para dar 2,07 g (69%) del producto diana **7**: $m/z = 253,7$ ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,52 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

25 Síntesis de carbonato de O-(hex-5-enil)-O-(succinimidilo) (**8**)

- 30 Una mezcla de hex-5-enol (5,00 g, 49,9 mmoles), carbonato de disuccinimidilo (13,08 g, 51,1 mmoles) y trietilamina (6,50 g, 64,2 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a RT toda la noche. Después de terminar, la mezcla de reacción se vertió en hielo, la capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se evaporó para proporcionar 10,25 g (85%) de **8** como un aceite incoloro. $m/z = 242$ ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (CDCl_3): 5,82-5,73 (m, 1H), 5,07-4,96 (m, 2H), 4,33 (t, $J = 6,3$ Hz, 6,6 Hz, 2H), 2,85 (s, 4H); 2,15-2,06 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H).

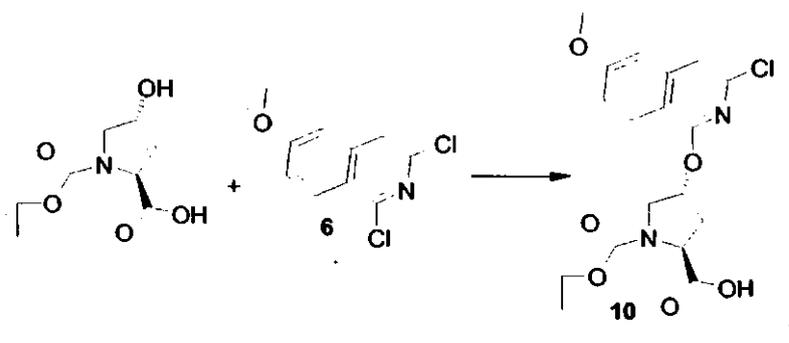
Síntesis de carbonato de O-(hex-5-enil)-O-(4-nitrofenilo) (9)



5 A una disolución agitada de hex-5-enol (0,50 g, 5,0 mmoles) en piridina (1,2 ml, 15 mmoles) y diclorometano (20 ml) a 0°C se añadió cloroformiato de 4-nitrofenol (1,1 g, 5,5 mmoles) en una porción. Después de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 10% (3 x 15 ml) e hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (3 x 15 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente AcOEt/hexanos, 10:90 hasta 15:85) dio 0,97 g (73%) del producto diana **9** como un aceite amarillo claro: RMN ¹H (CDCl₃ a 298 K) 8,28 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 5,81 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).

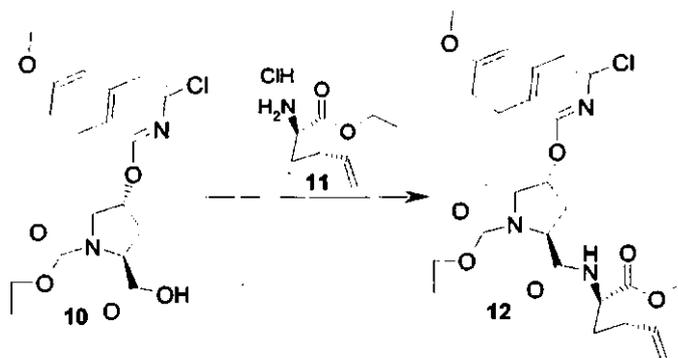
10 **Ejemplo 2:** Síntesis de ácido 17-(3-cloro-6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**16**)

Etapa A



15 A una disolución de Boc-hidroxirolina (760 mg, 3,29 mmoles) en DMSO (50 ml) se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,11 g, 9,87 mmoles). La disolución se agitó a la temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 h. Después, se añadió 1,3-dicloro-6-metoxiisquinolina **6** (750 mg, 3,29 mmoles). Después de 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se paralizó con agua enfriada con hielo, se acidificó hasta pH 4 con HCl diluido, se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se evaporó para dar 1,39 g (90 %) del producto diana **10** como un sólido: *m/z* = 242 (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃): 8,10 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,10 (dd, *J* = 9,3 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,80-5,67 (br s, 1H), 4,45 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); 3,80-3,90 (br s, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H); 1,5 (s, 9H).

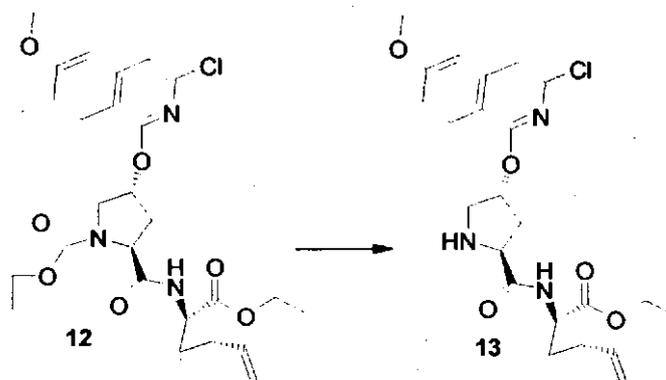
Etapa B



25 Una mezcla de **10** (1,25 g, 2,96 mmoles), hidrocloreto del éster etílico del ácido 1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico **11** (526 mg, 2,96 mmoles), HATU (1,12 g, 2,96 mmoles) y DIPEA (955 mg, 7,39 mmoles) en DMF (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso y agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), para proporcionar 1,5 g (90%) del producto deseado **12** como una espuma amarilla: *m/z* = 561

(M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃): 8,10 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (dd, *J* = 9,3 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,80-5,67 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,45-4,50 (br s, 1H), 4,1-4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,8-3,9 (br s, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,50-2,20 (m, 7H), 1,50 (s, 9H).

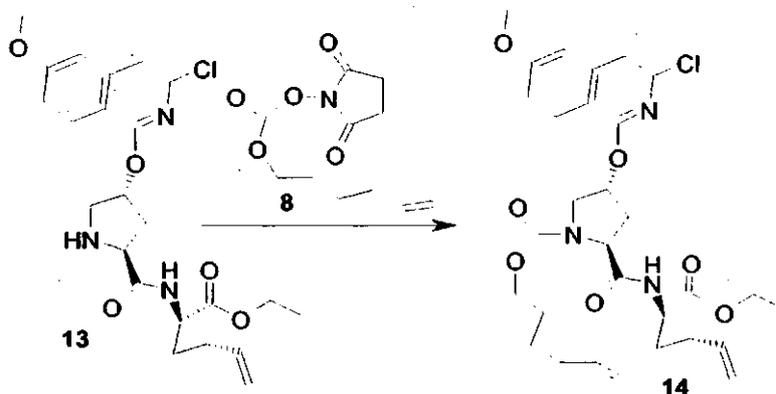
Etapa C



5

Una disolución de **12** (3,0 g, 5,36 mmoles) en TFA-DCM 1:2 (30 ml) se agitó a RT durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se co-evaporó con tolueno (3,0 ml) hasta sequedad, para dar el producto diana **13** (>95% puro mediante HPLC): *m/z* = 460 (M+H)⁺.

