

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 590**

51 Int. Cl.:

C07D 245/04 (2006.01)
C07D 255/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2008 E 08708828 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2111396**

54 Título: **Fenilcarbamatos macrocíclicos inhibidores del VHC**

30 Prioridad:

08.02.2007 EP 07102006
08.02.2007 EP 07102007
08.02.2007 EP 07102008

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2013

73 Titular/es:

JANSSEN R&D IRELAND (50.0%)
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, County Cork, IE y
MEDIVIR AB (50.0%)

72 Inventor/es:

RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;
ANTONOV, DMITRY;
AYESA ALVAREZ, SUSANA;
BELFRAGE, ANNA KARIN GERTRUD LINNEA;
JÖNSSON, CARL ERIK DANIEL;
MC GOWAN, DAVID CRAIG;
NILSSON, KARL MAGNUS;
ROSENQUIST, ÅSA ANNICA KRISTINA y
SAMUELSSON, BENGT BERTIL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 432 590 T3

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

DESCRIPCIÓN

Fenilcarbamatos macrocíclicos inhibidores del VHC

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibitoria de la serina proteasa NS3 del VHC. Se refiere además a composiciones que comprenden estos compuestos como principios activos, así como a procesos para la preparación de estos compuestos y estas composiciones.

10

Antecedentes de la invención

El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedad hepática crónica en todo el mundo, y se ha convertido en un foco de investigación médica importante. El VHC es un miembro de la familia de virus *Flaviviridae* del género *hepacivirus*, y está estrechamente relacionado con el género *flavivirus*, que incluye una serie de virus implicados en enfermedades humanas, tales como el virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla, y con la familia de *pestivirus* animales, que incluye el virus de la diarrea viral bovina (VDVB). El genoma del VHC comprende regiones no traducidas tanto 3' como 5' que adoptan estructuras secundarias de ARN, y un marco de lectura abierto central que codifica una única poliproteína. La poliproteína codifica diez productos génicos, que se generan a partir de la poliproteína precursora de una serie organizada de escisiones endoproteolíticas co- y post-traduccionales mediadas por proteasas tanto huésped como virales. Las proteínas estructurales virales incluyen la proteína de la nucleocápside central, y dos glucoproteínas de la envoltura E1 y E2. Las proteínas no estructurales (NS) codifican algunas funciones enzimáticas virales esenciales (helicasa, polimerasa, proteasa), así como proteínas de función desconocida. La replicación del genoma viral está mediada por una ARN polimerasa dependiente del ARN, codificada por la proteína no estructural 5b (NS5B). Además de la polimerasa, las funciones helicasa viral y proteasa, ambas codificadas en la proteína bifuncional NS3, han demostrado ser esenciales para la replicación del ARN del VHC. Además de la serina proteasa NS3, el VHC también codifica una metaloproteína en la región NS2.

15

20

25

30

Tras la infección aguda inicial, una mayoría de individuos infectados desarrollan hepatitis crónica debido a que el VHC se replica preferentemente en los hepatocitos, pero no es directamente citopático. En particular, la falta de una respuesta energética de los linfocitos T y la alta propensión del virus a mutar parecen favorecer una alta tasa de infección crónica. La hepatitis crónica puede progresar a fibrosis hepática, conduciendo a cirrosis, enfermedad hepática en fase terminal, y HCC (carcinoma hepatocelular), por lo que es la causa principal de los trasplantes de hígado.

35

Existen 6 genotipos principales del VHC y más de 50 subtipos, que están distribuidos geográficamente de manera diferente. El VHC de tipo 1 es el genotipo predominante en Europa y EE.UU. La extensa heterogeneidad genética del VHC tiene importantes implicaciones diagnósticas y clínicas, que quizás expliquen las dificultades surgidas en el desarrollo de vacunas y la falta de respuesta a la terapia actual.

40

La transmisión del VHC puede ocurrir mediante el contacto con sangre contaminada o productos sanguíneos contaminados, por ejemplo, tras una transfusión de sangre o el uso de drogas por vía intravenosa. La introducción de las pruebas de diagnóstico usadas en el análisis de la sangre ha conducido a una tendencia decreciente en la incidencia del VHC tras una transfusión. Sin embargo, dada la lenta progresión de la enfermedad hepática en fase terminal, las infecciones existentes seguirán presentando una seria carga médica y económica durante décadas.

45

Las terapias actuales contra el VHC se basan en el interferón-alfa (IF- α) (pegilado) en combinación con la ribavirina. Esta terapia de combinación produce una respuesta virológica sostenida en más del 40 % de los pacientes infectados por los virus del genotipo 1 y en aproximadamente el 80 % de los infectados por los genotipos 2 y 3. Además de la eficacia limitada sobre el VHC de tipo 1, esta terapia de combinación tiene efectos secundarios importantes y es mal tolerada por muchos pacientes. Los principales efectos secundarios incluyen síntomas similares a la gripe, alteraciones hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. Por consiguiente, se necesitan tratamientos más eficaces, cómodos y mejor tolerados.

50

Se ha divulgado una serie de inhibidores de la proteasa del VHC similares en la bibliografía académica y de patentes. La administración sostenida de inhibidores de la proteasa del VHC normalmente conduce a la selección de mutantes del VHC resistentes, denominados mutantes resistentes a fármacos. Estos tienen mutaciones características en el genoma de la proteasa del VHC, en particular, D168V, D168Y y/o A165S. Por consiguiente, se necesitan fármacos adicionales con patrones de resistencia diferentes para proporcionar a los pacientes que lo necesitan opciones de tratamiento. Tales fármacos pueden encontrar uso en la terapia de combinación, que se espera que se convierta en la norma en el futuro, incluso como tratamiento de primera línea.

60

La experiencia con los fármacos contra el VIH, en particular, con los inhibidores de la proteasa del VIH, ha enseñado que la farmacocinética subóptima y las pautas de dosificación complejas provocan rápidamente incumplimientos involuntarios. Esto a su vez significa que la concentración valle de 24 horas (concentración mínima en plasma) para los respectivos fármacos en un régimen de VIH frecuentemente cae por debajo del umbral de CI_{90} o DE_{90} durante

65

largas partes del día. Se considera que un nivel valle de 24 horas de al menos la CI_{50} , y de manera más realista, la CI_{90} o DE_{90} , es esencial para ralentizar el desarrollo de mutantes de resistencia a fármacos. El logro de la farmacocinética y el metabolismo de fármacos necesarios para permitir dichos niveles valle proporcionan un gran reto para el diseño de fármacos. Los inhibidores de la proteasa del VHC conocidos, con múltiples enlaces peptídicos, plantean obstáculos farmacocinéticos adicionales a las pautas de dosificación eficaces.

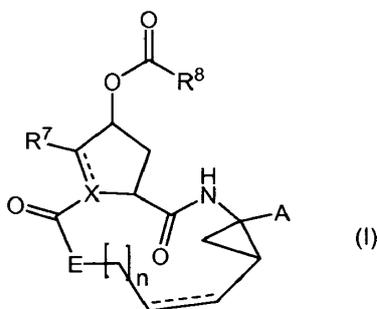
El documento WO 2006/020276 divulga fenilcarbamatos macrocíclicos para su uso como inhibidores del VHC.

Se necesitan inhibidores del VHC que puedan superar las desventajas de la terapia actual contra el VHC tales como efectos secundarios, eficacia limitada, la aparición de resistencia e incumplimientos.

La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación del VHC que presentan al menos una propiedad mejorada en vista de los compuestos de la técnica anterior. En particular, los inhibidores de la presente invención son superiores en una o más de las siguientes propiedades farmacológicas relacionadas, es decir, potencia, disminución de la citotoxicidad, farmacocinética mejorada, perfil de resistencia mejorado, dosis aceptable y carga de comprimidos.

Breve descripción de la invención

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



incluyendo los estereoisómeros de los mismos, en la que:

A es $-C(=O)OR^1$, $-C(=O)-NH-SO_2-R^2$, $-C(=O)C(=O)NR^{3a}R^{3b}$, $-C(=O)-NH-SO_2-NR^{3a}R^{3b}$, $-C(=O)NH-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$ o $-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$, en los que:

R¹ es hidrógeno; arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het;

R² es arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno de manera independiente hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het; arilo; alqueno C₂₋₆; Het; cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo Het¹; y R^{3a} también puede ser alcoxi C₁₋₆;

R^{4a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇ o arilo;

R^{4b} es R^{4a}, OR^{4b} o NHR^{4b};

R^{4b} es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇ o con arilo;

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

E es NR⁵ o cuando X es N, entonces E es NR⁵ o CR^{6a}R^{6b};

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

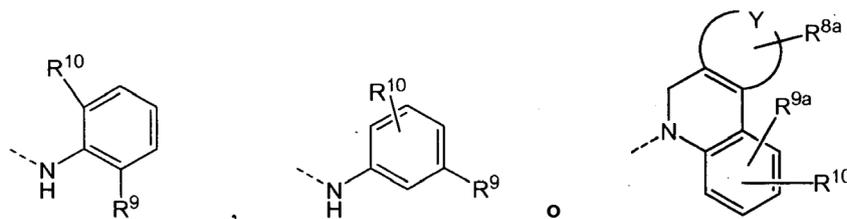
R^{6a} y R^{6b} son de manera independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₇;

n es 3, 4, 5 o 6;

cada línea discontinua ----- representa de manera independiente un doble enlace opcional;

R⁷ es hidrógeno o, cuando X es C o CH, R⁷ también puede ser alquilo C₁₋₆;

R⁸ es un radical de fórmula:



cada R^{8a} y R^{9a} es de manera independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆;

5 cada R⁹ es de manera independiente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo o halo; cicloalquilo C₃₋₇; alquenilo C₂₋₆; alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; Het-O-; hidroxilo; ciano; polihaloalquilo C₁₋₆; mono- o di-alquilamino C₁₋₆;

10 cada R¹⁰ es de manera independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆;

15 cada arilo es de manera independiente fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆, azido, mercapto, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y Het¹;

20 cada Het es de manera independiente un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados cada uno de manera independiente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno de manera independiente de entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, Het¹;

25 cada Het¹ es de manera independiente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquilo C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilcarbonil C₁₋₆-piperazinilo y morfolinilo, y en el que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆;

o los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se* y a los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos para su uso como un medicamento. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente para la administración a un sujeto que padece una infección por el VHC. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos anteriormente mencionados con otros agentes contra el VHC.

35 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la replicación del VHC; o la invención se refiere a un método de inhibición de la replicación del VHC en un animal de sangre caliente, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

40 Descripción detallada de la invención

45 Como se usan anteriormente y de aquí en adelante, se aplican las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

50 Como se usa en la presente memoria, "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo 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 C₁₋₆" engloba radicales alquilo C₁₋₄ y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 o 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 los alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₄ es de interés.

55 La expresión "alquenilo C₂₋₆" como un grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono 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 los alquenilo C₂₋₆, el alquenilo C₂₋₄ es de interés.

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

"Alcoxi C₁₋₆" significa alquiloxi C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₆ es como se define anteriormente y está unido a un átomo de oxígeno, es decir, -O-alquilo C₁₋₆. Son de interés entre los alcoxi C₁₋₆ el metoxi, etoxi y propoxi.

5

El término "halo" es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo, en particular, flúor o cloro.

La expresión "polihaloalquilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo, en polihaloalcoxi C₁₋₆, se define como alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o varios halógenos, en particular, alquilo C₁₋₆ sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más átomos de halógeno tales como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere el trifluorometilo. También se incluyen los grupos perfluoroalquilo C₁₋₆, que son grupos alquilo C₁₋₆ en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor, por ejemplo, pentafluoroetilo. En caso de que, en de la definición de polihaloalquilo C₁₋₆, haya unido más de un átomo de halógeno a un grupo alquilo, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

10

15

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

20

El radical Het es un heterociclo como se especifica en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones. Los ejemplos de Het comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 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, triazinilo y similares. Son de interés entre los radicales Het aquéllos que son no saturados, en particular, aquellos que tienen un carácter aromático. Son de mayor interés aquellos radicales Het que tienen uno o dos nitrógenos.

25

Cada uno de los radicales Het mencionados en el presente y siguiente párrafo puede estar opcionalmente sustituido con el número y la 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 mencionados en el presente y siguiente párrafo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes hidroxilo. Tales anillos sustituidos con hidroxilo se pueden producir en sus formas tautoméricas que portan grupos ceto. Por ejemplo, un resto 3-hidroxipiridazina puede producirse en su forma tautomérica 2*H*-piridazin-3-ona. Cuando Het es piperazinilo, está sustituido preferentemente en su posición 4 con un sustituyente unido al nitrógeno de 4 con un átomo de carbono, por ejemplo, 4-alquilo C₁₋₆, 4-polihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇.

30

35

Los radicales Het interesantes comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 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 de benceno 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.

40

45

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

50

Cabe señalar que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden estar en cualquier parte de dicho resto, siempre que sea químicamente estable.

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

55

Cuando se produce cualquier variable más de una vez en cualquier resto, cada definición es independiente.

Siempre que se use de aquí en adelante la expresión "compuestos de fórmula (I)", o "los presentes compuestos" o expresiones similares, se entiende que incluyen los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y formas estereoquímicamente isoméricas. Una realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente memoria, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas posibles de los mismos.

60

Los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros de quiralidad y existen como formas estereoquímicamente isoméricas. La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", como se usa en la presente memoria, define

65

todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables que los compuestos de fórmula (I) puedan poseer.

- 5 Con referencia a los casos en los que se usen (*R*) o (*S*) para designar la configuración absoluta de un átomo quiral dentro de un sustituyente, la designación se hace teniendo en cuenta todo el compuesto y no el sustituyente aislado.

A no ser que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de un compuesto engloba la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla
10 puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretenden incluir en el alcance de la presente invención todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezclados entre sí.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los productos intermedios como se mencionan en la
15 presente memoria se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o productos intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puros" se refiere a compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos el 80 % (es decir, mínimo 90 % de un isómero y máximo 10 % de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico del 100 % (es decir, 100 % de un isómero y nada del otro),
20 más en particular, compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico del 90 % al 100 %, incluso más en particular, que tienen un exceso estereoisomérico del 94 % al 100 %, y más en particular, que tienen un exceso estereoisomérico del 97 % al 100 %. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" se deben entender de manera similar, pero teniendo en cuenta el exceso enantiomérico y el exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los productos intermedios de la presente invención se
25 pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Los ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden
30 obtener de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetiza mediante métodos estereoespecíficos de preparación.
35 Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

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

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, así como los productos intermedios usados en la preparación de los mismos, la
45 configuración estereoquímica absoluta no se determinó experimentalmente. El experto en la materia puede determinar la configuración absoluta de tales compuestos mediante métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes
50 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.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sal de adición de ácido y base no
55 tóxicas terapéuticamente activas de los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente mediante el tratamiento de la forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxil-butanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos análogos. Por el contrario, dichas formas de sal se pueden convertir mediante el tratamiento con
60 una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas de sales
65 de adición de amina o de metal no tóxicas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, de sodio, de potasio, de magnesio, de calcio y similares,

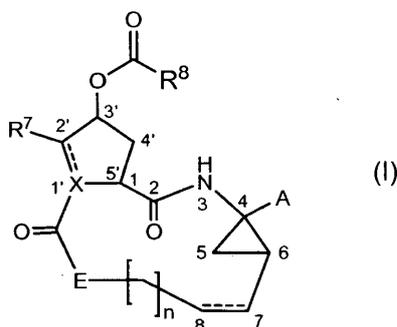
sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

5 También se entiende que la expresión "sales de adición" comprende los solvatos que los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos son capaces de formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, por ejemplo, etanolatos, propanolatos y similares.

10 Se entiende que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan en el denominado *N*-óxido.

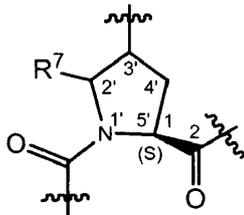
Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Tales formas, aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, pretenden incluirse en el alcance de la presente invención.

15 Como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros asimétricos. Para referirse de manera más eficaz a cada uno de estos centros asimétricos, se usará el sistema de numeración que se indica en la siguiente fórmula estructural.

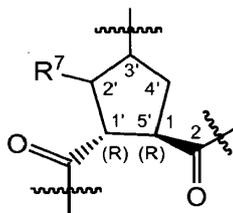


20 Los centros asimétricos están presentes en las posiciones 1, 4 y 6 del macrociclo, así como en el átomo de carbono 3' del anillo de 5 miembros, en el átomo de carbono 2' cuando el sustituyente R^7 es alquilo C_{1-6} y en el átomo de carbono 1' cuando X es CH. Cada uno de estos centros asimétricos se puede dar en su configuración *R* o *S*.

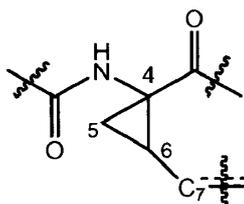
25 Cuando X es N, la estereoquímica en la posición 1 corresponde preferentemente a la de una configuración de L-aminoácido, es decir, a la de L-prolina como se muestra a continuación.



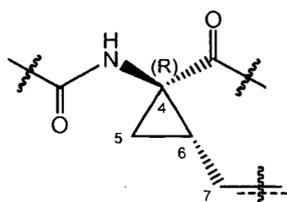
30 Cuando X es CH, los 2 grupos carbonilo sustituidos en las posiciones 1' y 5' del anillo ciclopentano están preferentemente en una configuración *trans*. El sustituyente carbonilo en la posición 5' está preferentemente en la configuración que corresponde a una configuración de L-prolina. Los grupos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



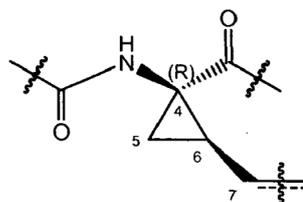
35 Los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo ciclopropilo como se representa en el siguiente fragmento estructural:



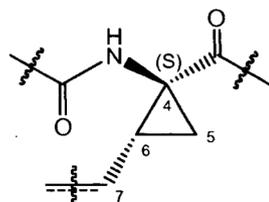
5 en el que C₇ representa el carbono de la posición 7 y los carbonos de las posiciones 4 y 6 son átomos de carbono asimétricos del anillo de ciclopropano. La presencia de estos dos centros asimétricos significa que los compuestos pueden existir como mezclas de diastereómeros tales como los diastereómeros de los compuestos de fórmula (I) en los que el carbono de la posición 7 está configurado bien *cis* con respecto al carbonilo o *cis* con respecto a la amida como se muestra a continuación.



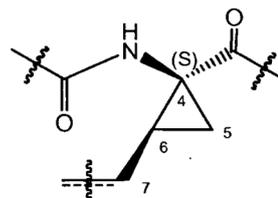
C7 *cis* con respecto al carbonilo



C7 *cis* con respecto a la amida



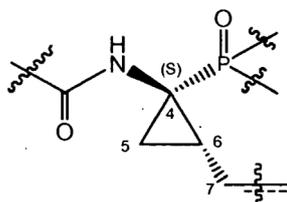
C7 *cis* con respecto al carbonilo



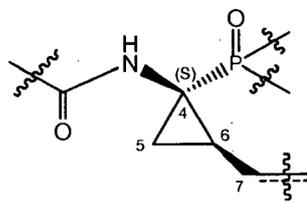
C7 *cis* con respecto a la amida

10 Una realización se refiere a compuestos de fórmula I en los que el carbono de la posición 7 está configurado *cis* con respecto al carbonilo. Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que la configuración en el carbono de la posición 4 es R. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que el carbono de la posición 7 está configurado *cis* con respecto al carbonilo y en el que la configuración en el carbono de la posición 4 es R.