Etapa D



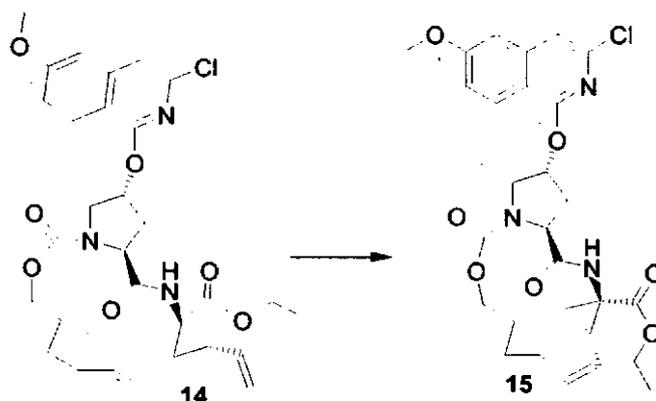
10

Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (2,7 g, 32 mmoles) a una disolución de **13** (1,5 g, 3,26 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml). Después, se añadieron trietilamina (681 μl, 4,89 mmoles) y compuesto **8** (1,08 g, 4,24 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a la temperatura ambiente, y después se filtró. La mezcla de reacción se repartió entre agua y CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5), para dar 1,73 g (90%) del producto diana **14**: *m/z* = 587 (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃): 8,10 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (dd, *J* = 9,3 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,81-5,62 (m, 2H), 5,56 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 1,3 Hz, 17,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 1,5 Hz, 10,4 Hz, 1H), 5,00-4,86 (m, 3H), 4,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,20-4,06 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,10 (dd, *J* = 8,6 Hz, 17,4 Hz, 1H), 1,98 (dd, *J* = 7,1 Hz, 14,4 Hz, 2H), 1,88 (dd, *J* = 5,6 Hz, 8,1 Hz, 1H); 1,57-1,46 (m, 3H); 1,35-1,18 (m, 5H).

15

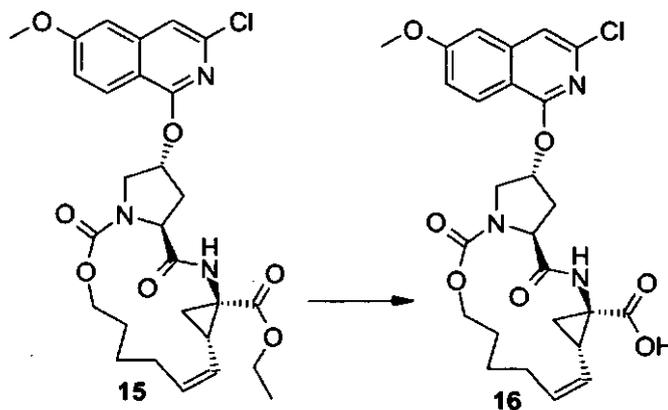
20

Etapa E



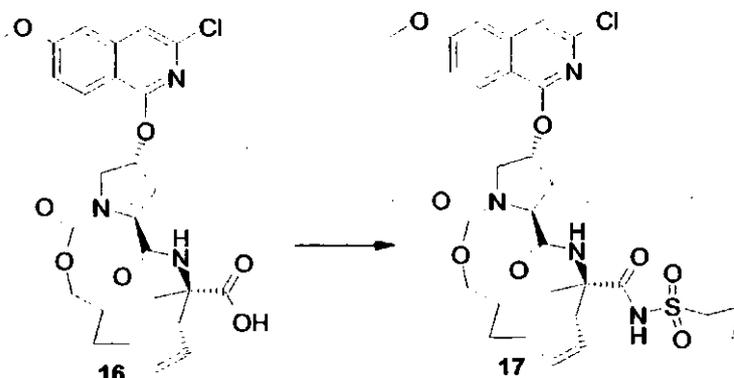
Se disolvió compuesto **14** (1,73 g, 2,95 mmoles) en dicloroetano seco desgasificado (1 l), y se burbujeó con nitrógeno. Después, se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs (1ª generación) (355 mg, 20% en moles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 20 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió por debajo de la temperatura ambiente, y se concentró mediante evaporación giratoria. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂/EtOAc, 90:10) para dar 530 mg (32%) del compuesto diana **15** como un sólido beige: $m/z = 559$ (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃): 8,10 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,1 (br s, 1H), 5,76-5,67 (m, 1H), 5,6-5,57 (bs, 1H), 5,45 (d t, $J = 1,0$ Hz, 10,0 Hz, 1H), 4,4 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,2 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,9 (s, 3H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,8-3,9 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,5-2,7 (m, 3H), 2,15-2,3 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 3H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,4-1,45 (m, 1H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa F



Se añadió hidróxido de litio (307 mg, 7,17 mmoles) en agua (3 ml) a una disolución de **15** (200 mg, 0,358 mmoles) en THF (10 ml) y metanol (2 ml). Después de 48 h a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 3 con una disolución 1N de HCl, se extrajo con AcOEt, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó. El sólido obtenido se trituró con éter para dar 160 mg (84%) del producto diana **16** como un sólido blanco $m/z = 530$ (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃): 8,10 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,39-7,30 (bs, 1H), 5,90-5,83 (bs, 1H), 5,71 (dd, $J = 8,0$ Hz, 17,9 Hz, 1H), 5,18 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 7,3$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,1 (s, 3H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,62 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,59-2,22 (m, 4H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,89 (dd, $J = 5,8$ Hz, $J = 8,6$ Hz, 1H), 1,70 (dd, $J = 6,1$ Hz, 9,8 Hz, 1H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,43-1,28 (m, 2H).

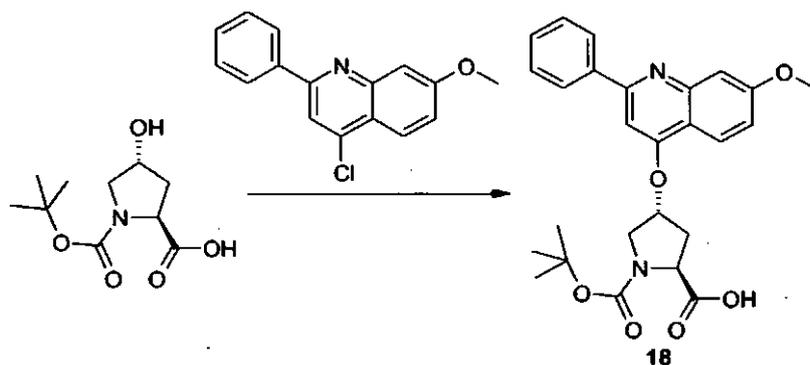
Ejemplo 3: Síntesis de N-[17-(3-cloro-6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**17**)



Una disolución de **16** (120 mg, 0,23 mmoles) y carbonildiimidazol (44 mg, 0,27 mmoles) en THF seco (25 ml) se puso a reflujo durante 3 h en nitrógeno. Opcionalmente, el derivado de azalactona, si se desea, se puede aislar. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron ciclopropilsulfonamida (33 mg, 0,27 mmoles) y DBU (52 mg, 0,34 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 h, después se enfrió a la temperatura ambiente, y se repartió entre agua y CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:05) para dar un sólido que, sucesivamente, se trituró en agua, se filtró, se secó, se trituró en éter, y se secó de nuevo a alto vacío para dar 23 mg (16%) del producto del título **17** como un polvo blanco: *m/z* = 530 (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃): 8,10 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,25 (dd, *J* = 9,3 Hz, 2,5 Hz, 1H); 7,39-7,30 (bs, 1H); 5,90-5,83 (bs, 1H); 5,71 (dd, *J* = 8,0 Hz, 17,9 Hz, 1H); 5,18 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 7,3 Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,1 (s, 3H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H); 2,59-2,22 (m, 4H); 2,01-1,90 (m, 1H), 1,89 (dd, *J* = 5,8 Hz, 8,6 Hz, 1H), 1,70 (dd, *J* = 6,1 Hz, 9,8 Hz, 1H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,75-0,76 (m, 7H).

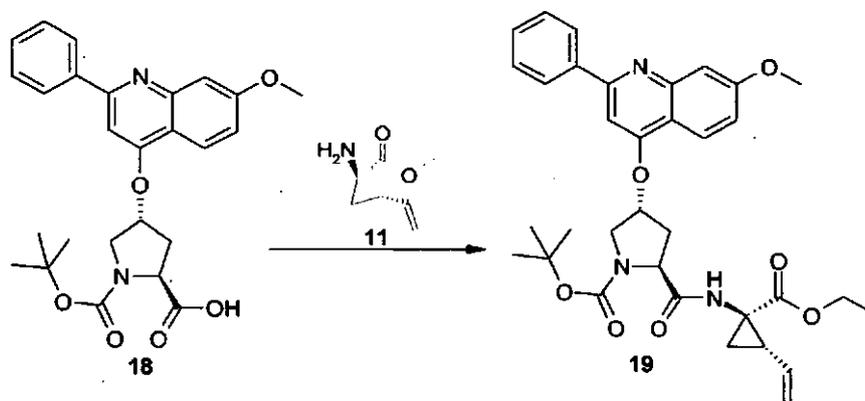
Ejemplo 4: Síntesis de ácido 17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**22**)

Etapa A



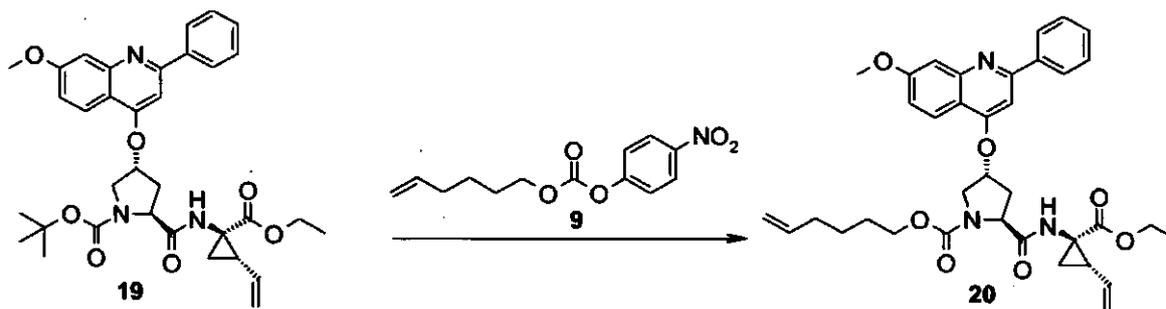
A una disolución agitada de N-Boc-hidroxiprolina (3,9 g, 16,9 mmoles) en DMSO (90 ml) se añadió *tert*-butóxido de potasio (4,5 g, 40,1 mmoles). Después de 1 h, se añadió 4-cloro-2-fenil-7-metoxiquinolona (4,5 g, 16,7 mmoles), y la disolución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (180 ml), se lavó con acetato de etilo (30 ml), y se neutralizó con HCl 1N. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar 4,65 g del producto diana **18**. *m/z* = 464,2 (M+H)⁺.

Etapa B



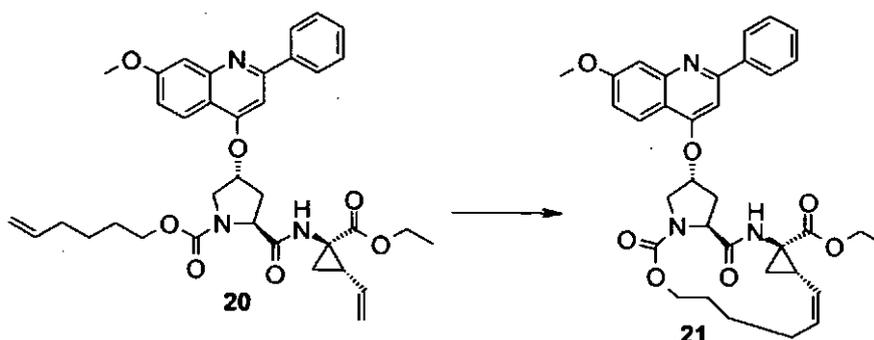
5 A una disolución de éster etílico del ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (**11**, 41 mg, 0,26 mmoles), **18** (11 mg, 0,22 mmoles), HATU (204 mg, 0,54 mmoles) en DMF (4 ml) se añadió DIPEA (187 μ l, 1,08 mmoles). Después de agitar a RT durante 1 h, se añadió diclorometano (4 ml). La disolución se lavó sucesivamente con NaHCO_3 acuoso (sat.) y con dos porciones de agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró, para dar el producto del título **19**: $m/z = 602,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa C



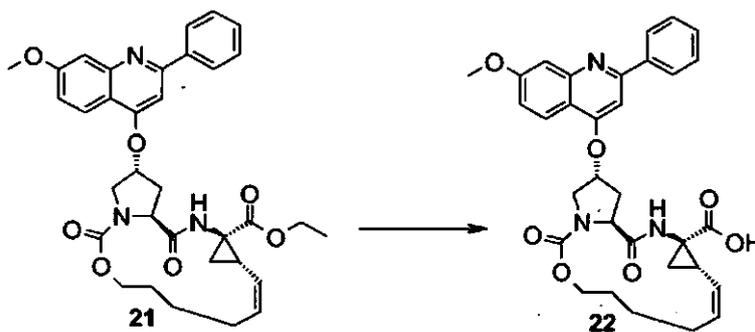
10 A una disolución de **19** (0,36 g, 0,60 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió a 0°C ácido trifluoroacético en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. y 40 min. adicionales a la temperatura ambiente, después se concentró, y se concentró en tolueno (3 x 15 ml) para dar una espuma blancuzca. A este residuo se añadió una disolución de **9** (0,175 g, 0,66 mmoles) en diclorometano (10 ml) seguido de diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,8 mmoles), y después se puso a refluxo durante 48 h. Después la mezcla de reacción se concentró, y se volvió a disolver en diclorometano (15 ml) y diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,8 mmoles), después se puso a refluxo durante
15 otras 48 h. La disolución marrón clara resultante se diluyó después con diclorometano (15 ml), se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado ac. (3 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se evaporó. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente AcOEt/hexanos 40:60 hasta 50:50) dio 240 mg (63%) del producto deseado **20** como un aceite incoloro: $m/z = 628$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa D



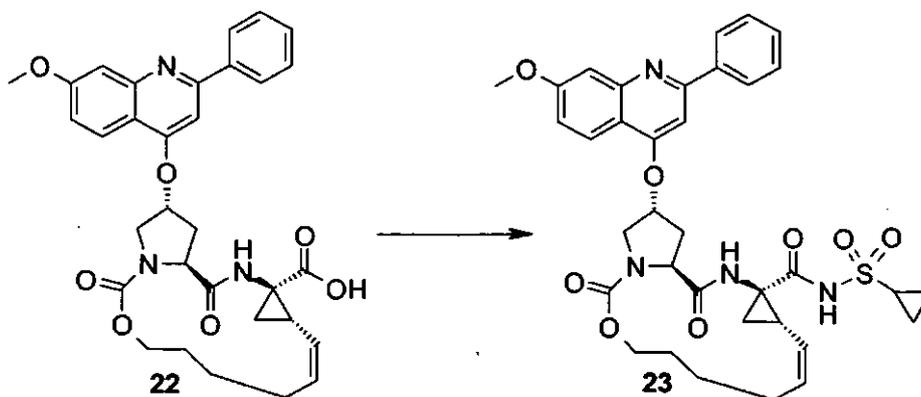
Una disolución del di-alqueno **20** (0,24 g, 0,38 mmoles) en dicloroetano (240 ml) se desgasificó sucesivamente 3 veces con nitrógeno seguido de una vez con argón, después se añadió Hoveyda-Grubbs de 1ª generación (0,016 g, 0,07 eq.), y la mezcla de reacción se desgasificó dos veces más con argón, y después se puso a reflujo en argón durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta por debajo de la temperatura ambiente, se añadió catalizador depurador (0,13 g), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después la mezcla se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente AcOEt/hexanos 40:60 hasta 50:50), para dar 150 mg (67%) del producto diana **21** como un sólido incoloro.