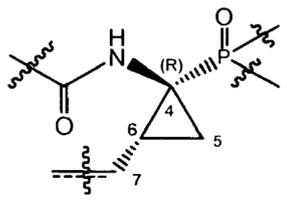
15 De acuerdo con una realización, el grupo ciclopropilo (C₄-C₅-C₆) está unido a un grupo A que es un grupo fosfonato - P(=O)(OR^{4a})(R^{4b}). De acuerdo con la presente realización, el carbono de la posición 7 está configurado en una relación *cis* bien con respecto al fosfonato o a la amida como se presenta en el siguiente fragmento estructural:



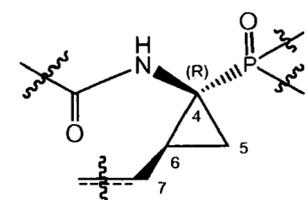
C7 *cis* con respecto al fosfonato



C7 *cis* con respecto a la amida



C7 *cis* con respecto al fosfonato

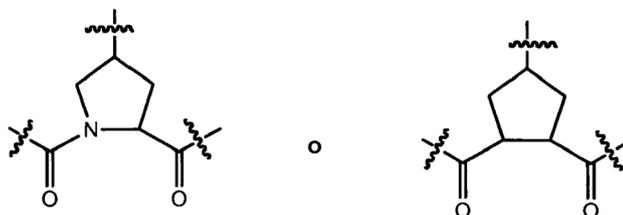


C7 *cis* con respecto a la amida

20 Una realización se refiere a compuestos de fórmula I en los que el carbono de la posición 7 está configurado *cis* con respecto al fosfonato. Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que la configuración en el carbono de la posición 4 es S. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que el carbono

de la posición 7 está configurado *cis* con respecto al fosfonato y en el que la configuración en el carbono de la posición 4 es *S*.

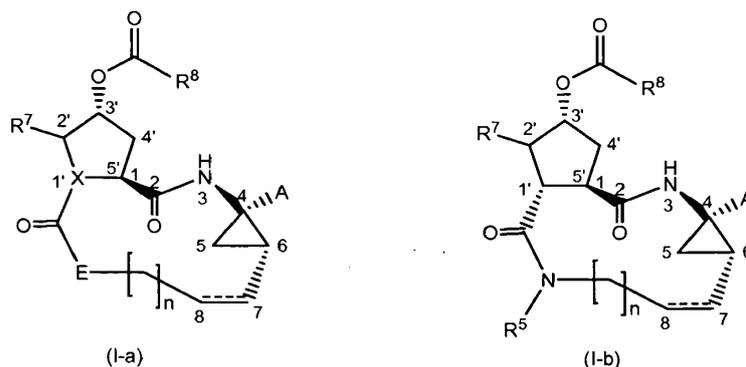
- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden incluir un residuo de prolina, es decir, X es N o un residuo de ciclopentilo o ciclopentenilo, es decir, X es CH o C, respectivamente. De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos comprenden las estructuras parciales:



- 10 Otras realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en los que R^7 es metilo, E es NR^5 , X es C unido con un doble enlace al carbono que porta R^7 .

- 15 Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que el sustituyente de la posición 1 (o 5') y el sustituyente de pirimidina unida a éter de 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 de pirimidina unido a éter de la posición 3' está en una configuración *trans* con respecto de la posición 1.

- 20 Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) tienen la estereoquímica como se indica en las estructuras de las siguientes fórmulas (I-a) y (I-b):



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

- (a) R^7 es hidrógeno;
 (b) X es nitrógeno;
 (c) E es NR^5 ;
 (d) hay un doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8.

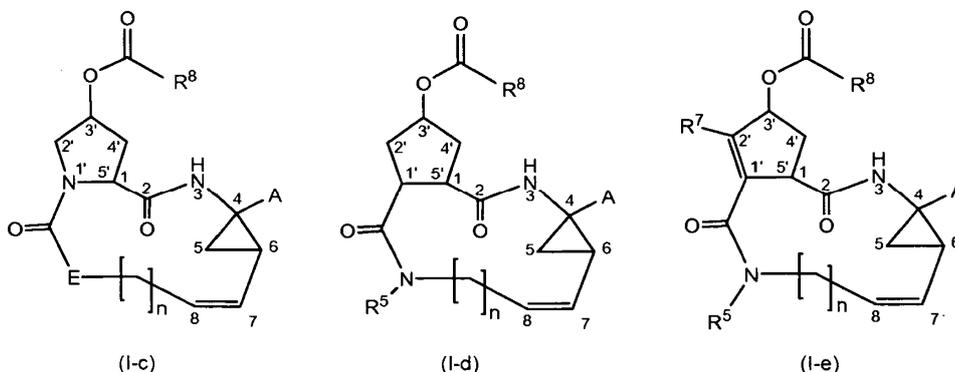
- 30 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o de fórmulas (I-a), (I-b) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en los que se aplica una o más de las siguientes condiciones:

- (a) R^7 es hidrógeno;
 (b) X es nitrógeno;
 (c) E es $CR^{6a}R^{6b}$;
 (d) hay un doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8.

- 40 Otra realización más 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 siguientes condiciones:

- (a) R^7 es hidrógeno;
 (b) X es CH ;
 (c) E es NR^5 , en el que R^5 es como se ha definido anteriormente, particularmente, R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 (d) hay un doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8.

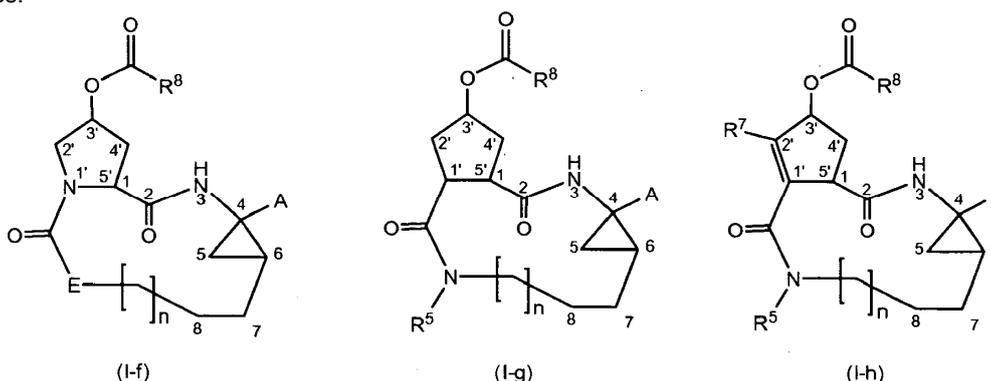
Son subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) los representados por las siguientes fórmulas estructurales (I-c), (I-d) y (I-e):



5 Entre los compuestos de fórmula (I-c), (I-d) y (I-e), son de particular interés los que tienen la configuración estereoquímica mostrada en las fórmulas (I-a) y (I-b), respectivamente.

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

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



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

20 En (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), cuando sea aplicable, A, E, X, n, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente memoria.

25 Se ha de entender que los subgrupos anteriormente definidos de los compuestos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) o (I-e), así como cualquier otro subgrupo definido en la presente memoria, también pretenden comprender cualquier N-óxido, sales de adición y formas estereoquímicamente isoméricas de tales compuestos.

30 Cuando n es 2, el resto -CH₂- indicado 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- indicado por "n" corresponde a propanodilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 4, el resto -CH₂- indicado por "n" corresponde a butanodilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 5, el resto -CH₂- indicado por "n" corresponde a pentanodilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 6, el resto -CH₂- indicado por "n" corresponde a hexanodilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Los subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los que n es 4 o 5.

40 Las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que A es -C(=O)OR¹, en particular, en la que R¹ es alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo o *terc*-butilo, y lo más preferentemente, en la que R¹ es hidrógeno.

Una realización más de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que A es $-C(=O)-NH-SO_2-R^2$, en particular, en la que R^2 es cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o un grupo Het, por ejemplo, tiazolilo o piridilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, tal como uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , trifluorometilo y halo o, en particular, con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre metilo, fluoro y cloro. Por ejemplo, R^2 puede ser 1-metilciclopropilo.

Una realización más de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que A es $-C(=O)C(=O)NR^{3a}R^{3b}$, en particular, en la que R^{3a} y R^{3b} se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo y alqueno C_{2-6} . En una realización, uno de entre R^{3a} y R^{3b} es hidrógeno y el otro es 3-propenilo, ciclopropilmetilo o ciclopropilo. En una realización más, R^{3a} y R^{3b} son ambos hidrógeno.

Una realización más de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que A es $-C(=O)-NH-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$, en particular, en la que R^{4a} es alquilo C_{1-6} , especialmente etilo o isopropilo, y R^{4b} es OR^{4b} y R^{4b} es alquilo C_{1-6} tal como etilo o isopropilo.

Una realización más de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que A es $-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$, en particular, en la que R^{4a} es alquilo C_{1-6} , especialmente, etilo o isopropilo, y R^{4b} es OR^{4b} y R^{4b} es alquilo C_{1-6} , especialmente etilo o isopropilo.

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

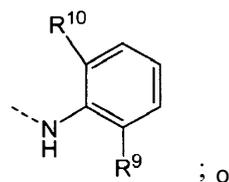
- (a) R^5 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; o cicloalquilo C_{3-7} ;
- (b) R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- (c) R^5 es hidrógeno.

Las realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , más preferentemente, hidrógeno o metilo.

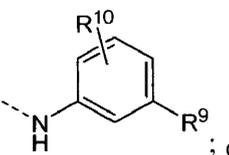
Otra realización más se refiere a compuestos de fórmula (I), (I-e) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) en la que R^{6a} y R^{6b} son de manera independiente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo. Preferentemente, R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} es metilo, o más preferentemente, R^{6a} y R^{6b} son ambos hidrógeno.

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

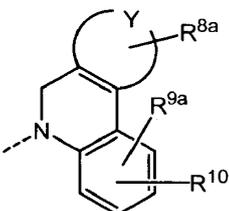
(a) R^8 es un radical de fórmula:



(b) R^8 es un radical de fórmula:



(c) R^8 es un radical de fórmula:



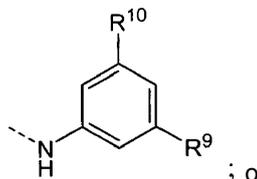
Son realizaciones de la invención compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que:

(d) R⁸ es un radical de fórmula:



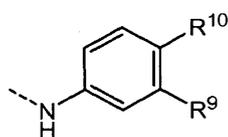
(e) R⁸ es un radical de fórmula:

5



(f) R⁸ es un radical de fórmula:

10



Son realizaciones de la invención compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que R⁹ y R¹⁰ o uno de entre R⁹ y R¹⁰ son:

R⁹ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo.); alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi); ariloxi; Het-O-; ciano; o R⁹ es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi) o ariloxi (por ejemplo, fenoxi o 4-metoxifenoxi);

15

R¹⁰ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo.); alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi); ciano.

En el párrafo anterior, arilo y Het son en particular, como se ha especificado anteriormente o se especifica más adelante en la presente memoria, arilo es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, con metoxi, etoxi o isopropoxi), más en particular, fenilo 4-sustituido; y Het es en particular piridilo o pirimidinilo.

20

Son realizaciones preferidas de la invención compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que un R⁹ es hidrógeno, metoxi o ciano.

25

Son realizaciones preferidas de la invención compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que R⁹ es ciano, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, mono- y di(alquilamino C₁₋₆), halo, amino, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, alquilo C₁₋₆, Het; o en la que R⁹ es ciano, alquiloxicarbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonilo), mono(alquilamino C₁₋₆) (por ejemplo, metilamino), halo (por ejemplo, cloro), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), fenoxi, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, 2-metil-4-tiazolilo).

30

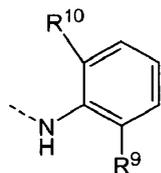
Son realizaciones preferidas de la invención compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que R¹⁰ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) o halo.

35

Son realizaciones preferidas de la invención compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que uno de entre R⁹ y R¹⁰ es halo (en particular, flúor) o trifluorometilo. Otras realizaciones preferidas son aquellas en las que uno de R⁹ es halo (en particular, flúor) o trifluorometilo y R¹⁰ es hidrógeno.

40

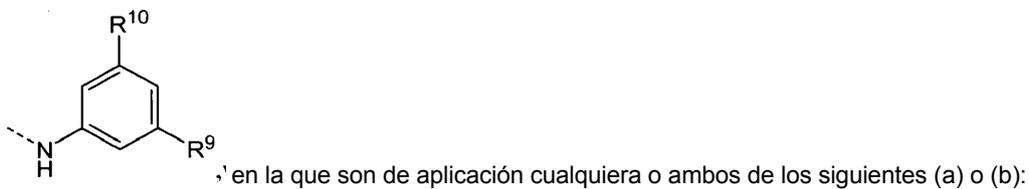
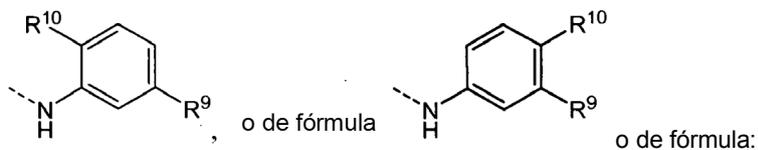
Son realizaciones preferidas de la invención compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que R⁸ es un radical de fórmula:



, en la que R⁹ es ciano o metilo y R¹⁰ es hidrógeno o metoxi; o en la que R⁹ es ciano o metoxi y R¹⁰ es hidrógeno.

45

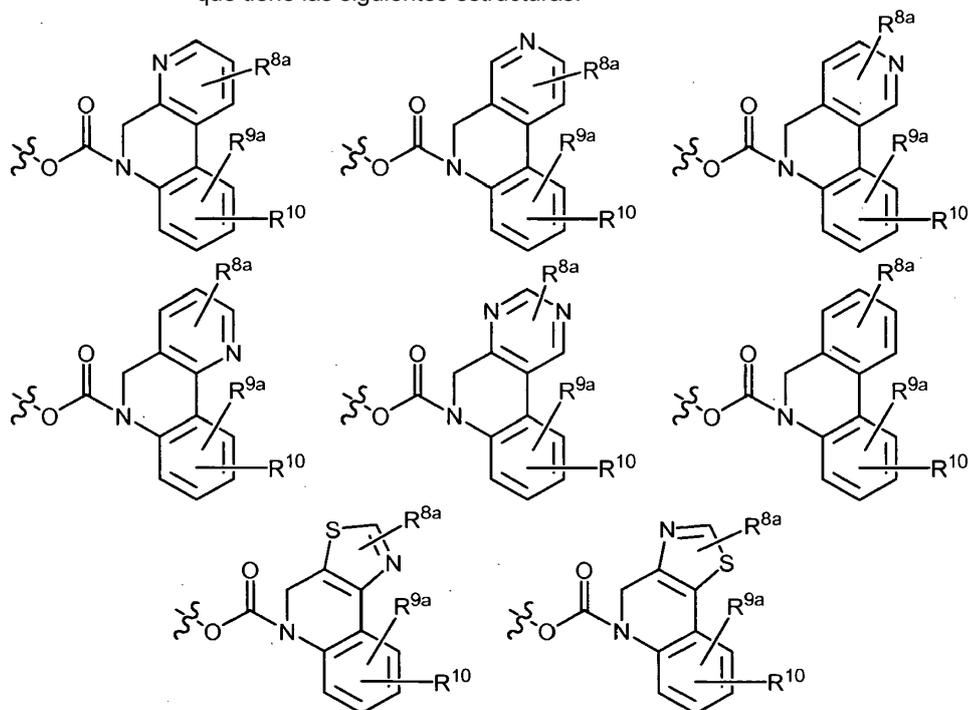
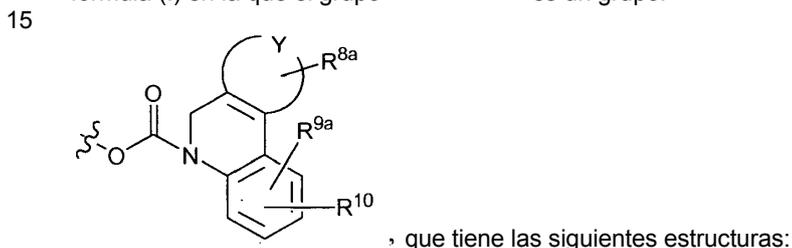
Otras realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que R⁸ es un radical de fórmula:



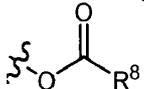
- 5
- (a) R⁹ es ciano, alquilocarbonilo C₁₋₆, mono- y di(alquilamino C₁₋₆), halo, amino, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, alquilo C₁₋₆, Het; o en la que R⁹ es ciano, alquilocarbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxycarbonilo), mono(alquilamino C₁₋₆) (por ejemplo, metilamino), halo (por ejemplo, cloro), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), fenoxi, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, 2-metil-4-tiazolilo);
- 10
- (b) R¹⁰ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) o halo.

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

fórmula (I) en la que el grupo es un grupo:



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

fórmula (I) en la que el grupo  es como en el párrafo anterior y R^{8a}, R^{9a} y R¹⁰ o uno de entre R^{8a}, R⁹ y R¹⁰ son en particular:

- 5 R^{8a}, R^{9a} son de manera independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo.); alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi); ariloxi; Het-O-; ciano; o R¹⁰ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi) o ariloxi (por ejemplo, fenoxi o 4-metoxi-fenoxi);
 10 R^{8a}, R^{9a} son de manera independiente hidrógeno; alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo.); alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi); ciano; o R¹⁰ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi).

Son realizaciones de la invención compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que R⁸ es hidrógeno.

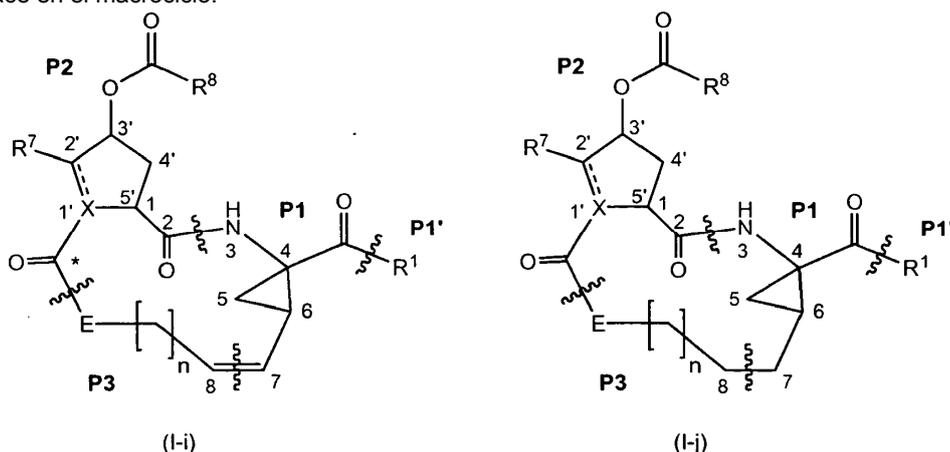
15 En el párrafo anterior, arilo y Het son como se han especificado anteriormente o se especifican más adelante en la presente memoria, en particular, arilo es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, con metoxi, etoxi o isopropoxi), más en particular, fenilo 4-sustituido; y Het es en particular piridilo o pirimidinilo.

20 Son realizaciones preferidas de la invención compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en la que un R⁹ es hidrógeno, metoxi o ciano.

Los compuestos de fórmula (I) consisten en tres bloques constitutivos P1, P2, P3. El bloque constitutivo P1 contiene además una cola P1'. El grupo carbonilo marcado con un asterisco en el compuesto (I-i) que figura más adelante puede ser parte bien del bloque constitutivo P2 o del bloque constitutivo P3. Por razones químicas, el bloque constitutivo P2 de los compuestos de fórmula (I) en la que X es C, tienen incorporados el grupo carbonilo unido en la posición 1'.