Etapa E



Se añadió a la temperatura ambiente hidróxido de litio 1M (3 ml) a una disolución del éster etílico **21** (0,15 g, 0,25 mmoles) en dioxano-metanol 1:1 (6 ml). Después de 2 h, se añadió metanol (1 ml) a la suspensión similar a gel, y la disolución resultante se agitó durante 24 h adicionales. Después la mezcla de reacción se acidificó usando ácido acético (0,5 ml), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt/MeOH, 92:8 + 0,5 % de AcOH) para dar 110 mg (76%) del compuesto diana **22** como un sólido incoloro: $m/z = 572$ (M+H)+.

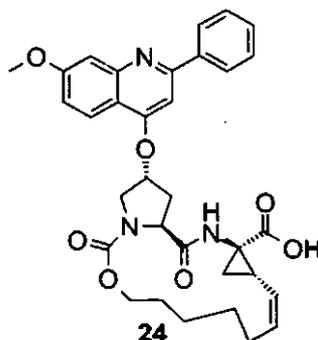
Ejemplo 5: Síntesis de *N*-[17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (**23**)



A una suspensión agitada del ácido **22** (0,041 g, 0,072 mmoles) en diclorometano-dimetilformamida 3:1 (1,2 ml) se añadió *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida x HCl (0,027 g, 0,143 mmoles), con lo que se obtuvo una disolución. La mezcla de reacción se agitó 10 min., después de lo cual se añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,009 g, 0,072 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó otros 40 min. a temperatura ambiente. Después, se añadió una disolución de la ciclopropilsulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 03/053349, (0,035 g, 0,287 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,043 ml, 0,287 mmoles), y el tubo se cerró herméticamente y después se puso en el microondas a 100°C durante 40 minutos. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml), ácido clorhídrico 1M ac. y salmuera. La capa orgánica se juntó con la capa orgánica de otro lote de partida a partir de 0,062 g, 0,108 mmoles del ácido tratado de forma similar como anteriormente. La disolución resultante se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró en sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente AcOEt:tolueno 50:50 hasta 100:0 + 0,5% de AcOH seguido de AcOEt/MeOH, 9:1). Las fracciones apropiadas se concentraron y se purificaron adicionalmente en HPLC preparativa (Columna: ACE 5 C8, 100 x 21,2 mm, ACE-122-1020) usando caudal = 15 ml/min., gradiente 55% de metanol/5% de acetonitrilo en acetato de amonio 10 mM ac. hasta 90% de metanol en 10 min. Las fracciones apropiadas se concentraron, se volvieron a disolver en metanol, se concentraron y se liofilizaron toda la noche para obtener un sólido blancuzco. Finalmente, este material se sometió a cromatografía en columna (AcOEt/tolueno, 1:1), para dar 39 mg (32%) del producto deseado **23** como un polvo blanco: $m/z = 675$ (M+H)+. RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): 6,4,

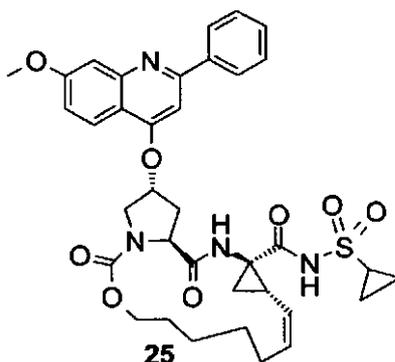
6,5, 22,8, 24,0, 25,3, 28,0, 31,3, 33,4, 37,4, 43,0, 53,8, 56,2, 58,2, 63,7, 76,1, 98,9, 108,3, 115,4, 118,8, 123,3, 126,0, 127,4, 128,0, 128,9, 129,3, 129,6, 130,3, 131,2, 139,8, 151,4, 154,5, 158,5, 160,5, 161,6, 169,9, 175,6.

Ejemplo 6: Síntesis de ácido 18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-14-oxatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (24)



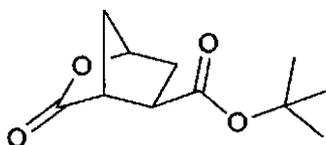
5 El compuesto **24** del título se sintetizó a partir del intermedio **19** y carbonato de *O*-(hept-6-enil)-*O*-(4-nitrofenilo), siguiendo el mismo procedimiento (etapas C-E) descrito para la síntesis de ácido 17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**22**): $m/z = 586$ (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 7:** Síntesis de *N*-[18-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-14-oxatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**25**)



El compuesto **25** del título se sintetizó a partir del compuesto **24** siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de *N*-[17-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**23**): $m/z = 689$ (M+H)⁺.

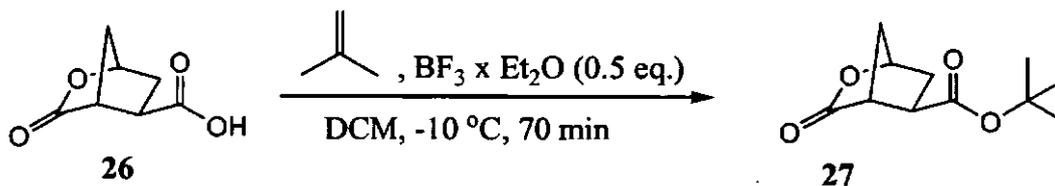
15 **Ejemplo 8:** Síntesis de éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (**27**).



20 Se añadió DMAP (14 mg, 0,115 mmoles) y Boc₂O (252 mg, 1,44 mmoles) a una disolución agitada de **26** (180 mg, 1,15 mmoles) en 2 ml de CH₂Cl₂ bajo una atmósfera de argón inerte a 0°C. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente tolueno/acetato de etilo 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1), que dio el compuesto del título (124 mg, 51%) como cristales blancos.

RMN ¹H (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); RMN ¹³C (75,5 MHz, CD₃OD) δ 27,1, 33,0, 37,7, 40,8, 46,1, 81,1, 81,6, 172,0, 177,7.

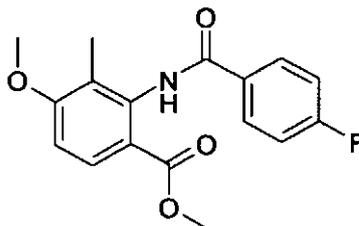
Método alternativo para la preparación del compuesto 27



El compuesto **26** se disolvió (13,9 g, 89 mmoles) en diclorometano (200 ml), y después se enfrió hasta aproximadamente -10°C en nitrógeno. Después se burbujeó isobutileno en la disolución hasta que el volumen total se hubo incrementado hasta aproximadamente 250 ml, lo que dio una "disolución turbia". Se añadió $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ (5,6 ml, 44,5 mmol, 0,5 eq.), y la mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente -10°C en nitrógeno. Después de 10 min., se obtuvo una disolución clara. La reacción se monitorizó mediante TLC (EtOAc-tolueno 3:2 se acidificado con unas pocas gotas de ácido acético y hexano-EtOAc 4:1, tiñéndolo con disolución de permanganato básica). A los 70 min. sólo quedaban trazas del compuesto **26**, y se añadió NaHCO_3 saturado ac. (200 ml) a la mezcla de reacción, que después se agitó vigorosamente durante 10 min. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 150 ml), después se secó con sulfito de sodio, se filtró y se concentró en un aceite que contiene pequeñas gotitas. Con la adición de hexano al residuo, el producto se trituró. La adición de más hexano, y el calentamiento hasta reflujo dio una disolución clara a partir de la cual el producto cristalizó. Los cristales se recogieron mediante filtración, y se lavaron con hexano (rt), después se secaron al aire durante 72 h dando agujas incoloras (12,45 g, 58,7 mmoles, 66% de la primera cosecha).

15 **Ejemplo 9:** Síntesis de una quinazolina como un bloque de construcción P2

Éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (**28**)



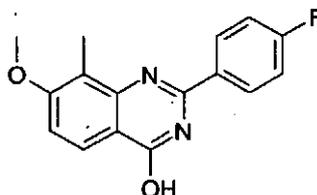
Se disolvió ácido 4-fluorobenzoico (700 mg, 5 mmoles) en diclorometano (20 ml) y piridina (2 ml). Se añadió éster metílico del ácido 2-amino-4-metoxi-3-metil-benzoico (878 mg, 4,5 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo durante 5 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó, y el residuo producido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se eluyó con éter-pentano 1:1, lo que dio el compuesto del título puro (870 mg, 61 %). MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 318.

Ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (**29**)



25 Se añadió LiOH (1M, 4 ml) a una disolución de éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (**28**) (870 mg, 2,7 mmoles), en tetrahidrofurano (15 ml), agua (7,5 ml) y metanol (7,5 ml). La mezcla se calentó hasta 50°C durante 4 h. Después se añadió agua (30 ml), y el volumen se redujo hasta la mitad. La acidificación con ácido acético seguida de filtración, dio el compuesto del título puro (830 mg, 100 %).

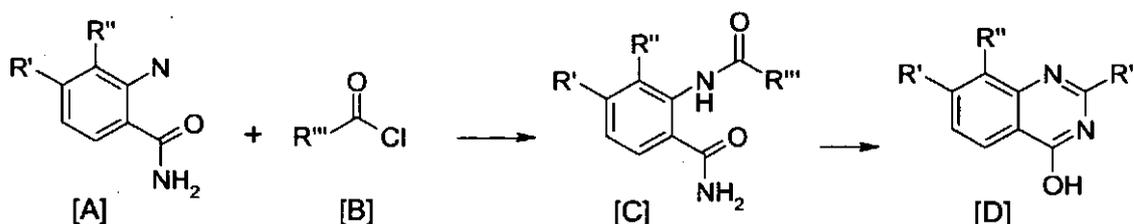
MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 304.

2-(4-Fluoro-fenil)-7-metoxi-8-metil-quinazolin-4-ol (**30**)

Se calentó ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-benzoico (**29**) (830 mg, 2,7 mmoles) hasta 150°C en formamida (20 ml) durante 4 h. El exceso de formamida se eliminó mediante destilación. Se añadió agua, y el producto precipitado se filtró para dar el compuesto del título puro (642 mg, 83%).

5 MS (M+H⁺) 285.

Ejemplo 10: Procedimiento general para la preparación de quinazolin-4-oles sustituidos



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

Cuando se usó el cloruro de ácido [B] hidrocloreto de cloruro de nicotinilo, después se usaron 2,5 eq. de piridina, y la mezcla se agitó durante 2-3 días a temperatura ambiente en vez de durante la noche.

15 La amida [C] formada (1 eq.) se añadió a una suspensión de carbonato de sodio (2,5 eq.) en una mezcla 1:1 agua y EtOH, y la mezcla se puso a reflujo durante dos horas. El EtOH se eliminó a presión reducida, se añadió una disolución de ácido cítrico al 5%, y la mezcla se dejó reposar toda la noche. El producto [D] se aisló mediante filtración, después se lavó con agua y éter dietílico, y se secó a vacío.

Ejemplo 11: 7-Metoxi-8-metil-2-piridin-3-il-quinazolin-4-ol (**31**)



20 Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 10, usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como el derivado de benzamida e hidrocloreto de cloruro de nicotinilo como el cloruro de ácido, lo que dio el compuesto del título (2,5 g, 92%), [M+H] = 268.

Ejemplo 12: 7-Metoxi-8-metil-2-piridin-4-il-quinazolin-4-ol (**32**)

Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 10, usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como el derivado de benzamida e hidrocloreto de cloruro de isonicotinoilo como el cloruro de ácido, lo que dio el compuesto del título (1,6 g, 60%), [M+H] = 268.

5 **Ejemplo 13:** 7-Metoxi-8-metil-2-quinazolin-4-ol (**33**)

Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 10, usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como el derivado de benzamida [A] y cloruro de ácido acético como el cloruro de ácido [B], lo que dio el compuesto del título (2,2 g, 100%).

10 RMN ¹H 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 14: 7-Metoxi-8-metil-2-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-ol (**34**)

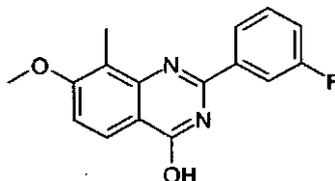
Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 10, usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como el derivado de benzamida [A] y cloruro de ácido 4-metoxibenzoico como el cloruro de ácido [B], lo que dio el compuesto del título (5,5 g, 92%).

15 RMN ¹H DMSO-D₆ δ 2,38 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,04 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 12,18 (s, 1H).

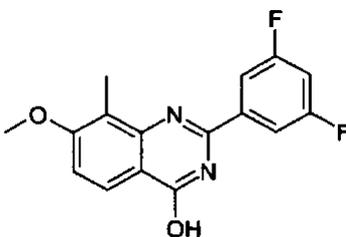
Ejemplo 15: 8-Metoxi-2-fenil-quinazolin-4-ol (**35**)

20 Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 10, usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como el derivado de benzamida [A] y cloruro de benzoilo como el cloruro de ácido [B], lo que dio el compuesto del título (2,0 g, 80%), [M+H] = 253.

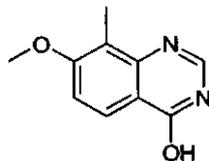
RMN ¹H DMSO-D₆ δ 3,97 (s, 3H), 7,39-7,72 (m, 6H), 8,19 (m, 2H), 12,48 (s, 1H).

Ejemplo 16: 2-(3-Fluoro-fenil)-7-metoxi-8-metil-quinazolin-4-ol (**36**)

Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 10, usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como el derivado de benzamida [A] y cloruro de 3-fluoro-benzoilo como el cloruro de ácido [B], lo que dio el compuesto del título (2,1 g, 73%), [M+H] = 271.

5 **Ejemplo 17:** 2-(3,5-Difluoro-fenil)-7-metoxi-8-metil-quinazolin-4-ol (**37**)

Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 10, usando 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzamida como el derivado de benzamida [A] y cloruro de 3,5-difluoro-benzoilo como el cloruro de ácido [B], lo que dio el compuesto del título (2,1 g, 85%), [M+H] = 303.

10 **Ejemplo 18:** 7-Metoxi-8-metil-quinazolin-4-ol (**38**)

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

Ejemplo 19: Actividad de los compuestos de fórmula (I)

15 Ensayo de replicones

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

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

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

5 procesador de imágenes de microplacas Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Las células replicón en los cultivos de control tienen alta expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de luciferasa se monitorizó en las células Huh-Luc, haciendo posible una curva dosis-respuesta para cada compuesto de ensayo. Después se calcularon los valores EC₅₀, valor que representa la cantidad del compuesto requerida para reducir al 50% el nivel de actividad de luciferasa detectado, o más específicamente, la capacidad del RNA del replicón de HCV enlazado genéticamente para replicarse.