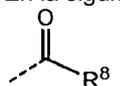
30 La unión de los bloques constitutivos P1 con P2, P2 con P3 y P1 con P1' (cuando R¹ es -NH-SO₂R²) implica la formación de un enlace de tipo amida. La unión de los bloques P1 y P3 implica la formación de doble enlace. La unión de los bloques constitutivos P1, P2 y P3 para preparar compuestos (I-i) o (I-j) se puede hacer en cualquier orden dado. Una de las etapas implica una ciclación mediante la cual se forma el macrociclo.

35 A continuación, en la presente memoria, se representan los compuestos (I-i), que son compuestos de fórmula (I) en la que los átomos de carbono C7 y C8 están unidos por un doble enlace, y los compuestos (I-j), que son compuestos de fórmula (I) en la que los átomos de carbono C7 y C8 están unidos por un enlace sencillo. Los compuestos de fórmula (I-j) se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (I-i) mediante la reducción del doble enlace en el macrociclo.



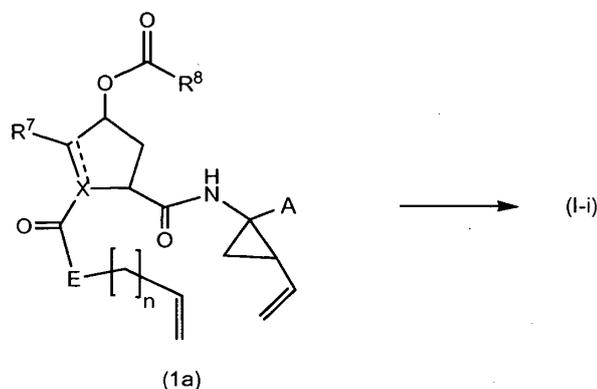
40 Los procedimientos de síntesis descritos en lo sucesivo pretenden ser aplicables tanto para los racematos, productos intermedios estereoquímicamente puros o productos finales, o cualquier mezcla estereoisomérica. Los racematos o mezclas estereoquímicas se pueden separar en formas estereoquímicas en cualquier etapa de los procedimientos de síntesis. En una realización, los productos intermedios y productos finales tienen la estereoquímica especificada anteriormente en los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b).

45 En la siguiente descripción, R¹¹ representa un radical



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

5 En una realización, los compuestos (I) en los que el enlace entre C₇ y C₈ es un doble enlace, que son compuestos de fórmula (I-i), según lo definido anteriormente, se pueden preparar como se describe en el siguiente esquema de reacción:



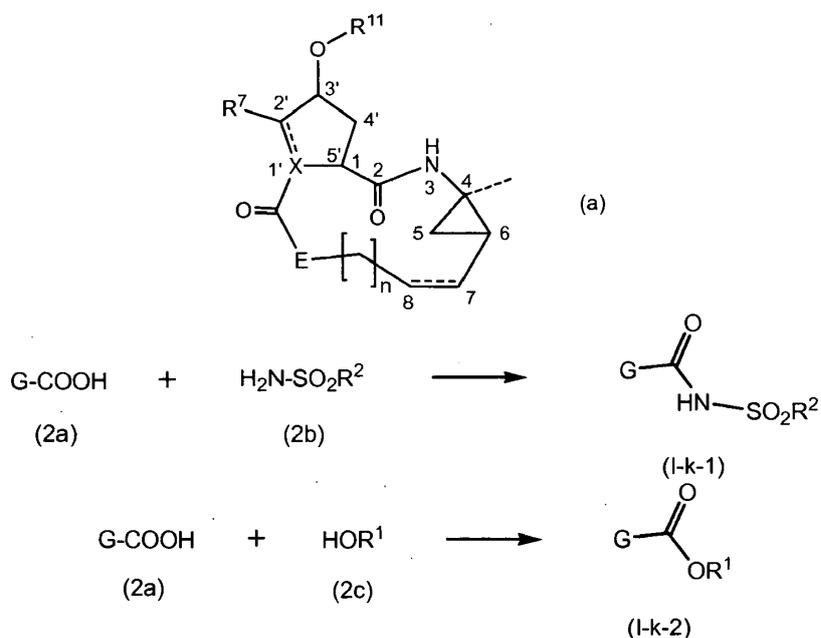
10 La formación del macrociclo se puede llevar a cabo mediante una reacción de metátesis de olefinas en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como, por ejemplo, el catalizador basado en Ru publicado por Miller, S. J., Blackwell, H. E., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 118, (1996), 9606-9614;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

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

25 Las reacciones de metátesis se pueden llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, éteres, por ejemplo, THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, CHCl₃, 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 llevan a cabo a mayores temperaturas en una atmósfera de nitrógeno.

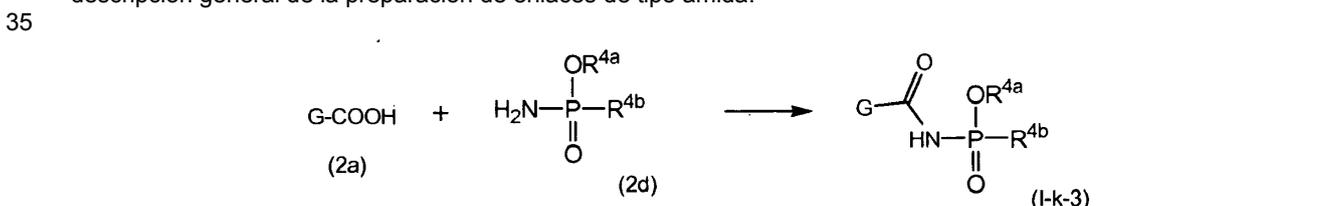
30 Los compuestos de fórmula (I) en la que el enlace entre C₇ y C₈ del macrociclo es un enlace simple, es decir, los compuestos de fórmula (I-j), se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I-i) mediante una reducción del enlace doble C₇-C₈ de los compuestos de fórmula (I-i). Esta reducción se puede realizar 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 lleva a cabo preferentemente 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 se puede añadir agua a estos disolventes o mezclas de disolventes.

40 El grupo A se puede conectar al bloque constitutivo P1 en cualquier etapa de la síntesis, es decir, antes o después de la ciclación, o antes o después de la ciclación y la reducción según lo descrito anteriormente en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (I) en la que A representa -CO-NHSO₂R², estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-k-1), se pueden preparar mediante la unión de un grupo A con P1 mediante la formación de un enlace de tipo amida entre ambos restos. Del mismo modo, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa -C(=O)OR¹, es decir, los compuestos (I-k-2), se pueden preparar mediante la unión del grupo R¹ con P1 mediante la formación de un enlace de tipo éster. En una realización, los grupos -C(=O)OR¹ se introducen en la última etapa de la síntesis de los compuestos (I) como se indica en los siguientes esquemas de reacción, en los que G representa un grupo:

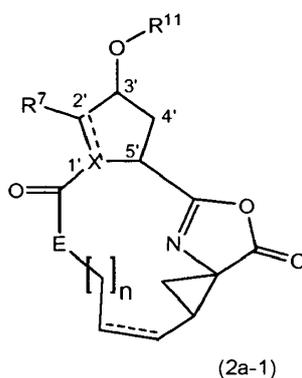


5 El producto intermedio (2a) se puede acoplar con la sulfonamida (2b) mediante una reacción de formación de amidas tal como cualquiera de los procedimientos para la formación de un enlace de tipo amida descritos más adelante en la presente memoria. En particular, se puede tratar (2a) con un agente de acoplamiento, por ejemplo, *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), EEDQ, IIDQ, EDCl o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio (disponible en el mercado como PyBOP®), en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, THF o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, y hacerlo reaccionar con la sulfonamida deseada (2b), preferentemente, tras la reacción de (2a) con el agente de acoplamiento. Las reacciones de (2a) con (2b) se llevan a cabo preferentemente en presencia de una base, por ejemplo, una trialquilamina tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). El producto intermedio (2a) también se puede convertir en una forma activada, por ejemplo, una forma activada de fórmula general G-CO-Z, en la que 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 este último, por ejemplo, alquilo 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 la sulfonamida (2b).

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que A representa -C(=O)-NH-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b}), estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-k-3), se pueden preparar mediante la formación de un enlace de tipo amida entre el producto intermedio (2a) y fosforamidato (2d), siguiendo los procedimientos para la formación de un enlace de tipo amida descritos más adelante en la presente memoria. En particular, se puede tratar (2a) con un agente de acoplamiento en un disolvente apropiado seguido de la reacción con fosforamidato (2d), preferentemente, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, preferentemente, después de la reacción de (2a) con el agente de acoplamiento. El producto intermedio (2a) también se puede convertir en una forma activada, por ejemplo, una forma activada de fórmula general G-CO-Z, en la que 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-O, siendo R en este último, por ejemplo, alquilo 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. El agente de acoplamiento, el disolvente y la base pueden ser como se describen más adelante en la descripción general de la preparación de enlaces de tipo amida.



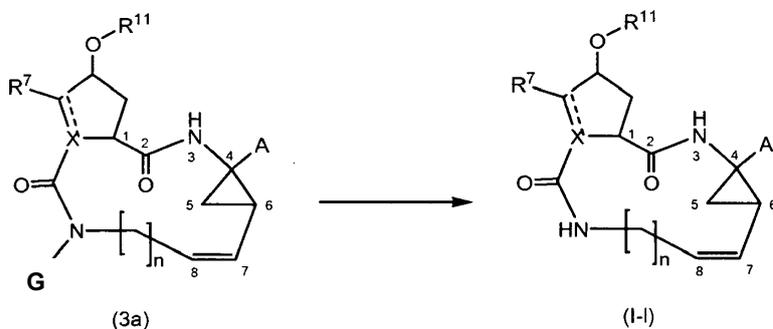
La activación del ácido carboxílico de (2a) según lo descrito en las reacciones anteriores puede conducir a una reacción de ciclación interna en un producto intermedio de azalactona de fórmula



5 en la que X, E, R⁷, R¹¹ y n son como se han especificado anteriormente y en la que los centros estereogénicos pueden tener la configuración estereoquímica especificada anteriormente, por ejemplo, como en (I-a) o (I-b). Los productos intermedios (2a-1) se pueden aislar de la mezcla de reacción mediante metodología convencional, y luego hacerse reaccionar el producto intermedio aislado (2a-1) con (2b), o la mezcla de reacción que contiene (2a-1) se puede hacer reaccionar además con (2b) o (2d) sin el aislamiento de (2a-1). En una realización, donde la reacción con el agente de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente no miscible con agua, la mezcla de reacción que contiene (2a-1) se puede lavar con agua o con agua ligeramente básica para eliminar todos los productos secundarios hidrosolubles. Luego se puede hacer reaccionar la solución lavada así obtenida con (2b) o (2d) sin etapas de purificación adicionales. Por otro lado, el aislamiento de los productos intermedios (2a-1) puede proporcionar ciertas ventajas en que el producto aislado, tras la purificación opcional adicional, se puede hacer reaccionar con (2b) o (2d), dando lugar a menos productos secundarios y una elaboración de la reacción más sencilla.

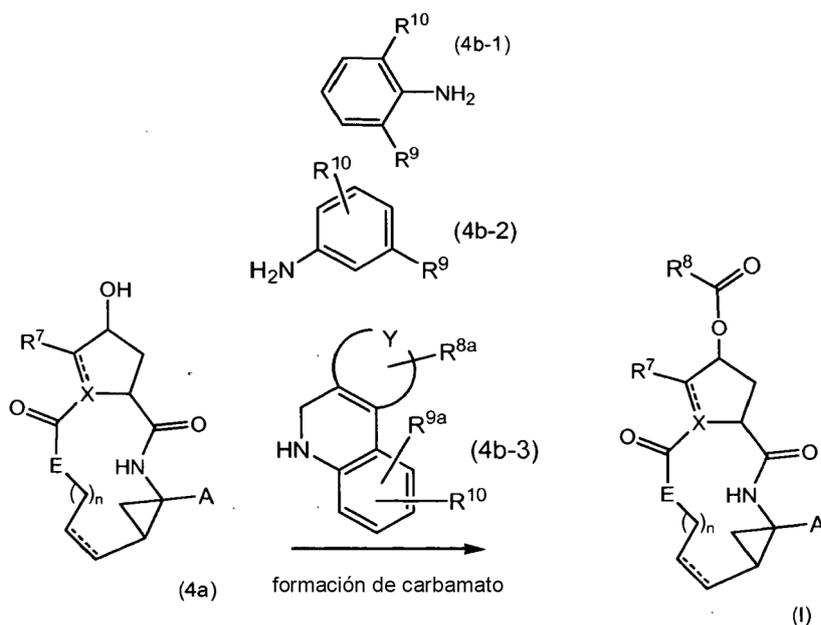
15 El producto intermedio (2a) se puede acoplar con el alcohol (2c) mediante una reacción de formación de un éster. Por ejemplo, se hacen reaccionar (2a) y (2c) junto con la eliminación del agua bien físicamente, por ejemplo, mediante eliminación de agua azeotrópica, o químicamente mediante el uso de un agente deshidratante. También se puede convertir el producto intermedio (2a) en una forma activada G-CO-Z, tal como las formas activadas mencionadas anteriormente, y posteriormente hacerla reaccionar con el alcohol (2c). Las reacciones de formación de ésteres se llevan a cabo preferentemente en presencia de una base tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo, bicarbonato de sodio o potasio, o una amina terciaria tal como las aminas mencionadas en la presente memoria en relación con las reacciones de formación de amidas, en particular, una trialkilamina, por ejemplo, trietilamina. Los disolventes que se pueden usar en las reacciones de formación de ésteres comprenden éteres tales como THF; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, CH₂Cl₂; hidrocarburos tales como tolueno; disolventes apróticos polares tales como DMF, DMSO, DMA; y disolventes similares.

30 Los compuestos de fórmula (I) en la que E es NH, estando dichos compuestos representados por (I-1), también se pueden preparar mediante la eliminación de un grupo protector GP, de un producto intermedio protegido con nitrógeno (3a) correspondiente, como se muestra en el siguiente esquema de reacción. El grupo protector GP es, en particular, cualquiera de los grupos protectores de nitrógeno mencionados a continuación en la presente memoria y se puede retirar mediante procedimientos también mencionados a continuación en la presente memoria:



35 Los materiales de partida (3a) de la reacción anterior se pueden preparar siguiendo los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero usando productos intermedios en los que el grupo R⁵ sea un grupo protector GP de N según lo definido en la presente memoria.

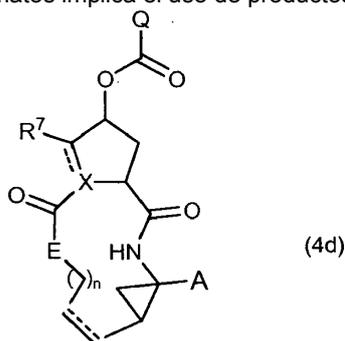
40 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar mediante la reacción de un producto intermedio (4a) con una amina (4b-1), (4b-2) o (4b-3) en presencia de un reactivo formador de carbamato como se resume en el siguiente esquema de reacción en el que los diversos radicales tienen los significados anteriormente especificados:



La reacción de los productos intermedios (4a) con el reactivo de formación de carbamato se llevó a cabo en los mismos disolventes y bases usados para la formación de enlaces de tipo amida según lo descrito más adelante en la presente memoria.

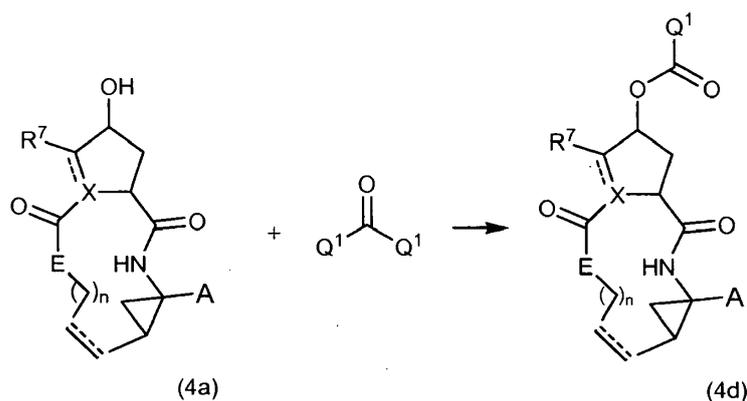
Las reacciones de formación de carbamato se pueden llevar a cabo mediante una variedad de métodos, en particular, mediante la reacción de aminas con cloroformatos de alquilo; mediante la reacción de alcoholes con cloruros de carbamoilo o isocianatos; a través de reacciones en las que participan complejos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

Un enfoque para la preparación de carbamatos implica el uso de productos intermedios



en los que Q es un grupo saliente tal como halo, en particular, cloro y bromo, o un grupo usado en ésteres activos para la formación de enlaces de tipo amida tales como los mencionados anteriormente, por ejemplo, fenoxi o fenoxi sustituido tal como *p*-cloro y *p*-nitrofenoxi, triclorofenoxi, pentaclorofenoxi, *N*-hidroxi-succinimido y similares. Los productos intermedios (4d) se pueden obtener de alcoholes (4a) y fosgeno, formando de este modo un cloroformiato, o mediante la transferencia del cloro de este último a los productos intermedios (5a), que son productos intermedios de fórmula (4d) en la que Q es Q¹. En este y en los siguientes procedimientos de reacción, Q¹ representa cualquiera de los restos de éster activos tales como los mencionados anteriormente. Los productos intermedios (4d) se hacen reaccionar con las aminas (4b-1), (4b-2) o (4b-3), obteniéndose así los compuestos (I).

Los productos intermedios (4e), que son productos intermedios (4d) en los que Q es Q¹, también se pueden preparar haciendo reaccionar el alcohol (4a) con carbonatos Q¹-CO-Q¹ tales como, por ejemplo, bisfenol, bis-(fenol sustituido) o carbonatos de bis-*N*-hidroxi-succinimido:



Las reacciones anteriores para preparar los productos intermedios (4d) se pueden llevar a cabo en presencia de las bases y los disolventes mencionados más adelante en la presente memoria para la síntesis de enlaces de tipo amida, en particular, trietilamina como base y diclorometano como disolvente.

Alternativamente, para preparar los compuestos de fórmula (I), primero se forma un enlace de tipo amida entre los bloques constitutivos P2 y P1, seguido del acoplamiento del bloque constitutivo P3 con el resto P1 de P1-P2, y la posterior formación de carbamato o enlace de tipo éster entre P3 y el resto P2 de P2-P1-P3 con el cierre del anillo concomitante.

Sin embargo, otra metodología de síntesis alternativa es la formación de un enlace de tipo amida entre los bloques constitutivos P2 y P3, seguida del acoplamiento del bloque constitutivo P1 al resto P3 en P3-P2, y una última formación de enlace de tipo amida entre P1 y P2 en P1-P3-P2 con el cierre del anillo concomitante.

Los bloques constitutivos P1 y P3 se pueden unir a una secuencia P1-P3. Si se desea, el doble enlace que une P1 y P3 se puede reducir. La secuencia P1-P3 así formada, ya esté reducida o no, se puede acoplar al bloque constitutivo P2, formándose así la secuencia P1-P3-P2 posteriormente ciclada, mediante la formación de un enlace de tipo amida.