Ensayo de inhibición

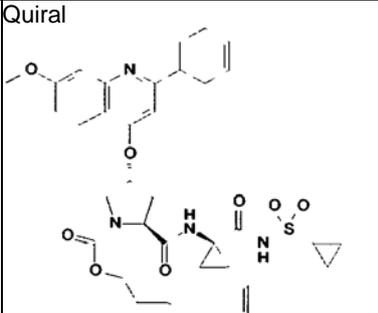
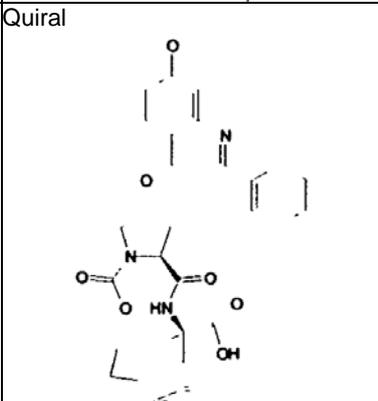
10 La finalidad de este ensayo *in vitro* era medir la inhibición de los complejos de proteasa NS3/4A de HCV por los compuestos de la presente invención. Este ensayo proporciona una indicación de la eficacia que podrían tener los compuestos de la presente invención en la inhibición de la actividad proteolítica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

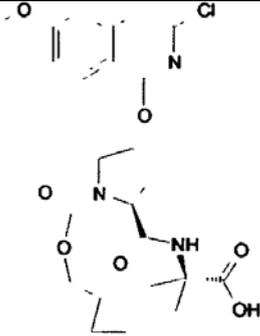
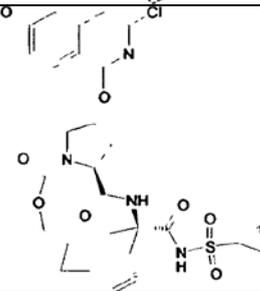
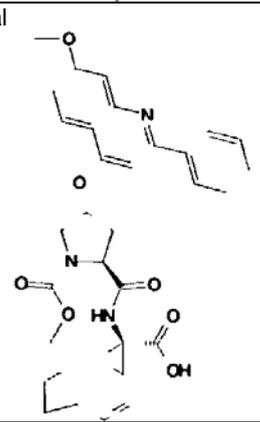
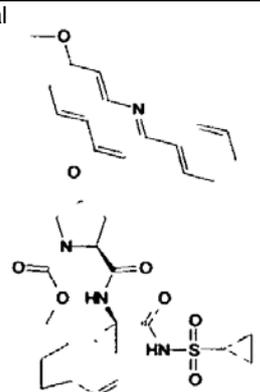
15 La inhibición de la enzima proteasa NS3 de longitud total de la hepatitis C se midió esencialmente como se describe en Poliakov, 2002 Prot. Expression & Purification 25, 363-371. De forma breve, la hidrólisis de un sustrato depsipéptido, Ac-DED(Edans) EEAbuψ[COO]ASK(DabcyI)-NH₂ (AnaSpec, San José, USA), 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]. La enzima (1 nM) se incubó en 50 mM de HEPES, pH 7,5, 10 mM de DTT, 40% de glicerol, 0,1% de n-octil-D-glucósido, con 25 μM de cofactor NS4A e inhibidor a 30°C durante 10 min, después de lo cual se inició la reacción por adición de 0,5 μM de sustrato. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, se trataron por ultrasonidos durante 30 s y se agitaron vigorosamente. Las disoluciones se guardaron a -20°C entre las medidas.

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

25 La Tabla 1 siguiente enumera compuestos que se prepararon de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos anteriores. Los compuestos se enumeran con los mismos números proporcionados en los Ejemplos 1-7. También se representan las actividades de los compuestos ensayados.

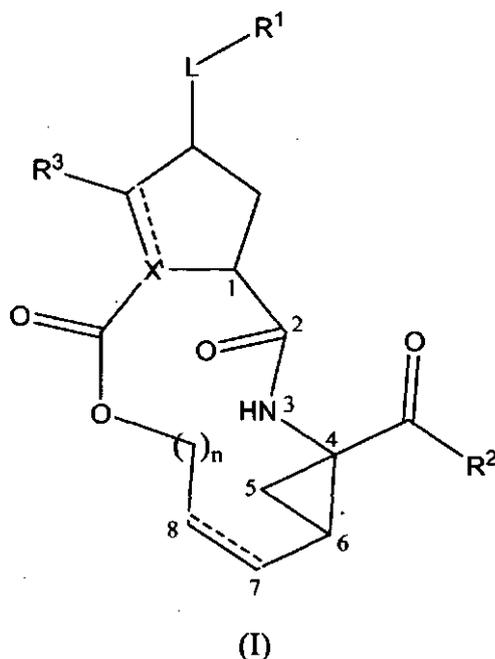
Tabla 1

Compuesto nº	Fórmulas estructural	EC ₅₀ Ensayo de replicón (mM)	K _i Ensayo enzimático (nM)
23	<p>Quiral</p> 	1,082	0,2
22	<p>Quiral</p> 	>10	1070

16		>10	1000
17		>10	43
24	<p>Quiral</p> 	>10	40
25	<p>Quiral</p> 	0,481	2,4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



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

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

10 **R¹** es arilo o un sistema de anillos heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado monocíclico de 5 ó 6 miembros, o bicíclico de 9 a 12 miembros, en donde dicho sistema de anillos contiene un nitrógeno, y opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde los miembros restantes del anillo son átomos de carbono; en donde dicho sistema de anillos puede estar sustituido opcionalmente en cualquier átomo de carbono o nitrógeno del anillo con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, Het, -C(=O)-NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)R⁶, -C(=O)OR^{5a}, y alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, Het, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)R⁶, -NR^{4a}C(=O)R⁶, -NR^{4a}SO_pR⁷, -SO_pR⁷, -SO_pNR^{4a}R^{4b}, -C(=O)OR⁵, o -NR^{4a}C(=O)OR^{5a}, y en donde los sustituyentes en cualquier átomo de carbono del anillo heterocíclico se pueden seleccionar también de -OR⁸, -SR⁸, halo, polihalo-alquilo de C₁₋₆, oxo, tio, ciano, nitro, azido, -NR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}C(=O)R⁶, -NR^{4a}SO_pR⁷, -SO_pR⁷, -SO_pNR^{4a}R^{4b}, -C(=O)OH, y -NR^{4a}C(=O)OR^{5a};

L es un enlace directo, -O-, -O-alcanoC₁₋₄-diilo-, -O-C(=O)-, -O-C(=O)-NR^{4a}- u -O-C(=O)-NR^{4a}alcanoC₁₋₄-diilo-;

20 **R²** representa hidrógeno, -OR⁵, -C(O)OR⁵, -C(=O)R⁶, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)NHR^{4c}, -NR^{4a}R^{4b}, -NHR^{4c}, -NR^{4a}SO_pNR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}SO_pR⁷, o B(OR⁵)₂;

R³ es hidrógeno, y cuando **X** es C o CH, **R³** también puede ser alquilo de C₁₋₆;

n es 3, 4, 5, ó 6;

p es 1 ó 2;

25 cada **R^{4a}** y **R^{4b}** son, independientemente, hidrógeno, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, Het, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo, alcoxi de C₁₋₄, ciano, polihalo-alcoxi de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, o con Het; o **R^{4a}** y **R^{4b}** tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilC₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilC₁₋₆-carbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales alquilo de C₁₋₆;

30 **R^{4c}** es cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, Het, -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -O-arilo, -O-Het, alquilo de C₁₋₆, o alcoxi de C₁₋₆;

en donde cada alquilo de C₁₋₆, o alcoxi de C₁₋₆ pueden estar, cada uno, opcionalmente sustituidos con -C(=O)OR⁵, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, o Het;

R⁵ es hidrógeno; alqueno de C₂₋₆; Het; cicloalquilo de C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆; o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C₃₋₇, arilo o Het;

5 **R^{5a}** es alqueno de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, Het, o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C₃₋₇, arilo o Het;