Los bloques constitutivos P1 y P3 en cualquiera de los enfoques anteriores se pueden unir mediante la formación de un doble enlace, por ejemplo, mediante la reacción de metátesis de olefinas descrita más adelante en la presente memoria, o una reacción de tipo Wittig. Si se desea, el doble enlace formado de este modo se puede reducir, de manera similar a la descrita anteriormente para la conversión de (I-i) en (I-j). El doble enlace también se puede reducir en una etapa posterior, es decir, después de la adición de un tercer bloque constitutivo, o tras la formación del macrociclo. Los bloques constitutivos P2 y P1 se unen mediante la formación de un enlace de tipo amida, y P3 y P2 se unen mediante la formación de carbamato o éster.

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

Primero se pueden preparar los bloques constitutivos individuales y, posteriormente, acoplarlos entre sí o, alternativamente, los precursores de los bloques constitutivos se pueden acoplar entre sí y modificarlos en una etapa posterior a la composición molecular deseada.

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

La formación de enlaces de tipo amida se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales tales como los usados para el acoplamiento de los aminoácidos en la síntesis de péptidos. Esto último implica el acoplamiento deshidratante de un grupo carboxilo de un reactante con un grupo amino del otro reactante para formar un enlace de tipo amida. La formación del enlace de tipo amida se puede realizar mediante la reacción de los materiales de partida en presencia de un agente de acoplamiento o mediante la conversión de la funcionalidad carboxilo en una forma activa tal como un éster activo, anhídrido mixto, o un cloruro o bromuro de ácido carboxílico. Se pueden encontrar descripciones generales de tales reacciones de acoplamiento y los reactivos usados en las mismas en libros de texto generales sobre química de péptidos, por ejemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", II Edición revisada., Springer-Verlag, Berlin, Alemania, (1993).

Los ejemplos de reacciones de acoplamiento con formación de enlaces de tipo amida incluyen el método de la azida, del anhídrido mixto de ácido carbónico-carboxílico (cloroformiato de isobutilo), el método de la carbodiimida (diclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o carbodiimida hidrosoluble, tal como *N*-etil-*N'*-[(3-

dimetilamino)propil]carbodiimida), el método del éster activo (por ejemplo, *p*-nitrofenilo, *p*-clorofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, imido *N*-hidroxisuccínico y ésteres similares), el método del reactivo K de Woodward, el método del 1,1-carbonildiimidazol (CDI o *N,N'*-carbonildiimidazol), los reactivos de fósforo o métodos de oxidación-reducción. Algunos de estos métodos se puede mejorar mediante la adición de catalizadores adecuados, por ejemplo, en el método de la carbodiimida mediante la adición de 1-hidroxibenzotriazol, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) o 4-DMAP. Otros agentes de acoplamiento son hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamin)fosfonio, bien solo 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-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio. Estas reacciones de acoplamiento se pueden realizar bien en solución (fase líquida) o en fase sólida.

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

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

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

Se pueden proteger los grupos funcionales de los bloques constitutivos que están unidos entre sí para evitar la formación de enlaces no deseados. Los grupos protectores apropiados que se pueden usar se enumeran, por ejemplo, en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York (1999) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1987).

Los grupos carboxilo se pueden proteger como un éster que se puede separar por escisión, dando el ácido carboxílico. Los grupos protectores que se pueden usar incluyen 1) alquilésteres tales como metilo, trimetilsililo y *tert*-butilo; 2) arilalquilésteres tales como bencilo y bencilo sustituido; o 3) ésteres que pueden ser escindidos por una base suave o medios reductores suaves tales como ésteres de tricloroetil y de fenacilo.

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

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

Preferentemente, el grupo protector de amino se escinde antes de la siguiente etapa de acoplamiento. La eliminación de los grupos protectores de N se puede realizar 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. Luego se neutraliza la sal de amonio resultante bien antes del acoplamiento o *in situ* con soluciones básicas tales como tampones acuosos, o aminas terciarias en diclorometano o acetonitrilo o dimetilformamida. Cuando se usa el grupo Fmoc, los reactivos de elección son piperidina o piperidina sustituida en dimetilformamida, pero se puede usar cualquier amina secundaria. La desprotección se lleva a cabo a una temperatura de entre 0 °C y la temperatura ambiente, por lo general, en torno a 15-25 °C o 20-22 °C.

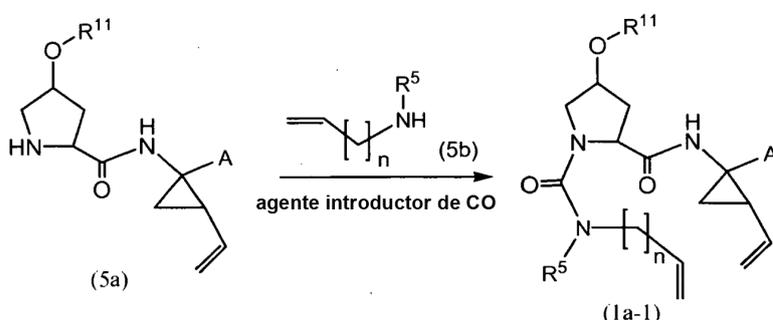
También se pueden proteger otros grupos funcionales que pueden interferir en las reacciones de acoplamiento de los bloques constitutivos. Por ejemplo, los grupos hidroxilo se pueden proteger como bencilo o éteres de bencilo sustituidos, por ejemplo, ésteres de 4-metoxibenciléter, benzoílo o benzoílo sustituido, por ejemplo, éster de 4-nitrobenzoílo, o con grupos trialkilsililo (por ejemplo, trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo).

Otros grupos amino se pueden proteger mediante grupos protectores que se pueden escindir selectivamente. Por ejemplo, cuando se usa Boc como el grupo protector de α -amino, son adecuados los siguientes grupos protectores

de cadena lateral: se pueden usar restos *p*-toluenosulfonilo (tosilo) para proteger otros grupos amino; se pueden usar éteres de bencilo (Bn) para proteger grupos hidroxilo; y se pueden usar ésteres de bencilo para proteger otros grupos carboxilo. O cuando se selecciona Fmoc para la protección de α -amino, por lo general, son aceptables los grupos protectores basados en *terc*-butilo. Por ejemplo, se puede usar Boc para otros grupos amino; éteres de *terc*-butilo para grupos hidroxilo; y ésteres de *terc*-butilo para otros grupos carboxilo.

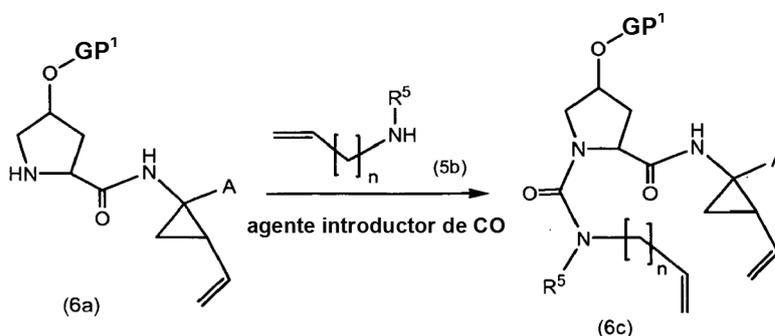
Cualquiera de los grupos protectores se puede eliminar en cualquier etapa del procedimiento de síntesis pero, preferentemente, los grupos protectores de cualquiera de las funcionalidades no implicadas en las etapas de reacción se eliminan tras finalizar la acumulación del macrociclo. La eliminación de los grupos protectores se puede realizar de cualquier manera que venga dictada por la elección de los grupos protectores, maneras que son bien conocidas por los expertos en la materia.

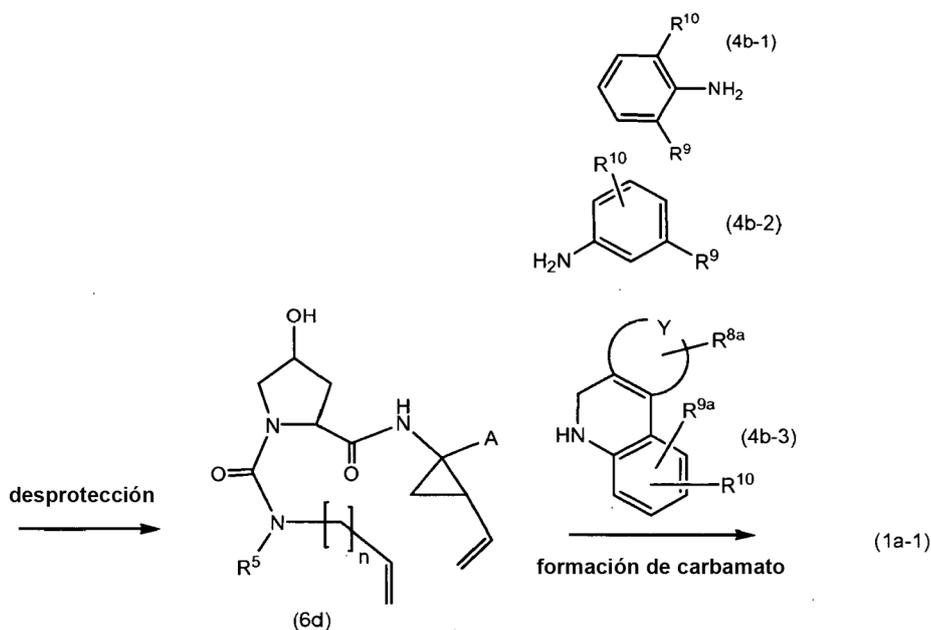
Los productos intermedios de fórmula (1a) en la que X es N, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (1a-1), se pueden preparar a partir de productos intermedios (5a) que se hacen reaccionar con una alquenamina (5b) en presencia de un agente introductor de carbonilo como se indica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



Los agentes introductores de carbonilo (CO) incluyen fosgeno o derivados de fosgeno tales como carbonil-diimidazol (CDI) y similares. En una realización, (5a) se hace reaccionar con el agente introductor de CO en presencia de una base adecuada y un disolvente, que pueden ser las bases y los disolventes usados en las reacciones de formación de amida según lo descrito anteriormente. En una realización particular, la base es un bicarbonato, por ejemplo, NaHCO_3 o una amina terciaria tal como trietilamina y similares, y el disolvente es un éter o hidrocarburo halogenado, por ejemplo, THF, CH_2Cl_2 , CHCl_3 y similares. A partir de entonces, se añade la amina (5b), obteniéndose de este modo productos intermedios (1a-1) como en el esquema anterior. Una ruta alternativa usando condiciones de reacción similares implica hacer reaccionar primero el agente introductor de CO con la alquenamina (5b) y después hacer reaccionar el producto intermedio así formado con (5a).

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

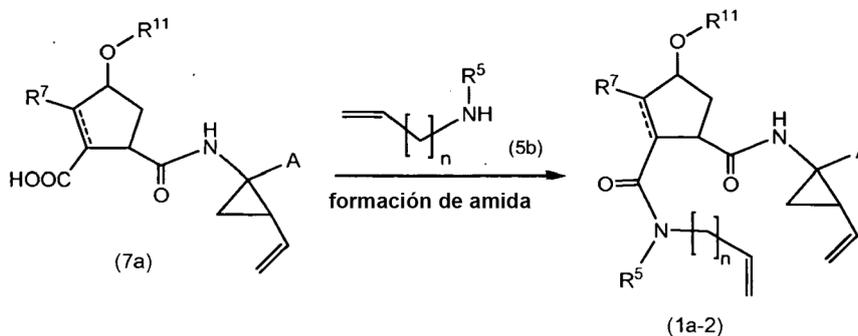




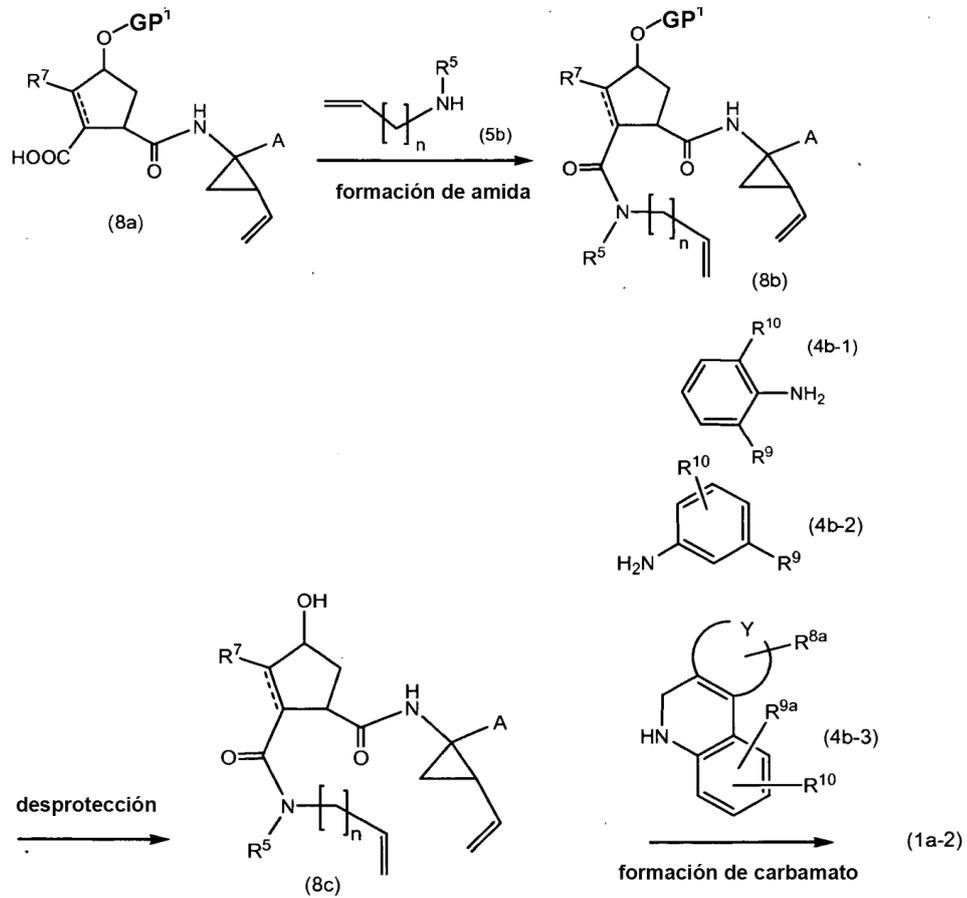
GP¹ es un grupo protector de O, que puede ser cualquiera de los grupos mencionados en la presente memoria y, en particular, es un grupo benzoilo o benzoilo sustituido tal como 4-nitrobenzoilo. En el último caso, este grupo se puede eliminar mediante la reacción con un hidróxido de un metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), en particular, cuando GP¹ es 4-nitrobenzoilo, con LiOH, en un medio acuoso que comprende agua y disolvente orgánico hidrosoluble tal como un alcohol (metanol, etanol) y THF.

Los productos intermedios (6a) se hacen reaccionar con una alquenamina (5b) en presencia de un agente introductor de carbonilo, similar al descrito anteriormente, y esta reacción genera los productos intermedios (6c). Estos se desprotegen, en particular, usando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente. El alcohol resultante (6d) se hace reaccionar con los productos intermedios (4b-1), (4b-2) o (4b-3) según lo descrito anteriormente para la reacción de (4a) con (4b-1), (4b-2) o (4b-3), y esta reacción da como resultado los productos intermedios (1a-1).

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

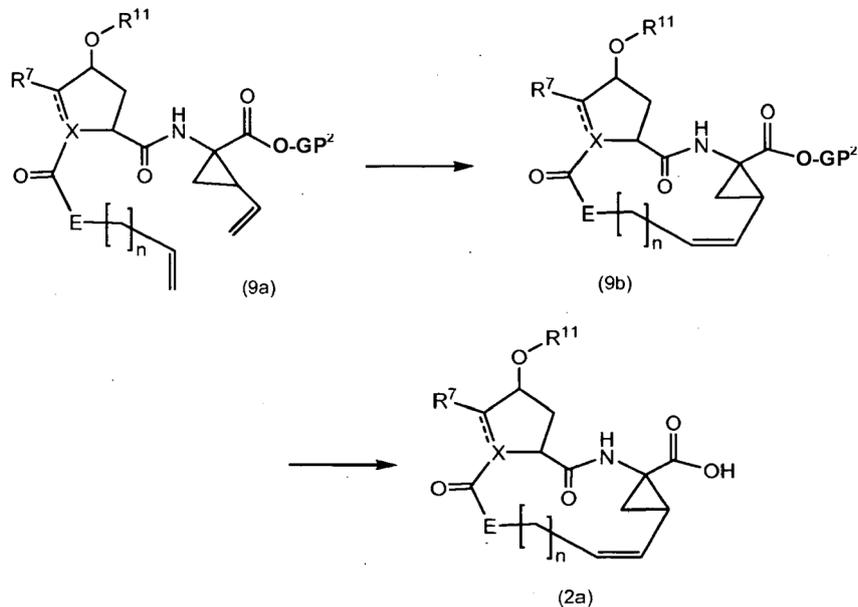


Los productos intermedios (1a-2) se pueden preparar alternativamente de la siguiente manera:



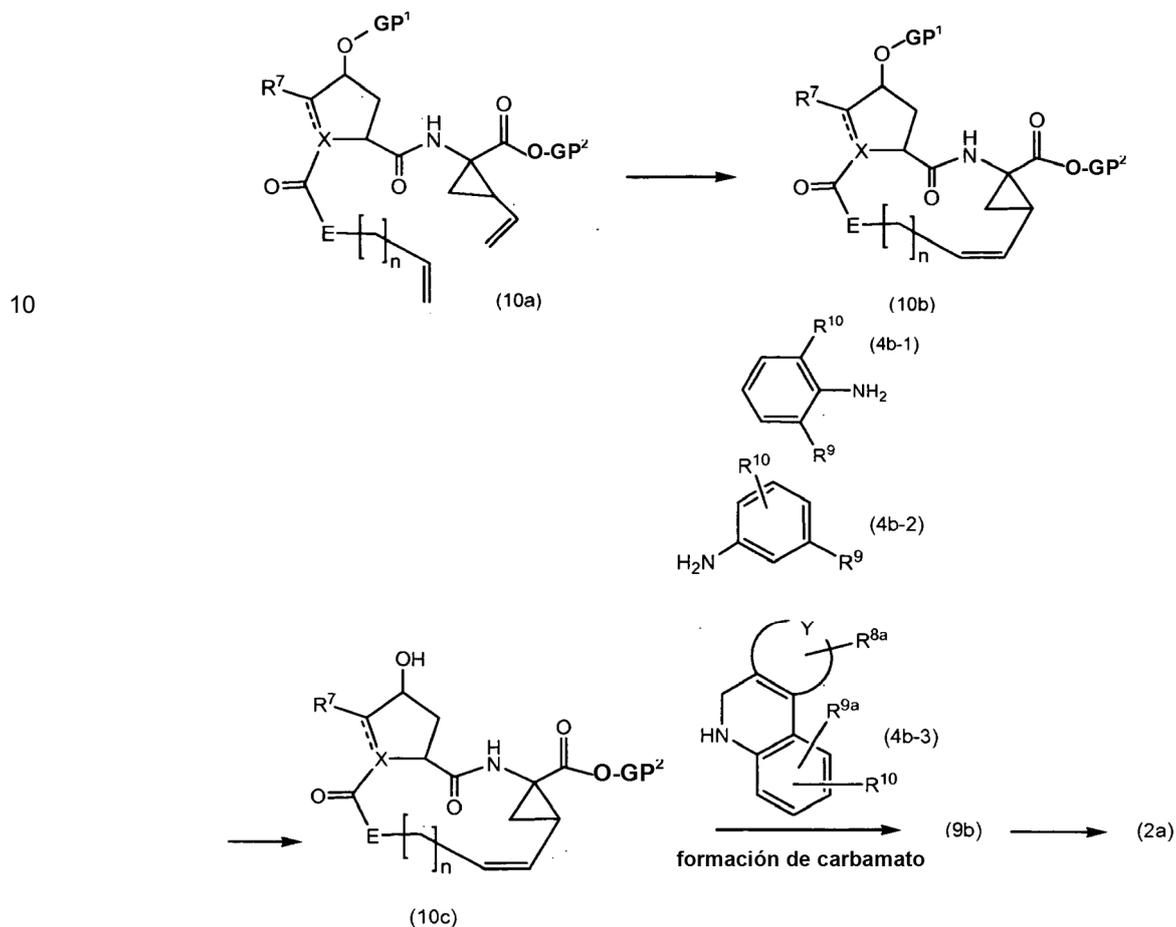
GP¹ es un grupo protector de O como se ha descrito anteriormente. Se pueden usar las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente: la formación de amida como se ha descrito anteriormente, la eliminación de GP¹ como en la descripción de los grupos protectores y la introducción de -OR¹¹ como en las reacciones de (4a) con las aminas (4b-1), (4b-2) o (4b-3).