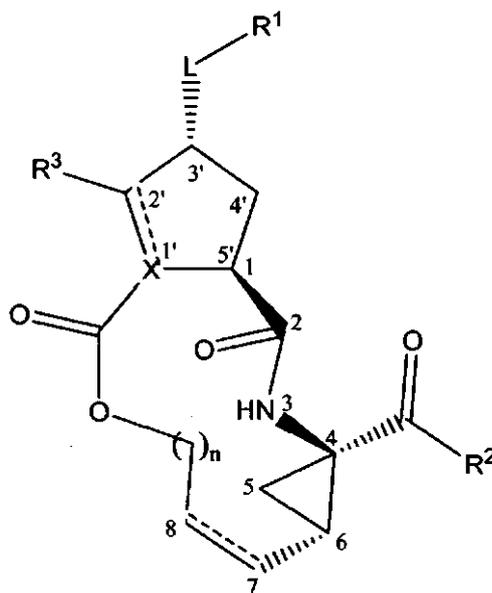
R⁶ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, o arilo;

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

10 **arilo** como un grupo o parte de un grupo, es fenilo, naftilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, cada de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, polihalo-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, carboxilo, alquilo de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilo de C₁₋₆-amino, aminocarbonilo, mono- o dialquilo de C₁₋₆-aminocarbonilo, azido, mercapto, cicloalquilo de C₃₋₇, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilo de C₁₋₆-carbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales alquilo de C₁₋₆; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno, independientemente, de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo, amino, mono- o dialquilo de C₁₋₆-amino;

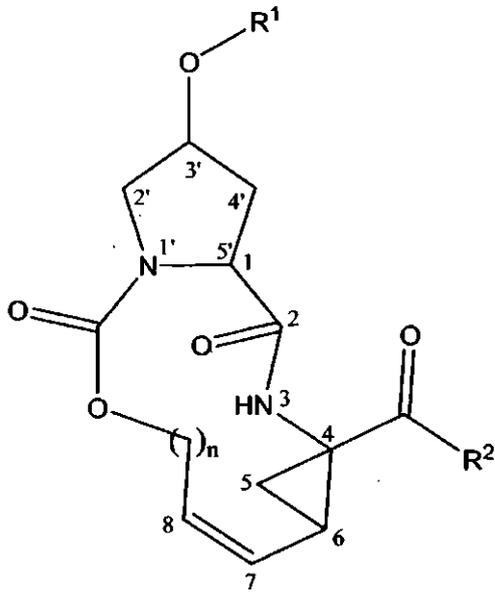
20 **Het** como grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno, independientemente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico condensado opcionalmente con un anillo de benceno, y en donde el grupo Het como un todo puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno, independientemente, del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, polihalo-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, carboxilo, alquilo de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilo de C₁₋₆-amino, aminocarbonilo, mono- o dialquilo de C₁₋₆-aminocarbonilo, cicloalquilo de C₃₋₇, fenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilC₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilC₁₋₆-carbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales alquilo de C₁₋₆; y los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, y pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno, independientemente, de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo, amino, mono- o dialquilo de C₁₋₆-amino.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-b):

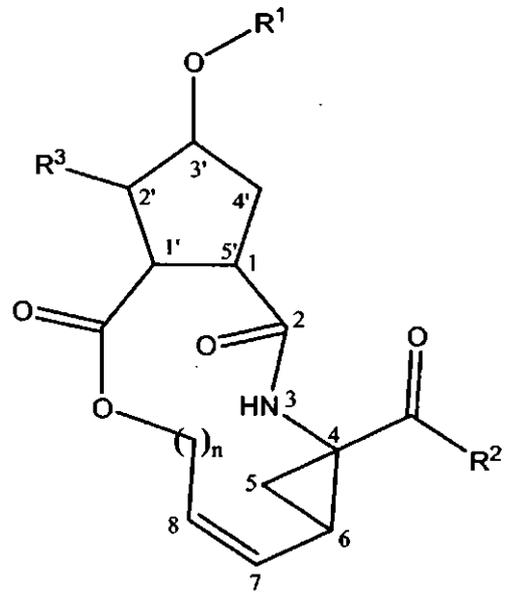


(I-b)

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el compuesto tiene la fórmula (Ic) o (Id):



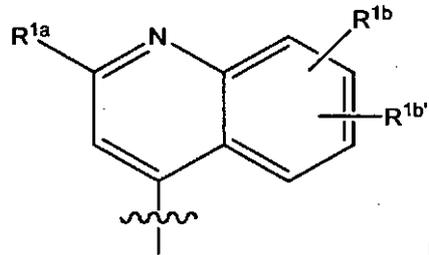
(I-c)



(I-d)

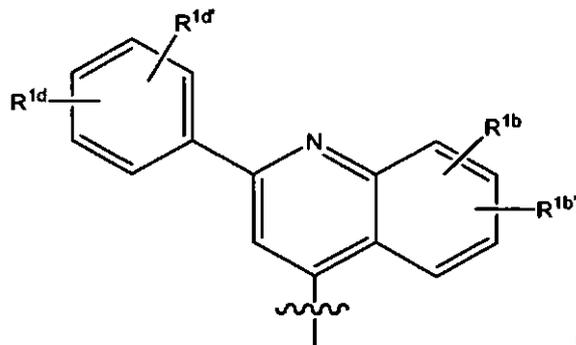
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que L es -O-, -O-CO-, o un enlace directo.

5. Un compuesto según las reivindicaciones 3 ó 4, en el que L es -O-, y R¹ es un radical (d-1) de fórmula



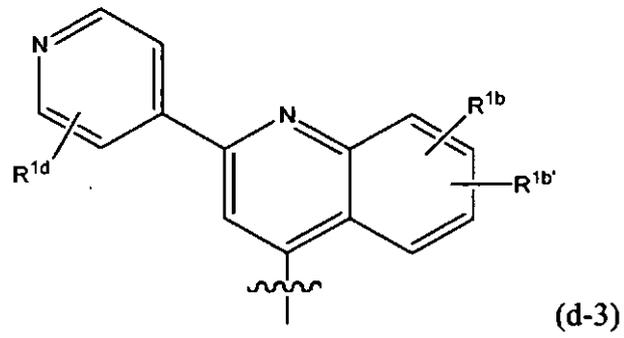
(d-1)

un radical (d-2) de fórmula

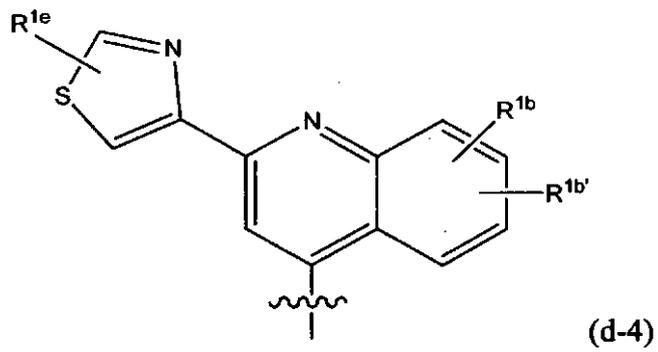


(d-2)