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



GP² es un grupo protector de carboxilo, por ejemplo, uno de los grupos protectores de carboxilo anteriormente mencionados, en particular, un alquilo C₁₋₄ o un benciléster, por ejemplo, un metil-, etil- o *t*-butil-éster. La reacción de (9a) a (9b) es una reacción de metátesis y se lleva a cabo según lo descrito anteriormente. El grupo GP² se retira siguiendo procedimientos también descritos anteriormente. Cuando GP² es un éster de alquilo C₁₋₄, se elimina por hidrólisis alcalina, por ejemplo, con NaOH o preferentemente LiOH, en un disolvente acuoso, por ejemplo, una mezcla de alcohol C₁₋₄/agua. Se puede retirar un grupo bencilo mediante hidrogenación catalítica.

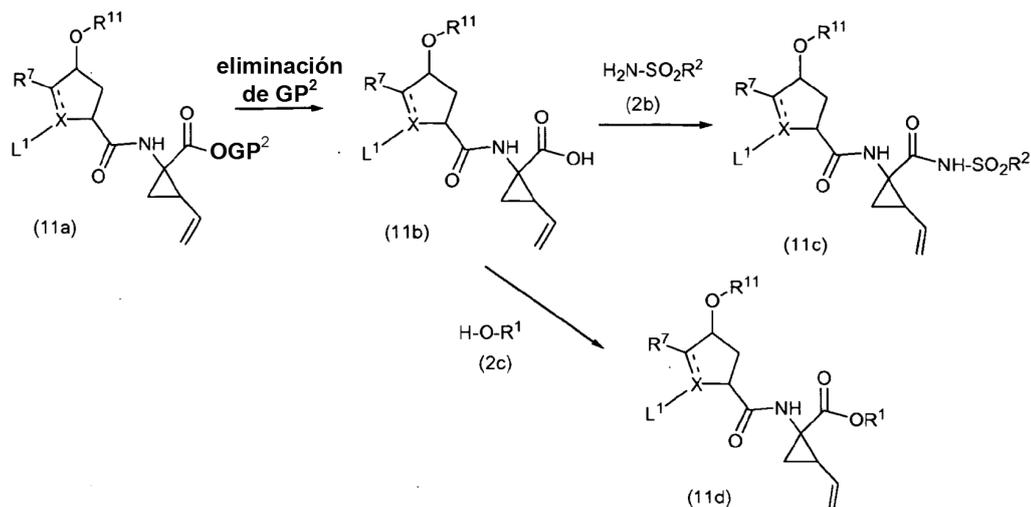
En una síntesis alternativa, los productos intermedios (2a) se pueden preparar de la siguiente manera:



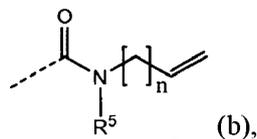
El grupo GP¹ se selecciona de manera que sea escindible selectivamente hacia GP². GP² puede ser, por ejemplo, metil- o etil-ésteres, que se pueden eliminar mediante el tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso, en cuyo caso GP¹ es, por ejemplo, *t*-butilo o bencilo. GP² puede ser *t*-butil-ésteres eliminables en condiciones débilmente ácidas o el GP¹ puede ser benciléteres eliminables con ácido fuerte o por hidrogenación catalítica, siendo GP¹, en los dos últimos casos, por ejemplo, un éster benzoico tal como un éster 4-nitrobenzoico.

En primer lugar, los productos intermedios (10a) se ciclan a los ésteres macrocíclicos (10b), estos últimos se desprotegen mediante la eliminación del grupo GP¹ a (10c), que se hace reaccionar con los productos intermedios (4b) en una reacción de formación de carbamato según lo descrito anteriormente, seguida de la eliminación del grupo protector de carboxilo GP². La ciclación, desprotección de GP¹ y GP², y la reacción de formación de carbamato con (4b-1), (4b-2) o (4b-3) son como se han descrito anteriormente.

Los grupos A se pueden introducir en cualquier etapa de la síntesis, bien como la última etapa según lo descrito anteriormente o antes, antes de la formación del macrociclo. En el siguiente esquema, se introducen los grupos A que son -CO-NH-SO₂R² o -CO-OR⁵ (que son como se ha especificado anteriormente):



En el esquema anterior, GP² es como se ha definido anteriormente y L¹ es un grupo P3

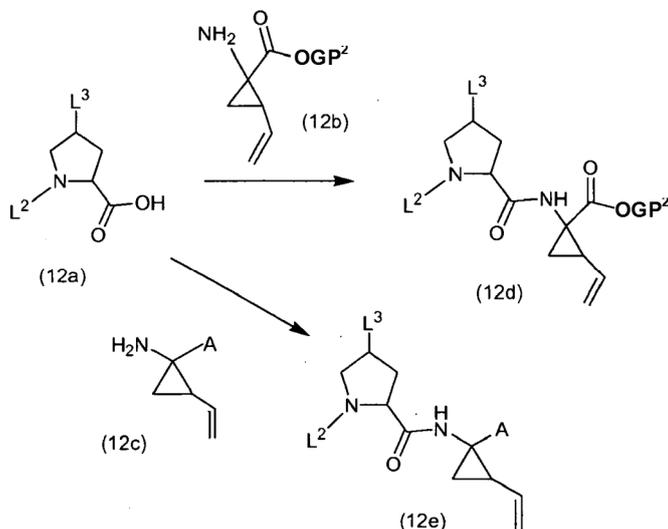


en el que n y R⁵ son como se han definido anteriormente y cuando X es N, L¹ también puede ser un grupo protector de nitrógeno (GP, según lo definido anteriormente) y cuando X es C, L¹ también puede ser un grupo -COOPG^{2a}, en el que el grupo PG^{2a} es un grupo protector de carboxilo similar a PG², pero en el que PG^{2a} es escindible selectivamente hacia PG². En una realización, PG^{2a} es *t*-butilo, y PG² es metilo o etilo.

Los productos intermedios (11c) y (11d) en los que L¹ representa un grupo (b) corresponden a los productos intermedios (1a) y se pueden seguir procesando según lo especificado anteriormente.

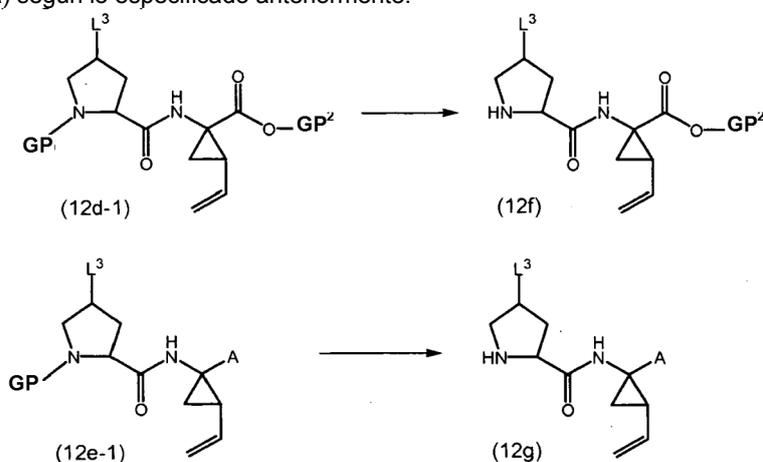
Acoplamiento de los bloques constitutivos P1 y P2

Los bloques constitutivos P1 y P2 se unen mediante una reacción de formación de amida siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. El bloque constitutivo P1 puede tener un grupo protector de carboxilo GP² (como en (12b)) o puede estar ya unido al grupo P1' (como en (12c)). L² es un grupo protector de N (GP) o un grupo (b), como se ha especificado anteriormente. L³ es hidroxilo, OGP¹ o un grupo -O-R¹¹ como se ha especificado anteriormente. Cuando en cualquiera de los siguientes esquemas de reacción, L³ es hidroxilo, antes de cada etapa de reacción, se puede proteger como un grupo -OGP¹ y, si se desea, posteriormente volverse a desproteger a una función hidroxilo libre. Del mismo modo descrito anteriormente, la función hidroxilo se puede convertir en un grupo -O-R¹¹.



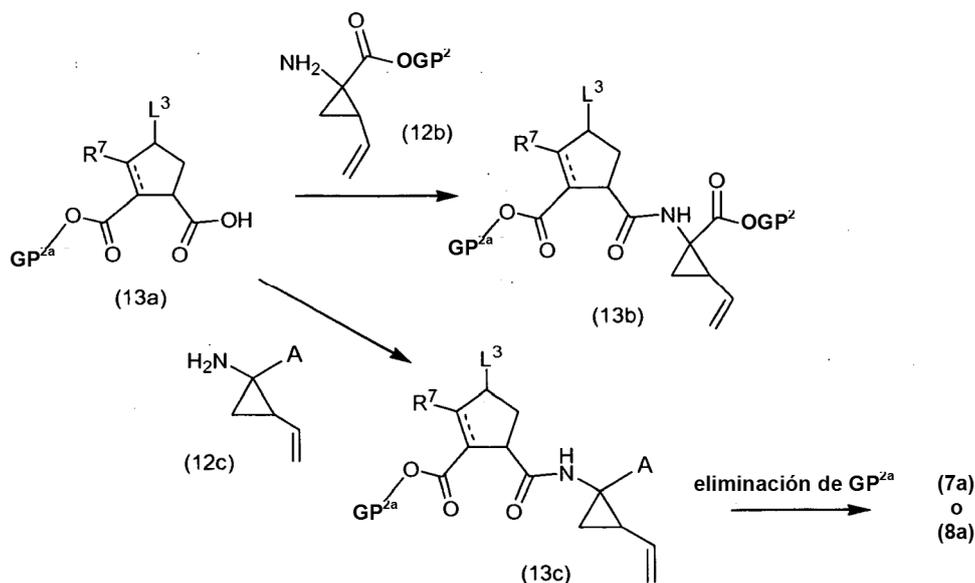
En el procedimiento del esquema anterior, se acopla un aminoácido ciclopropilo (12b) o (12c) a la función ácido del bloque constitutivo P2 (12a) con la formación de un enlace de tipo amida, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. Se obtienen productos intermedios (12d) o (12e). Cuando, en este último, L^2 es un grupo (b), los productos resultantes son secuencias P3-P2-P1 que abarcan algunos de los productos intermedios (11c) o (11d) del esquema de reacción anterior. La eliminación del grupo protector de ácido de (12d), usando las condiciones apropiadas para el grupo protector usado, seguida del acoplamiento con una sulfonamida $H_2N-SO_2R^2$ (2b), una fosoramida (2d) o con HOR^1 (2c) según lo descrito anteriormente, produce de nuevo los productos intermedios (12e), en los que -A son grupos amida o éster. Cuando L^2 es un grupo protector de N, se puede retirar, generando productos intermedios (5a) o (6a). En una realización, el GP en esta reacción es un grupo BOC y GP^2 es metilo o etilo. Cuando, además, L^3 es hidroxilo, el material de partida (12a) es Boc-L-hidroxiprolina. En una realización particular, el GP es BOC, GP^2 es metilo o etilo y L^3 es $-OR^{11}$.

En una realización, L^2 es un grupo (b) y estas reacciones implican el acoplamiento de P1 a P2-P3, lo que genera los productos intermedios (1a-1) o (1a) anteriormente mencionados. En otra realización, L^2 es un grupo protector GP de N, que es como se ha especificado anteriormente, y la reacción de acoplamiento genera los productos intermedios (12d-1) o (12e-1), de los que se puede retirar el grupo GP usando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente, obteniéndose los productos intermedios (12-f) o respectivamente (12g), que engloban los productos intermedios (5a) y (6a) según lo especificado anteriormente:

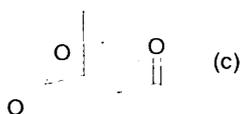


En una realización, el grupo L^3 de los esquemas anteriores representa un grupo $-O-GP^1$ que se puede introducir en un material de partida (12a) en el que L^3 es hidroxilo. En este ejemplo, GP^1 se selecciona de modo que sea escindible selectivamente hacia el grupo L^2 siendo GP .

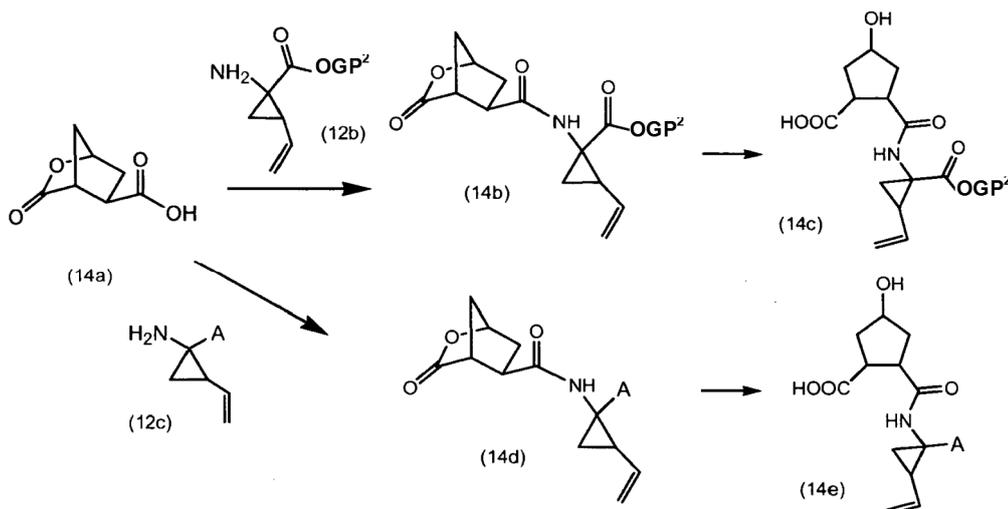
De una manera similar, los bloques constitutivos P2 en los que X es C, que son derivados de ciclopentano o ciclopenteno, se pueden unir a bloques constitutivos P1 como se indica en el siguiente esquema, en el que A, R^7 , L^3 son como se ha especificado anteriormente, y GP^2 y GP^{2a} son grupos protectores de carboxilo. GP^{2a} , en general, se selecciona de manera que sea escindible selectivamente hacia el grupo GP^2 . La eliminación del grupo GP^{2a} de (13c) genera los productos intermedios (7a) o (8a), que pueden hacerse reaccionar con (5b) según lo descrito anteriormente.



5 En una realización particular, en la que X es C, R⁷ es H, y en la que X y el carbono que porta R⁷ están unidos por un enlace simple (siendo P2 un resto ciclopentano), PG^{2a} y L³ tomados juntos forman un enlace y el bloque constitutivo P2 está representado por la fórmula:



10 Se hace reaccionar el ácido bicíclico (14a) con (12b) o (12c) de manera similar a la descrita anteriormente para (14b) y (14c), respectivamente, en la que se abre la lactona dando productos intermedios (14c) y (14e). Las lactonas se pueden abrir usando procedimientos de hidrólisis de éster, por ejemplo, usando las condiciones de reacción descritas anteriormente para la eliminación alcalina de un grupo GP¹ de (9b), en particular, usando condiciones básicas tales como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, NaOH, KOH, en particular, LiOH.

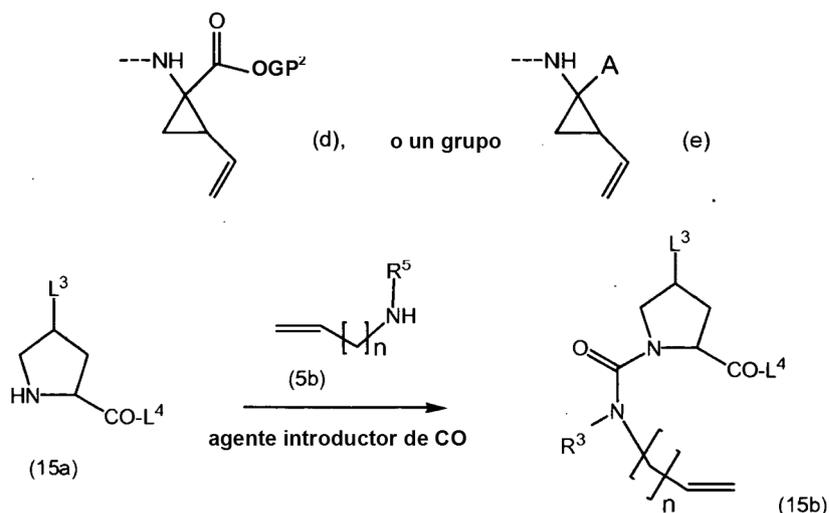


15 Los productos intermedios (14c) y (14e) se pueden seguir procesando según lo descrito más adelante en la presente memoria.

20 Acoplamiento de los bloques constitutivos P3 y P2

Para los bloques constitutivos P2 que tienen un resto pirrolidina, se unen los bloques constitutivos P3 y P2 o P3 y P2-P1 usando una reacción de formación de carbamato siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para

el acoplamiento de (5a) con (5b). En el siguiente esquema de reacción, se representa un procedimiento general para acoplar bloques P2 que tienen un resto pirrolidina, en el que L^3 es como se ha especificado anteriormente y L^4 es un grupo $-O-GP^2$, un grupo

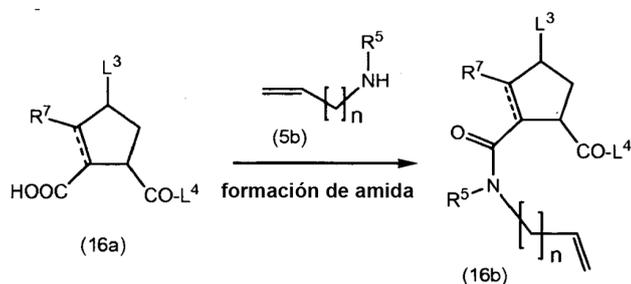


5

En una realización, L^4 de (15a) es un grupo $-OGP^2$, el grupo GP^2 se puede eliminar y el ácido resultante se puede acoplar con aminoácidos de ciclopropilo (12a) o (12b), generando los productos intermedios (12d) o (12e) en los que L^2 es un radical (d) o (e).