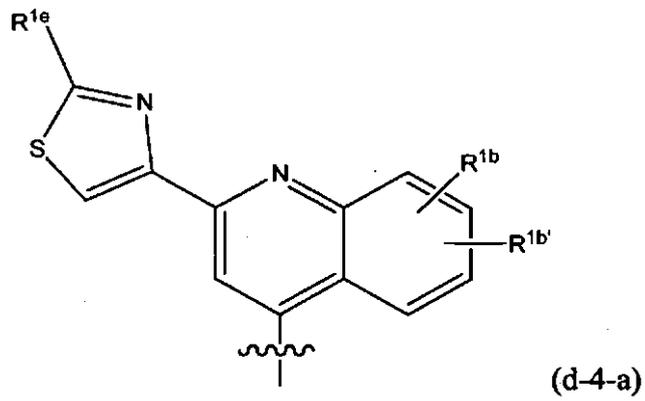
un radical (d-3) de fórmula



un radical (d-4) de fórmula

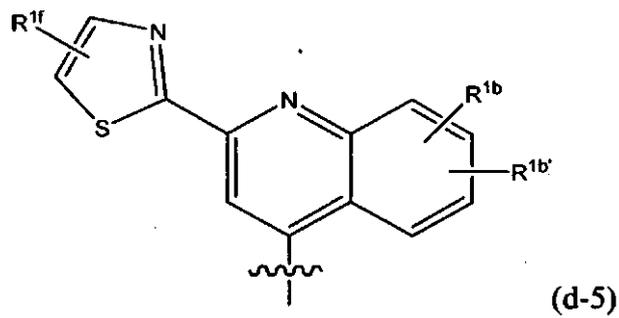


o, en particular, un radical (d-4-a) de fórmula



5

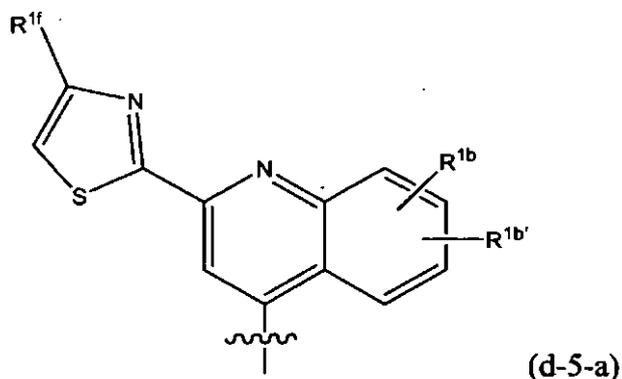
un radical (d-5) de fórmula



en 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} son, independientemente, cualquiera de los sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes en los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos de R^1 , como se especifican en la reivindicación 1.

- 5 6. Un compuesto según la reivindicación 3 ó 4, en donde L es -O-, y R^1 es un radical de fórmula



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

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

- 10 (f) R^2 es $-NHR^{4c}$, donde R^{4c} es alquilo de C_{1-6} , arilo, Het, alcoxi de C_{1-6} , -O-arilo, u -O-Het; o
- (g) R^2 es $-OR^5$, donde R^5 es metilo, etilo, *terc*-butilo, o hidrógeno; o
- (h) R^2 es $-NHS(=O)^2R^7$, donde R^7 es metilo, ciclopropilo, metilciclopropilo, o fenilo; o
- (i) R^2 es $-C(=O)OR^5$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^{4a}R^{4b}$, o $-C(=O)NHR^{4c}$, en donde R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , o R^6 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, y donde R^{4c} es ciclopropilo; o
- 15 (j) R^2 es $-NHS(=O)^2NR^{4a}R^{4b}$, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada independientemente, hidrógeno, cicloalquilo de C_{3-7} o alquilo de C_{1-6} .

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde n es 4 ó 5.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde X es N.

- 20 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde X es CH, y el enlace entre X y el átomo de carbono que lleva R^3 es un enlace simple.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^3 es hidrógeno.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 distinto de un N-óxido o sal.

13. Una combinación que comprende

- 25 (a) un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- (b) ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo, y, como ingrediente activo, una cantidad eficaz como antiviral de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una combinación según la reivindicación 13.

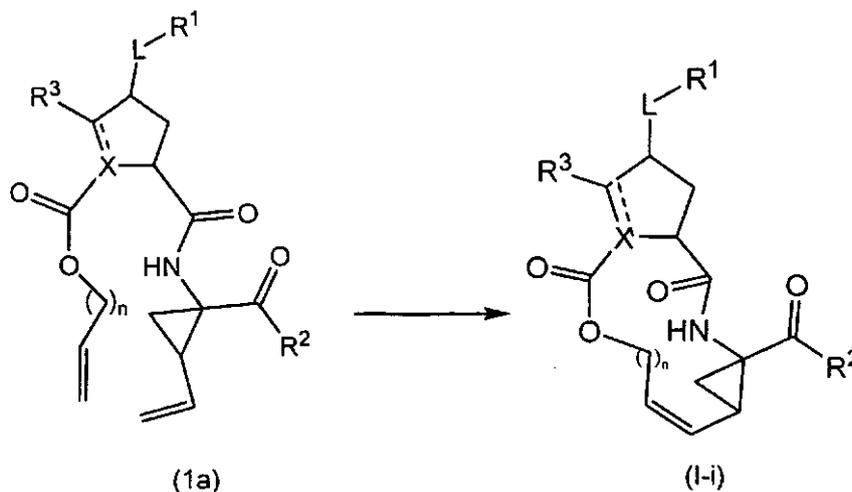
- 30 15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una combinación según la reivindicación 13, para uso como un medicamento.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una combinación según la reivindicación 13, para uso como un inhibidor del HCV.

17. Un proceso para preparar un compuesto según con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde dicho

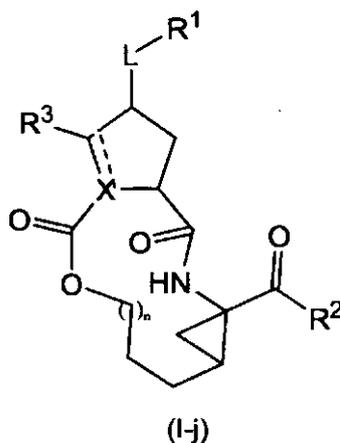
proceso comprende:

(a) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde el enlace entre C₇ y C₈ es un enlace doble, que es un compuesto de fórmula (I-i), por formación de un enlace doble entre C₇ y C₈, en particular vía una reacción de metátesis de olefinas, con ciclación concomitante para dar el macrociclo como se resume en el esquema de reacción siguiente:



5

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



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

- 10 (c) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde R² representa -NR^{5a}R^{5b}, -NHR^{5c}, -NHSO_pNR^{5a}R^{5b}, -NR^{5a}SO_pR⁸, representándose estos grupos colectivamente por -NR^{2-a}R^{2-b}, estando dicho compuesto representado por la fórmula (I-d-1), por formación de un enlace amida entre un intermedio (III) y una amina H-NR^{2-a}R^{2-b} (IV-a), o preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde R² representa -OR⁶, es decir un compuesto (I-d-2), por formación de un enlace éster entre un intermedio (III) y un alcohol (IV-b) como se resume en el esquema siguiente en el cual G representa un grupo:
- 15

y donde Y en (4b) representa hidroxilo o un grupo saliente; en el que la reacción es, en particular una reacción de arilación en O, donde Y representa un grupo saliente, o una reacción de Mitsunobu, donde Y es hidroxilo;

5 (f) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde L es un grupo uretano (L es $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{5a}-$) haciendo reaccionar un intermedio (4a) con una amina (4c) o (4d) en presencia de un agente de introducción de carbonilo, comprendiendo el último, en particular, fosgeno o un derivado de fosgeno;

(g) preparar compuestos de fórmula (I) en donde L es $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ haciendo reaccionar un alcohol (4a) con un ácido (4e) o un derivado activo de los mismos, tal como un agente acilante correspondiente, en particular un anhídrido de ácido o un haluro de ácido;

10 (h) preparar compuestos de fórmula (I) en donde L es $-\text{O}-\text{alcanoC}_{1-4}\text{-diilo-}$ mediante una reacción de formación de éter entre (4a) y (4f);

(i) convertir compuestos de fórmula (I) unos en otros mediante reacción de transformación de un grupo funcional; o

(j) preparar una forma de sal haciendo reaccionar la forma libre de un compuesto de fórmula (I) con un ácido o una base.