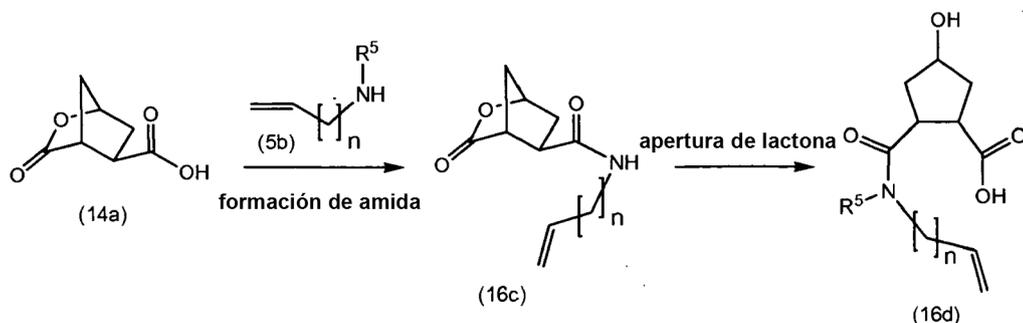
10

En el siguiente esquema, se muestra un procedimiento general para el acoplamiento de los bloques P3 con un bloque P2 o con un bloque P2-P1 en el que P2 es un ciclopentano o ciclopenteno. L^3 y L^4 son como se ha especificado anteriormente.



15

En una realización particular, L^3 y L^4 tomados conjuntamente pueden formar un puente de lactona como en (14a), y el acoplamiento de un bloque P3 con un bloque P2 es como se explica a continuación:



20

Se hace reaccionar la lactona bicíclica (14a) con (5b) en una reacción de formación de amida, formándose la amida (16c) en la que se abre el puente de lactona, formándose (16d). Las condiciones de reacción para la formación de la amida y las reacciones de apertura de la lactona son como se han descrito anteriormente o de aquí en adelante en la presente memoria. El producto intermedio (16d), a su vez, se puede acoplar a un grupo P1 según lo descrito anteriormente.

25

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

5 Los bloques constitutivos P1, P1', P2 y P3 usados en la preparación de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de productos intermedios conocidos en la técnica. Una serie de tales síntesis se describe a continuación con más detalle.

10 Primero se pueden preparar los bloques constitutivos individuales y, posteriormente, acoplarlos entre sí o, alternativamente, se pueden acoplar entre sí los precursores de los bloques constitutivos y modificarlos en una etapa posterior a la composición molecular deseada.

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

15

Síntesis de bloques constitutivos P2

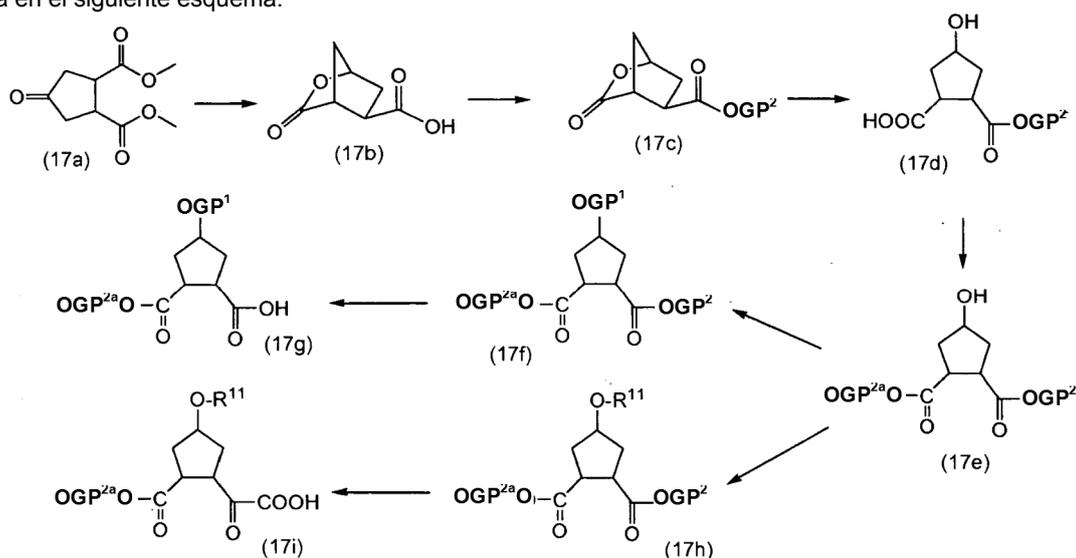
Los bloques constitutivos P2 bien contienen una pirrolidina, un ciclopentano o un resto ciclopenteno sustituido con un grupo $-OR^{11}$.

20

Los bloques constitutivos P2 que contienen un resto pirrolidina se pueden obtener de hidroxiprolina disponible en el mercado.

25

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



30

El ácido bicíclico (17b) se puede preparar, por ejemplo, a partir de 3,4-bis(metoxicarbonil)-ciclopentanona (17a), según lo 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, seguida de la hidrólisis de los ésteres y, finalmente, el cierre del anillo, dando la lactona bicíclica (17b) mediante procedimientos de formación de lactonas, en particular, mediante el uso de anhídrido acético en presencia de una base débil tal como piridina. A continuación, se puede proteger la funcionalidad de ácido carboxílico de (17b) mediante la introducción de un grupo protector de carboxilo adecuado, tal como un grupo GP², que es como se ha especificado anteriormente, proporcionando así el éster bicíclico (17c). El grupo GP², en concreto, es lábil en medio ácido tal como un grupo *t*-butilo y se introduce, por ejemplo, mediante el tratamiento con isobuteno en presencia de un ácido de Lewis o con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como una amina terciaria como dimetilaminopiridina o trietilamina en un disolvente como diclorometano. La apertura de la lactona (17c) usando condiciones de reacción descritas anteriormente, en particular, con hidróxido de litio, produce el ácido (17d), que se puede seguir usando en reacciones de acoplamiento con bloques constitutivos P1. El ácido libre de (17d) también se puede proteger, preferentemente, con un grupo protector de ácido GP^{2a} que sea escindible selectivamente hacia GP², y la función hidroxilo se puede convertir en un grupo $-OGP^1$ o en un grupo $-OR^{11}$. Los productos obtenidos tras eliminar el grupo GP² son productos intermedios (17g) y (17i) que corresponden a los productos intermedios (13a) o (16a) especificados anteriormente.

45

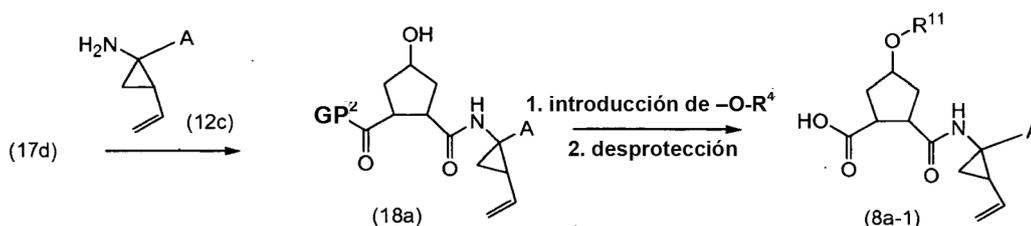
Se pueden preparar productos intermedios con estereoquímica específica mediante la resolución de los productos intermedios en la secuencia de reacción anterior. Por ejemplo, se puede resolver (17b) siguiendo procedimientos

conocidos en la técnica, por ejemplo, por la acción de la forma de sal con una base ópticamente activa o mediante cromatografía quiral, y los estereoisómeros resultantes se pueden seguir procesando como se ha descrito anteriormente. Los grupos OH y COOH de (17d) están en posición *cis*. Los análogos *trans* se pueden preparar mediante la inversión de la estereoquímica en el carbono que porta la función -OH mediante el uso de reactivos específicos en las reacciones, introduciendo -OGP¹ o -O-R¹¹ que invierten la estereoquímica, tal como, por ejemplo, mediante la aplicación de una reacción de Mitsunobu.

5

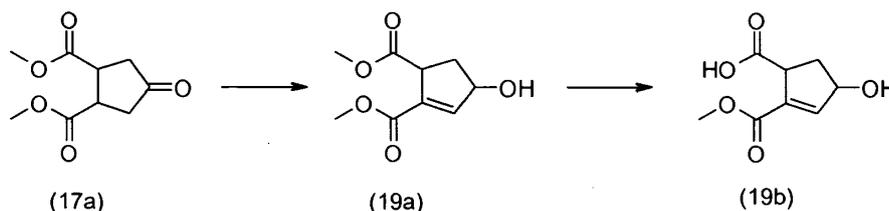
En una realización, los productos intermedios (17d) se acoplan a los bloques P1 (12b) o (12c), cuyas reacciones de acoplamiento corresponden al acoplamiento de (13a) o (16a) con los mismos bloques P1, usando las mismas condiciones. La posterior introducción de un sustituyente -O-R¹¹ según lo descrito anteriormente seguida de la eliminación del grupo de protección de ácidos GP² genera los productos intermedios (8a-1), que son una subclase de los productos intermedios (7a) o parte de los productos intermedios (16a). Los productos de reacción de la eliminación de GP² se pueden acoplar además a un bloque constitutivo P3. En una realización, GP² de (17d) es *t*-butilo que se puede eliminar en condiciones ácidas, por ejemplo, con ácido trifluoroacético.

15



Se puede preparar un bloque constitutivo P2 insaturado, es decir, un anillo de ciclopenteno como se ilustra en el siguiente esquema.

20

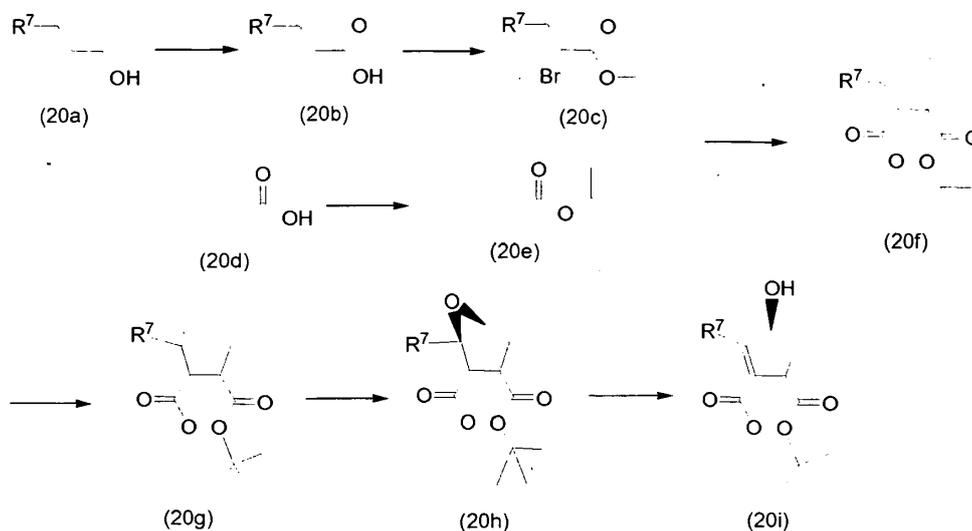


Una reacción de eliminación por bromación de 3,4-bis(metoxicarbonil)ciclopentanona (17a) según lo descrito por Dolby *et al.* en *J. Org. Chem.* 36 (1971) 1277-1285, seguida de la reducción de la funcionalidad ceto con un agente reductor como el borohidruro de sodio proporciona el ciclopentanol (19a).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

25

Se puede preparar un bloque constitutivo P2 insaturado, en el que R⁷ también puede ser distinto de hidrógeno, como se muestra en el siguiente esquema.

30

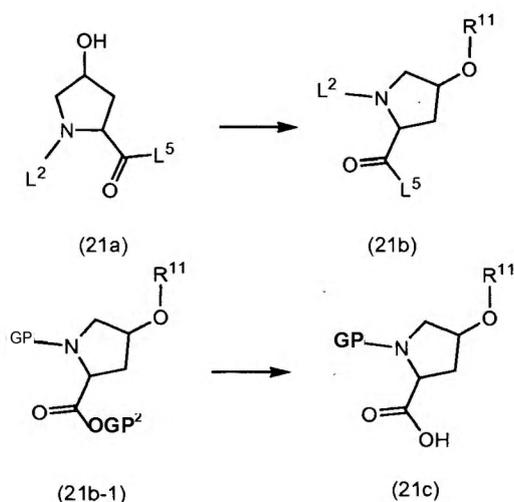


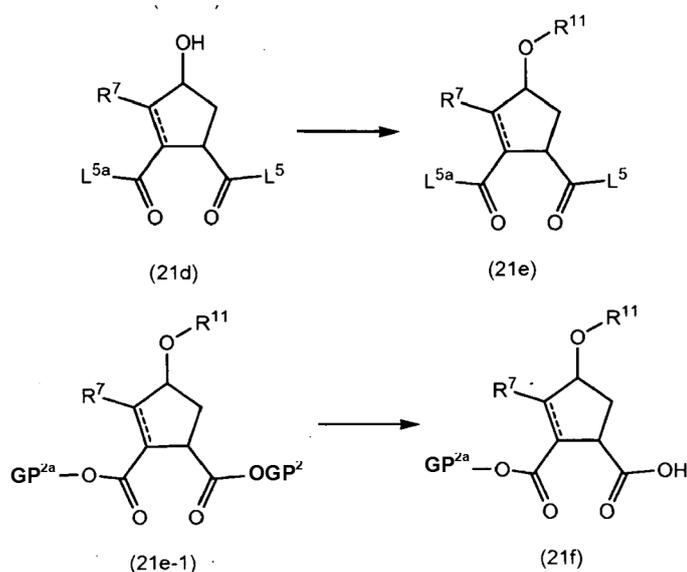
La oxidación de 3-metil-3-buten-1-ol (20a) disponible en el mercado, en particular, mediante un agente de oxidación como clorocromato de piridinio proporciona (20b), que se convierte en el correspondiente metiléster, por ejemplo, mediante el tratamiento con cloruro de acetilo en metanol, seguido de una reacción de bromación con bromo, produciendo el α -bromo-éster (20c). Luego se puede condensar este último con el alqueniléster (20e), obtenido a partir de (20d) mediante una reacción de formación de ésteres. El éster de (20e) es preferentemente un *t*-butiléster que se puede preparar a partir del correspondiente ácido (20d) disponible en el mercado, por ejemplo, mediante al tratamiento con di-*tert*-butil-dicarbonato en presencia de una base como dimetilaminopiridina. El producto intermedio (20e) se trata con una base tal como diisopropilamida de litio en un disolvente como tetrahidrofurano, y se hace reaccionar con (20c), dando el alquenildiéster (20f). La ciclación de (20f) mediante una reacción de metátesis de olefinas, realizada según lo descrito anteriormente, proporciona derivado de ciclopenteno (20g). La epoxidación estereoselectiva de (20g) se puede llevar a cabo usando el método de epoxidación asimétrica de Jacobsen, obteniéndose epóxido (20h). Finalmente, una reacción de apertura de epóxido en condiciones básicas, por ejemplo, mediante la adición de una base, en particular, DBN (1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-eno), produce el alcohol (20i). Opcionalmente, se puede reducir el doble enlace del producto intermedio (20i), por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, usando un catalizador de tipo paladio sobre carbono, produciendo el correspondiente compuesto de ciclopentano. Se puede eliminar el *t*-butiléster en el ácido correspondiente, que posteriormente se acopla al elemento constitutivo P1.

El grupo $-O-R^{11}$ se puede introducir en los anillos de pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno en cualquier fase conveniente de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Un enfoque es introducir primero el grupo $-O-R^{11}$ en dichos anillos y, posteriormente, añadir los otros bloques constitutivos deseados, es decir, P1 (opcionalmente con la cola P1') y P3, tras lo que se realiza la formación del macrociclo. Otro enfoque consiste en acoplar los bloques constitutivos P2, que no portan sustituyente $-O-R^{11}$, con cada P1 y P3, y añadir el grupo $-O-R^{11}$ bien antes o después de la formación del macrociclo. En el último procedimiento, los restos P2 tienen un grupo hidroxilo que se puede proteger mediante un grupo protector de hidroxilo GP¹.

Los grupos R^{11} se pueden introducir en los bloques constitutivos P2 haciendo reaccionar los productos intermedios sustituidos con hidroxilo (21a) o (21b) con los productos intermedios (4b) de manera similar a lo descrito anteriormente para la síntesis de (I) partiendo de (4a). Estas reacciones se representan en los siguientes esquemas, en los que L^2 es como se ha especificado anteriormente, y L^5 y L^{5a} representan, de manera independiente entre sí, hidroxilo, un grupo protector de carboxilo $-OGP^2$ o $-OGP^{2a}$, o L^5 también puede representar un grupo P1, tal como un grupo (d) o (e) como se ha especificado anteriormente, o L^{5a} también puede representar un grupo P3 tal como un grupo (b) como se ha especificado anteriormente. Los grupos GP^2 y GP^{2a} son como se ha especificado anteriormente. Cuando los grupos L^5 y L^{5a} son GP^2 o GP^{2a} , se seleccionan de modo que cada grupo sea selectivamente escindible hacia el otro. Por ejemplo, uno de entre L^5 y L^{5a} puede ser un grupo metilo o etilo, y el otro un grupo bencilo o *t*-butilo.

En una realización de (21a), L^2 es GP y L^5 es $-OGP^2$, o de (21d), L^{5a} es $-OGP^2$ y L^5 es $-OGP^2$, y los grupos GP^2 se retiran según lo descrito anteriormente.



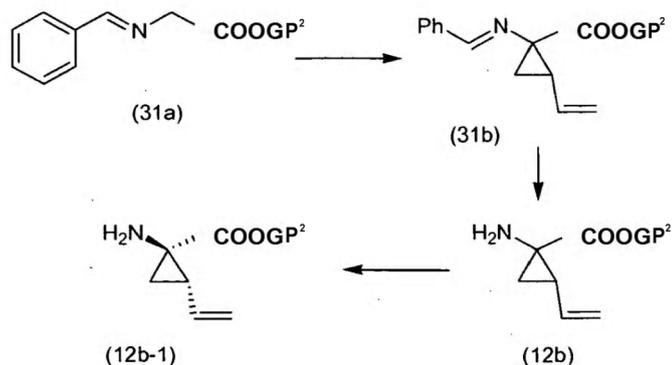


5 En otra realización, el grupo L² es BOC, L⁵ es hidroxilo y el material de partida (21a) es BOC-hidroxi prolina disponible en el mercado o cualquier otra forma estereoisomérica de la misma, por ejemplo, BOC-L-hidroxi prolina, en particular, el isómero *trans* de esta última. Cuando L⁵ de (21b) es un grupo protector de carboxilo, se puede retirar mediante procedimientos descritos anteriormente, obteniéndose (21c). En otra realización más, GP de (21b-1) es Boc y GP² es un alquiléster inferior, en particular, un metil- o etiléster. La hidrólisis del último éster en el ácido se puede hacer mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, hidrólisis de ácido 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 ciclopropano o ciclopenteno sustituidos con hidroxilo (21d) se convierten en (21e), que cuando L⁵ y L^{5a} son -OGP² o -OGP^{2a}, se pueden convertir en los correspondientes ácidos (21f) mediante la eliminación del grupo GP². La eliminación de GP^{2a} de (21e-1) conduce a productos intermedios similares.

15 Síntesis de bloques constitutivos P1

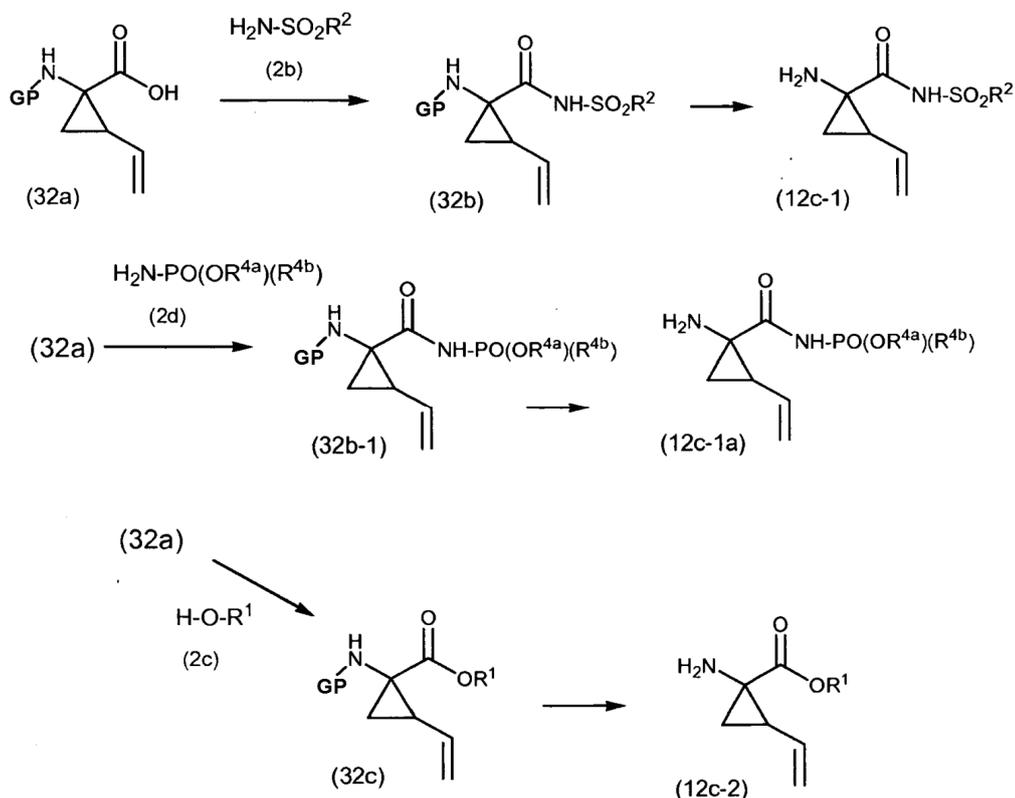
El aminoácido ciclopropano usado en la preparación del fragmento P1 está disponible en el mercado o se puede preparar usando procedimientos conocidos en la técnica.

20 En particular, se puede obtener el etiléster de amino-vinil-ciclopropilo (12b) de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 00/09543 o como se ilustra en el siguiente esquema, en el que GP² es un grupo protector de carboxilo como se ha especificado anteriormente:



25 El tratamiento de la imina (31a) disponible en el mercado o fácilmente obtenible con 1,4-dihalo-buteno en presencia de una base produce (31b), que tras la hidrólisis produce aminoácido de ciclopropilo (12b), que tiene el sustituyente alilo *syn* con respecto del grupo carboxilo. La resolución de la mezcla enantiomérica (12b) produce (12b-1). La resolución se realiza mediante procedimientos conocidos en la técnica tales como separación enzimática; cristalización con un ácido quiral; o derivatización química; o mediante cromatografía en columna quiral. Los productos intermedios (12b) o (12b-1) se pueden acoplar a los derivados P2 apropiados según lo descrito anteriormente.

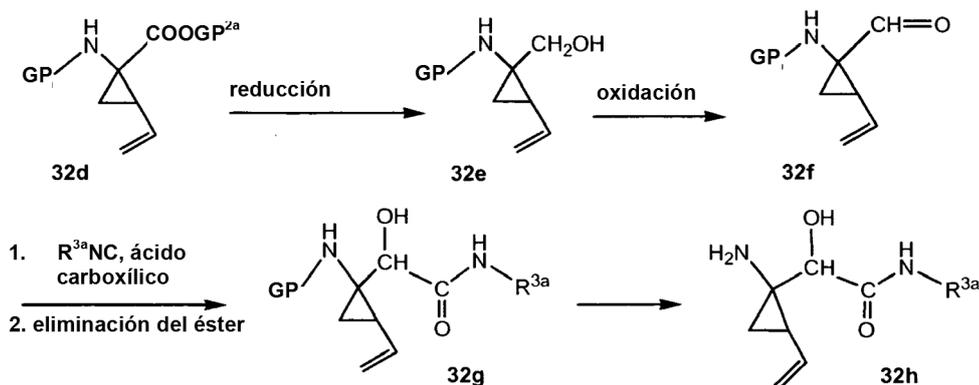
Los bloques constitutivos P1 para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que A es $-\text{COOR}^1$, $-\text{CO-NH-SO}_2\text{R}^2$ o $-\text{CO-NH-PO}(\text{OR}^{4a})(\text{OR}^{4b})$ se pueden preparar mediante la reacción de aminoácidos (32a) con el alcohol, la sulfonamida o la fosforamida apropiados, respectivamente, en condiciones convencionales para la formación de éster o amida. Los aminoácidos ciclopropilo (32a) se preparan mediante la introducción de un grupo protector GP de N, y la eliminación de GP² y de los aminoácidos protegidos por GP resultantes (32a) se convierten en las amidas (12c-1) o los ésteres (12c-2), que son subgrupos de los productos intermedios (12c), como se indica en el siguiente esquema de reacción, en el que GP es como se ha especificado anteriormente.



La reacción de (32a) con la amina (2b) o con (2d) es un procedimiento de formación de amida. La reacción similar con (2c) es una reacción de formación de éster. Ambos tipos de reacción se pueden llevar a cabo siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. Esta reacción genera los productos intermedios (32b), (32b-1) o (32c), a partir de los cuales el grupo protector de amino se elimina mediante métodos convencionales tales como los descritos anteriormente. Esto a su vez genera el producto intermedio deseado (12c-1), (12c-1a) o (12c-2). Los materiales de partida (32a) se pueden preparar a partir de los productos intermedios (12b) anteriormente mencionados, introduciendo primero un grupo protector GP de N y, posteriormente, eliminando el grupo GP².

En una realización, la reacción de (32a) con (2b) o con (2d) se realiza mediante el tratamiento del aminoácido con un agente de acoplamiento, por ejemplo, *N,N'*-carbonil-diimidazol (CDI) o similares, en un disolvente como THF seguido de la reacción con (2b) o con (2b-1) en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU). Alternativamente, se puede tratar el aminoácido con (2b) o (2d) en presencia de una base como diisopropiltilamina o con hidruro de sodio en el caso de (2d), seguido del tratamiento con un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio (disponible en el mercado como PyBOP®) para efectuar la introducción del grupo sulfonamida.

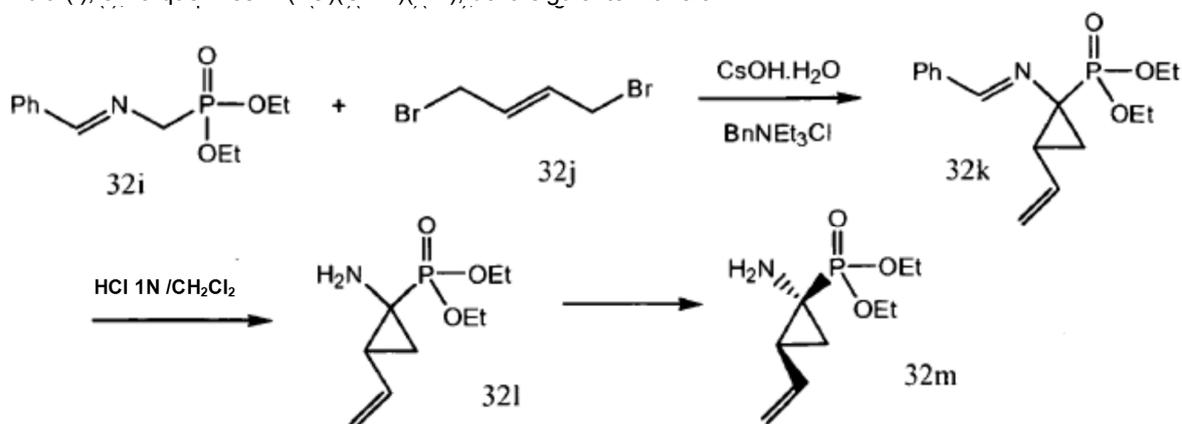
Los bloques constitutivos P1 para la preparación de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que A es $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$, se preparan convenientemente como se ha indicado en el siguiente esquema.



GP^{2a} del material de partida (32d) es un grupo alquilo, en particular, alquilo C₁₋₆ tal como metilo o etilo. (32d) se puede obtener mediante una reacción de formación de éster de (32a) con un alcohol apropiado, o mediante la introducción de un grupo protector GP de nitrógeno en (12b), según lo descrito anteriormente. La reducción del grupo éster del derivado de aminoácido (32d) en el correspondiente producto intermedio de hidroximetileno (32e), efectuada, por ejemplo, mediante el tratamiento con borohidruro de litio, seguida de la oxidación del grupo hidroximetileno resultante usando un oxidante suave tal como, por ejemplo, periodinano de Dess-Martin, proporciona el aldehído (32f). La reacción del último aldehído (32f) con un derivado de isonitrilo adecuado y en presencia de un ácido carboxílico tal como ácido trifluoroacético (TFA) en presencia de una base, por ejemplo, piridina, en una reacción de Passerini (según lo descrito, por ejemplo, en *Org. Lett.*, Vol. 2, N° 18, 2000), da el éster de ácido carboxílico de la α -hidroxiamida resultante, por ejemplo, en el caso de TFA, el trifluoroacetato. A continuación, se puede retirar el éster carboxílico de la α -hidroxiamida así obtenida usando procedimientos convencionales, por ejemplo, en condiciones básicas tales como LiOH, produciendo de este modo α -hidroxiamida (32g). La eliminación del grupo GP genera los productos intermedios (32h), que se pueden acoplar a un grupo P2. La función hidroxilo de (32g) se puede oxidar en la correspondiente α -cetoamida, pero con el fin de evitar reacciones secundarias, se usan la α -hidroxiamida o su éster carboxílico precursor en reacciones adicionales (tales como la eliminación del grupo protector de N, el acoplamiento con un resto P2, etc.). A continuación, se lleva a cabo la oxidación del grupo α -hidroxilo del resto P1 en cualquier etapa conveniente de la síntesis, por ejemplo, después de este acoplamiento con un resto P2 o en etapas posteriores de la síntesis, por ejemplo, la última etapa, con el uso de un oxidante suave tal como, por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin, dando así compuestos de fórmula I, o productos intermedios, en los que A es $-C(=O)C(=O)NR^{3a}R^{3b}$.

El procedimiento anterior, es decir, la reducción del éster, la oxidación al aldehído, la reacción con un isonitrilo también se puede realizar en etapas posteriores del procedimiento de síntesis, por ejemplo, tras la formación del macrociclo.

Los bloques constitutivos P1 útiles para la preparación de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que A es $-C(=O)NH-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$ o $-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$, se puede preparar un fosfonato siguiendo los procedimientos descritos en el documento WO 2006/020276. En particular, se puede preparar los compuestos de Fórmula (I), en la que A es $-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$, de la siguiente manera:



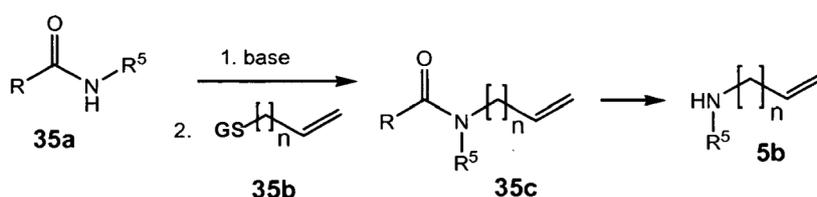
Se hace reaccionar el material de partida 32i con una base, en particular, con CsOH, preferentemente, en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de trietilbencilamonio, y se añade 32j, formando un anillo de ciclopropilo con una cadena lateral de vinilo, es decir, fosfonato de ciclopropilo 32k. El grupo protector de fenil-

CH= se elimina en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl en diclorometano), produciendo 32l. Este último se puede resolver en sus estereoisómeros mediante la metodología conocida en la técnica, por ejemplo, mediante la formación de una sal con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, con ácido dibenzoil-L-tartárico, que tras la eliminación del derivado de ácido tartárico produce 32m. Los análogos distintos de los fosfonatos de etilo se pueden preparar a partir de materiales de partida 32i que tienen grupos éster distintos del alcohol etílico. Los materiales de partida 32i son materiales conocidos o se pueden preparar fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

A su vez, los productos intermedios (12c-1) o (12c-2) se pueden acoplar a los derivados de prolina, ciclopentano o ciclopenteno apropiados según lo descrito anteriormente.

Síntesis de bloques constitutivos P3

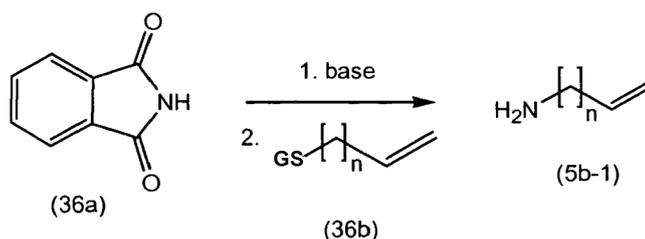
Los bloques constitutivos P3 están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con metodologías conocidas por el experto en la materia. Una de estas metodologías se muestra en el siguiente esquema y usa aminas monoaciladas tales como trifluoroacetamida o una amina protegida con Boc.



En el esquema anterior, R junto con el grupo CO forma un grupo protector de N, en particular, R es *t*-butoxi, trifluorometilo; R⁵ y n son como se han definido anteriormente y GS es un grupo saliente, en particular, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo.

Las aminas monoaciladas (33a) se tratan con una base fuerte tal como hidruro de sodio y, posteriormente, se hacen reaccionar con un reactivo GS-alqueniilo C₅₋₈ (33b), en particular, haloalqueniilo C₅₋₈, formando las correspondientes aminas protegidas (33c). La desprotección de (33c) proporciona (5b), que son bloques constitutivos P3. La desprotección dependerá del grupo funcional R, por lo tanto, si R es *t*-butoxi, la desprotección de la correspondiente amina protegida con Boc se puede lograr con un tratamiento ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético. Alternativamente, cuando R es, por ejemplo, trifluorometilo, la eliminación del grupo R se realiza con una base, por ejemplo, hidróxido de sodio.

El siguiente esquema ilustra otro método más para preparar un bloque constitutivo P3, en concreto, una síntesis de Gabriel de alquenilaminas C₅₋₈ primarias, que se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de una ftalimida (34a) con una base, tal como NaOH o KOH, y con (33b), que es como se ha especificado anteriormente, seguido de la hidrólisis del producto intermedio de N-alqueniil-imida para generar una alquenilamina C₅₋₈ primaria (5b-1).



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

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 ser grupos nitro N-alquilados reducidos a grupos amino, pudiéndose un átomo de halógeno intercambiarse por otro halógeno.

Hay una serie de productos intermedios usados para preparar los compuestos de fórmula (I) que son compuestos conocidos o análogos de compuestos conocidos, que se pueden preparar siguiendo las modificaciones de metodologías conocidas en la técnica fácilmente accesibles para el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido

de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxílico o ácido bencenocarboxílico sustituido con halógeno, por ejemplo, ácido 3-clorobenceno-carboxílico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, *tert*-butil-hidroperóxido. Los 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.

Las formas puras estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución en contracorriente, cromatografía líquida y similares.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que son suficientemente básicos o ácidos se pueden convertir en las formas de sal diastereoméricas correspondientes mediante la reacción con un ácido quiral adecuado, respectivamente, una base quiral. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de una base o un ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica la cromatografía líquida, en particular, la cromatografía líquida con el uso de una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también se pueden obtener de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se puede sintetizar mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos pueden emplear ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según lo especificado en la presente memoria, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula (I) según lo especificado en la presente memoria, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para actuar de una manera profiláctica contra, para estabilizar o para reducir la infección viral y, en particular, la infección viral por el VHC, en sujetos infectados o sujetos en riesgo de ser infectados. En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica como se ha especificado en la presente memoria, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se ha especificado en la presente memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se ha especificado en la presente memoria.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para los propósitos de administración. Como composiciones apropiadas, cabe citar todas las composiciones empleadas normalmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o complejo metálico, como el principio activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para la administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de las preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos.

Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por inhalación oral o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración por esta vía. Por lo tanto, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una solución. Cualquier sistema desarrollado para la administración de soluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación oral o insuflación es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

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

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. "Forma de dosificación unitaria", como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.

Los compuestos de fórmula (I) presentan propiedades antivirales. Las infecciones virales y sus enfermedades asociadas que se pueden tratar con el uso de los compuestos y los métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones causadas por el VHC y otros flavivirus patógenos, tales como fiebre amarilla, fiebre del dengue (tipos 1-4), encefalitis de San Luis, encefalitis japonesa, encefalitis de Murray valley, virus del Nilo Occidental y virus Kunjin. Las enfermedades asociadas con el VHC incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que conduce a cirrosis, enfermedad hepática en fase terminal y HCC; y para los otros flavivirus patógenos, las enfermedades incluyen fiebre amarilla, fiebre por dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Una serie de compuestos de la presente invención son además activos contra cepas mutadas del VHC. Además, muchos de los compuestos de la presente invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo una semivida aceptable, ABC (área bajo la curva) y valores máximos y carencia de fenómenos desfavorables tales como una aparición rápida insuficiente y retención de tejido.

La actividad antiviral *in vitro* contra el VHC de los compuestos de fórmula (I) se puede probar en un sistema de replicación del VHC celular basado en Lohmann *et al.* (1999) *Science* 285:110-113, con las modificaciones adicionales descritas por Krieger *et al.* (2001) *Journal de Virology* 75: 4614-4624 (incorporada en la presente memoria como referencia), que se ejemplifica mejor en el apartado de ejemplos. Este modelo, aunque no es un modelo completo de infección para el VHC, está ampliamente aceptado como el modelo de replicación autónoma del ARN del VHC más sólido y eficaz disponible en la actualidad. Los compuestos que presentan actividad contra el VHC en este modelo celular se consideran candidatos para el desarrollo ulterior en el tratamiento de infecciones por VHC en mamíferos. Se apreciará que es importante distinguir entre los compuestos que interfieren específicamente con las funciones del VHC de los que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicación del VHC, y como consecuencia provocan la disminución del ARN del VHC o la concentración de la enzima indicadora vinculada. Se conocen ensayos en el campo para la evaluación de la citotoxicidad celular basados, por ejemplo, en la actividad de las enzimas mitocondriales que usan colorantes fluorogénicos rédox como resazurina. Por otra parte, existen sistemas celulares de cribado inverso para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad del gen indicador unido, tal como la luciferasa de luciérnaga. Mediante transfección estable, los tipos de células apropiados se pueden dotar de un gen indicador de luciferasa cuya expresión depende de un promotor del gen constitutivamente activo, y tales células se pueden usar como cribado inverso para eliminar los inhibidores no selectivos.

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente, sus propiedades contra el VHC, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas isoméricas estereoquímicamente, son útiles en el tratamiento de los individuos infectados por un virus, particularmente, un virus que es el VHC, y para la profilaxis de infecciones virales, en particular, las infecciones por VHC. 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 el VHC.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden usar, por lo tanto, como un medicamento. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con virus o a sujetos susceptibles de ser infectados por virus de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, en particular, la infección por VHC.

La presente invención también se refiere 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 una infección viral, particularmente, la infección por el VHC.

La presente invención se refiere además a compuestos de la invención para su uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente infectado por un virus o que está en riesgo de padecer una infección por un virus, en particular, por el VHC, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de fórmula (I), según lo especificado en la presente memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), según lo especificado en la presente memoria.

En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz antiviral sería de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, o de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, o de 0,5 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contengan 1 a 1.000 mg y, en particular, de 5 a 200 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.

La invención también se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula (I), incluyendo una forma estereoisomérica del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro compuesto antiviral, en particular, otro compuesto contra el VHC. El término "combinación" puede referirse a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), como se ha especificado anteriormente, y (b) opcionalmente otro compuesto contra el VHC, como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de las infecciones por VHC.

Los compuestos contra el VHC que se pueden usar en tales combinaciones incluyen agentes seleccionados de entre un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de otra diana en el ciclo de vida del VHC y un agente inmunomodulador, y combinaciones de los mismos. Los inhibidores de la polimerasa del VHC incluyen NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, HCV-371, HCV-086, HCV-796 y R-1479. Los inhibidores de proteasas del VHC (inhibidores NS2-NS3 e inhibidores NS3-NS4A) incluyen los compuestos del documento WO 02/18369 (véase, por ejemplo, la página 273, líneas 9-22 y la página 274, línea 4 a página 276, línea 11); BILN-2061, VX-950, GS-9132 (ACH-806), SCH-503034 y SCH-6. Otros agentes que se pueden usar son los descritos en los documentos WO 98/17679, WO 00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO 99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO 2005/073216, WO 2005/073195 (Medivir) y agentes estructuralmente similares.

Los inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del VHC, incluyendo la helicasa NS3; inhibidores de metalo-proteasa; inhibidores de oligonucleótidos antisentido tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; ARNip tal como SIRPLEX-140-N y similares; ARN de horquilla corta codificado por vectores (ARNhc); ADNzimas; ribozimas específicas del VHC tales como heptazima, RPI.13919 y similares; inhibidores de entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de la alfa glucosidasa tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002 y BIVN 401.

Los agentes inmunomoduladores incluyen 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 de polietilenglicol (pegilados) tales como PEG interferón- α -2a (Pegasys®), PEG interferón- α -2b (PEG-Intron®), IFN- α -con1 pegilado y similares; formulaciones y derivatizaciones de larga acción de compuestos de interferón tales como albuferón α de interferón fusionado a albúmina y similares; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células tales como resiquimod y similares; interleucinas; compuestos que mejoran el desarrollo de la respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1 tales como SCV-07 y similares; agonistas de los receptores de tipo Toll tales como CpG-10101 (Actilon), isatoribina y similares; timosina α -1; ANA-245; ANA-246; diclorhidrato de histamina; propagermano; tetraclorodecaóxido; Ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos tales como civacir, XTL-6865 y similares; y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, HVC E1E2/MF59 y similares.

Otros agentes antivirales incluyen ribavirina, amantadina, viraclidina, nitazoxanida; telbivudina; NOV-205; taribavirina; inhibidores de la entrada de ribosoma interno; inhibidores virales de amplio espectro tales como inhibidores de la IMPDH y ácido micofenólico y derivados de los mismos, e incluyendo, pero sin limitación, VX-950, merimepodib (VX-497), VX-148 y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

Los agentes particulares para su uso en dichas combinaciones incluyen el interferón- α (IFN- α), interferón α pegilado o ribavirina, así como agentes terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra epítopos del VHC, ARN interferente pequeño (RNAip), ribozimas, ADNzimas, ARN antisentido, antagonistas de moléculas pequeñas de, por ejemplo, la proteasa NS3, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B.

En otro aspecto, se proporcionan combinaciones de un compuesto de fórmula (I) según lo especificado en la presente memoria y un compuesto contra el VIH. Estos últimos son preferentemente aquellos inhibidores del VIH que tienen un efecto positivo sobre el metabolismo y/o la farmacocinética de los fármacos que mejoran la biodisponibilidad. Un ejemplo de tal inhibidor del VIH es ritonavir. Como tal, la presente invención proporciona además una combinación que comprende (a) un inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El

compuesto ritonavir, sus sales farmacéuticamente aceptables y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 94/14436. El documento US 6.037.157 y las referencias citadas en el mismo: US 5.484.801, US 08/402.690, WO95/07696 y WO95/09614 divulgan formas de dosificación preferidas de ritonavir. Una realización se refiere a una combinación que comprende (a) un inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende opcionalmente un compuesto contra el VHC adicional seleccionado de entre los compuestos mencionados anteriormente.

La invención también se refiere a un proceso para preparar una combinación como se ha descrito en la presente memoria que comprende la etapa de combinar un compuesto de fórmula (I), como se ha especificado anteriormente, y otro agente tal como un antiviral, incluyendo un agente contra el VHC o contra el VIH, en particular, los mencionados anteriormente.

Las dichas combinaciones pueden encontrar uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por VHC u otro flavivirus o pestivirus patógeno en un mamífero infectado con el mismo, comprendiendo dicha combinación, en particular, un compuesto de fórmula (I), como se ha especificado anteriormente, e interferón α (IFN- α), interferón α pegilado o ribavirina; o la invención proporciona un método de tratamiento de un mamífero, en particular, un ser humano infectado con el VHC u otro flavivirus o pestivirus patógeno, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de una combinación como se ha especificado en la presente memoria. En particular, dicho tratamiento comprende la administración sistémica de dicha combinación y una cantidad eficaz es una cantidad tal que sea eficaz en el tratamiento de las afecciones clínicas asociadas con la infección por el VHC.

En una realización, las combinaciones mencionadas anteriormente se formulan en forma de una composición farmacéutica que incluye los principios activos descritos anteriormente y un vehículo, como se ha descrito anteriormente. Cada uno de los principios activos se puede formular por separado y las formulaciones pueden administrarse conjuntamente, o se puede proporcionar una formulación que contenga ambos y, si se desea, otros principios activos. En el primer caso, las combinaciones se pueden formular también como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia del VHC. Dicha composición puede adoptar cualquiera de las formas descritas anteriormente. En una realización, ambos ingredientes se formulan en una forma de dosificación tal como una combinación de dosis fija. En una realización particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), incluyendo una forma estereoisomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; y (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (c) un vehículo.

Los componentes individuales de las combinaciones de la presente invención se pueden administrar por separado en diferentes momentos en el transcurso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación, divididas o únicas. La presente invención pretende abarcar todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno, y el término "administrar" se ha de interpretar en consecuencia. En una realización preferida, las formas de dosificación separadas se administran simultáneamente.

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

Las combinaciones de la presente invención se pueden administrar a seres humanos en intervalos de dosificación específicos para cada componente comprendido en dichas combinaciones, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) como se ha especificado anteriormente y ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable pueden tener niveles de dosis en el intervalo de 0,02 a 5,0 g/día.

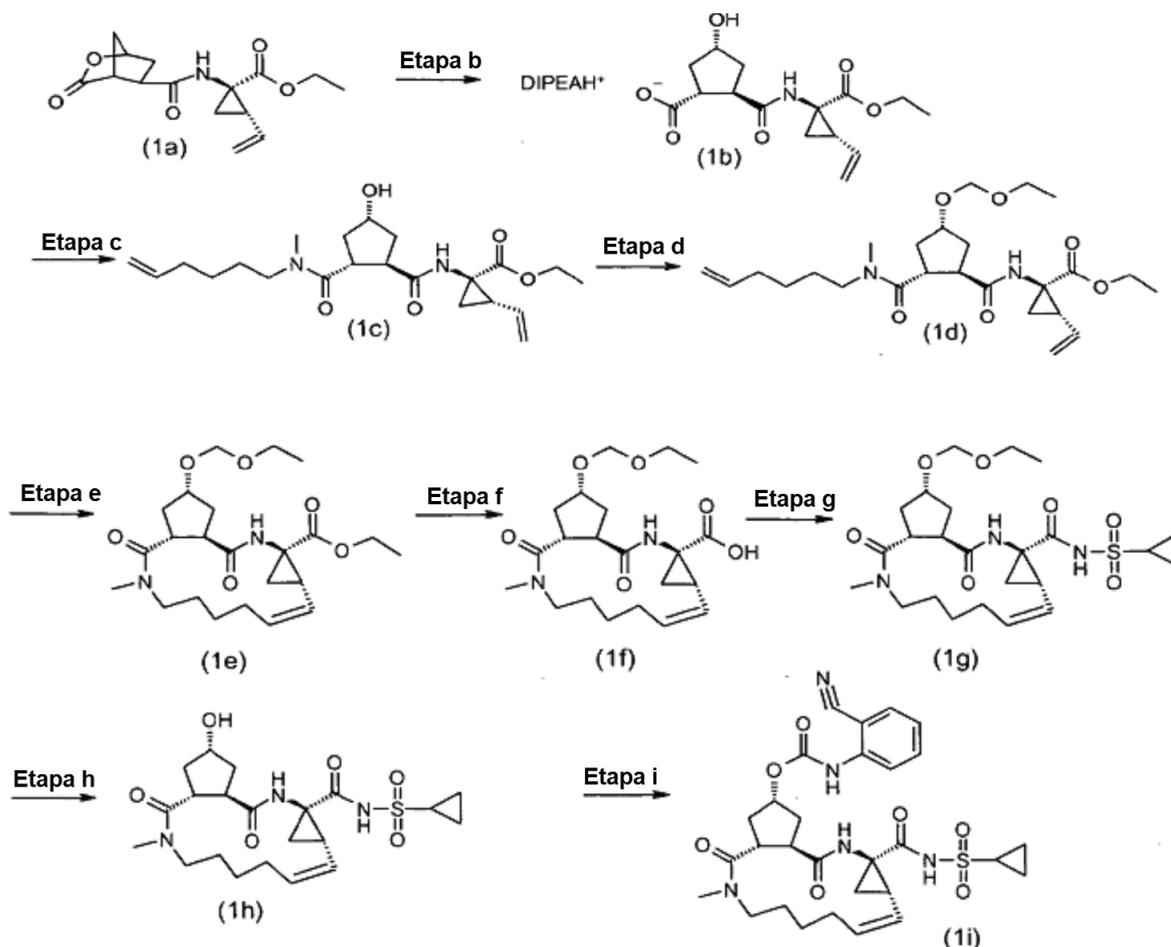
La relación en peso del compuesto de fórmula (I) con el ritonavir puede estar en el intervalo de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:15; o de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:10; o de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:1; o de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1; o de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:1; o de aproximadamente 1:5 a 1:1 a aproximadamente 5:1; o de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1; o de aproximadamente 2:1 a 1:1. El compuesto de fórmula (I) y el ritonavir se pueden administrar conjuntamente una o dos veces al día, preferentemente, por vía oral, de manera que la cantidad del compuesto de fórmula (I) por dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.500 mg; o de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.500 mg; o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 mg; o de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg; o de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg; y la cantidad de ritonavir por dosis es de 1 a aproximadamente 2.500 mg; o de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.500 mg; o de

aproximadamente 100 a aproximadamente 800 mg; o de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg; o de 40 a aproximadamente 100 mg de ritonavir.

Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y no limitarla. Algunos ejemplos muestran la preparación de bloques constitutivos, que se pueden acoplar a cualquier otro bloque constitutivo adecuado descrito en la presente memoria y no sólo a los bloques constitutivos de los productos finales de fórmula I ejemplificados.

10 Ejemplo 1



15 Etapa a: Etiléster de ácido 1-[(3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)-amino]-2-vinil-ciclopropano (1a)

A una solución de ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (857 mg, 5,5 mmol) en DMF (14 ml) y DCM (25 ml) a temperatura ambiente, se añadió etiléster de ácido 1-amino-2-vinilciclopropano-carboxílico (1,15 g, 6,0 mmol), HATU (2,29 g, 6,0 mmol) y DIPEA (3,82 ml, 22 mmol). Se agitó la reacción bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de CL-EM mostró la conversión completa y se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se volvió a disolver el residuo en DCM (100 ml) y HCl 0,1 M (ac.) y se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ (ac.) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título (1,6 g, 99 %). CL-EM (Procedimiento A): t_R = 2,46 min, > 95 %, m/z (IEN⁺) = 294 (MH⁺).

25 Etapa b: Sal diisopropiletilamina de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropil-carbamoil)-4-hidroxi-ciclopentano-carboxílico (1b)

A una solución del éster (1a) (800 mg, 2,73 mmol) en agua (15 ml) en cuba de reacción apta para microondas de 20 ml, se añadió DIPEA (1,2 ml, 6,8 mmol) y una varilla de agitación magnética. Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se agitó vigorosamente la suspensión inmiscible antes de introducirla en la cavidad del

microondas. Tras 1 min de agitación previa, se irradió la reacción durante 40 min a una temperatura ajustada de 100 °C. Después de enfriar hasta 40 °C, se concentró la solución transparente al vacío, y se coevaporó el aceite residual de color pardo 3 veces con acetonitrilo para eliminar cualquier agua residual. El compuesto del título bruto en forma de una sal de DIPEA se extrajo inmediatamente para la siguiente etapa. CL-EM (Procedimiento A): $t_R = 1,29$ min, > 95 %, m/z (IEH^+) = 312 (MH^+).

Etapa c: Etiléster de ácido 1-[[2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-hidroxiciclopentanocarbonil]amino]-2-vinilciclopropano-carboxílico (1c)

Se disolvió el ácido en bruto (1b) (5,5 mmol) en DCM (50 ml) y DMF (14 ml) seguido de la adición de HATU (2,09 g, 5,5 mmol), hex-5-enil-metil-amina (678 mg, 6,0 mmol) y DIPEA (3,08 ml, 17,5 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de CL-EM mostró la conversión completa y se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se volvió a disolver el residuo en EtOAc (100 ml) y se lavó la capa orgánica con HCl 0,1 M (ac), K_2CO_3 (ac.) y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. La evaporación del disolvente al vacío dio un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc:MeOH), proporcionando el compuesto del título (1,65 g, 74 %). CCF (Sílice): MeOH:EtOAc 5:95, $R_f = 0,5$; CL-EM (Procedimiento A): $t_R = 3,44$ min, > 95 %, m/z (IEH^+) = 407 (MH^+).

Etapa d: Etiléster de ácido 1-[[4-etoximetoxi-2-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentanocarbonil]-amino]-2-vinil-ciclopropano-carboxílico (1d)

A una solución agitada del dieno 1c (7,94 g, 0,02 mol) en DCM y DIPEA (9,7 ml, 6 eq) a 0 °C (baño de hielo), se añadió éter clorometilético (2,79 g, 3 eq). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, se concentró por evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:1→1:0), lo que dio el compuesto del título puro en forma de un jarabe de color ligeramente amarillo (6,67 g, 74 %).

Step e: Etiléster de ácido 17-etoximetoxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]-octadec-7-eno-4-carboxílico (1e)

Se disolvió el dieno (1d) (1,75 g) en dicloroetano seco (800 ml, solución 0,0046 M). Se burbujó la solución con argón durante 10 min, tras lo que se añadió un catalizador de primera generación de Hoveyda-Grubbs (20 mg 3,5 % molar) y se agitó la mezcla de reacción a 95 °C durante una noche. Se añadió más catalizador (25 mg) a la mezcla de reacción (en flujo de argón) y se agitó la reacción a 97 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió eliminador (100 mg), y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se concentró el filtrado por evaporación rotatoria y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice, lo que dio el compuesto del título puro (1,23 g. Rendimiento 75 %).

Etapa f: Ácido 17-etoximetoxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]-octadec-7-eno-4-carboxílico (1f)

Se mezcló el éster 1e (2,26 g) con THF (20 ml), MeOH (20 ml) y una solución de LiOH (1 N, 20 ml) y se agitó a 55 °C durante ~17 h. Se concentró la mezcla de reacción por evaporación rotatoria, se diluyó con agua (30-50 ml) y se acidificó con ácido cítrico al 10 % a pH 3-4. Se extrajo la solución turbia en acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se retiró el agente de secado por filtración y se eliminó el acetato de etilo por evaporación rotatoria. Se secó el residuo en alto vacío, lo que dio 2 g del compuesto del título en forma de una espuma blanca. El producto se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa g: (17-Etoximetoxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-eno-4-carbonil)-amida de ácido ciclopropanosulfónico (1g)

Se disolvió el ácido 1f en DCM seco (20 ml). Se añadió EDC (1,2 eq) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. La CL-EM mostró la conversión completa del material de partida. Se diluyó la solución con DCM y se lavó con agua (3 x 20 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM y se lavaron los extractos de DCM combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria que dio el jarabe de color marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

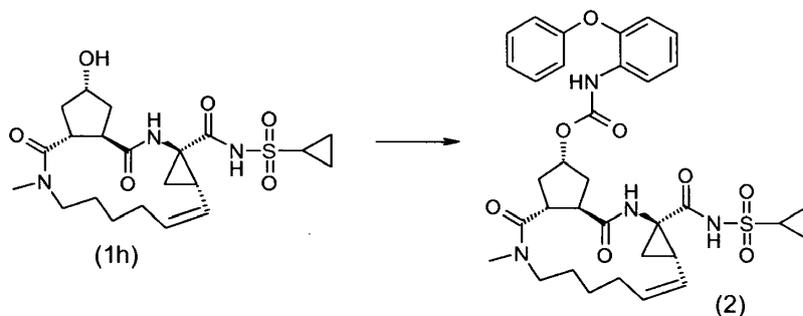
Se disolvió el jarabe en DCM seco (20 ml) y se añadió sulfonamida de ciclopropano (1,1 eq) a la solución seguida de DBU. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 17 h. Se monitorizó la reacción por CL-EM. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (70 ml), se lavó con ácido cítrico al 10 % (2 x 20 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró por evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice YCM (aproximadamente 50 g, eluida con éter), lo que dio el compuesto del título puro en forma de una espuma blanca (83 %), ($M+H$)⁺ 512.

Etapa h: (17-Hidroxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-eno-4-carbonil)-amida de ácido ciclopropanosulfónico (1h)

5 Se disolvió el etoxiéter 1g en una mezcla de THF/MeOH/agua (1:1:1, volumen total 30 ml), tras lo que se añadieron 2,5 ml de ácido clorhídrico conc., mientras se agitaba. Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente y se monitorizó por CL-EM. Se vertió la mezcla de reacción en solución ac. sat. de NaHCO₃ (50 ml) y se concentró hasta la mitad del volumen por evaporación rotatoria. Se acidificó la mezcla resultante con ácido cítrico al 10 % y se extrajo en DCM (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria y se secaron a alto vacío durante una noche. El producto se usó sin purificación adicional.

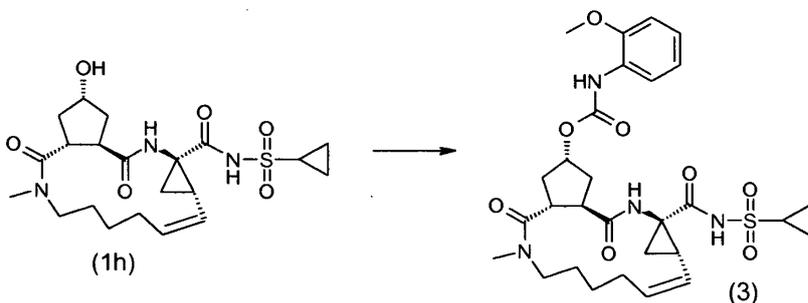
Etapa i: 4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (2-cianofenil)-carbámico (1i)

15 Se disolvió el alcohol 1h (11 mg) en diclorometano seco (2 ml) y se añadió 2-isocianobenzonitrilo (2 eq) seguido de trietilamina (5 µl). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró por evaporación rotatoria. La purificación del residuo por HPLC preparativa (agua/acetonitrilo con TFA al 0,1 %, grad 30-80) dio el compuesto del título (5 mg, 27 %), [M+H]⁺ 598.

Ejemplo 24-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (2-fenoxifenil)-carbámico (2)

25 Se hizo reaccionar el alcohol 1h (11 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa i, pero usando éster de 2-isocianofenoxibenceno en lugar de 2-isocianobenzonitrilo, lo que dio el compuesto del título (10 mg, 63 %), [M+H]⁺ 665.

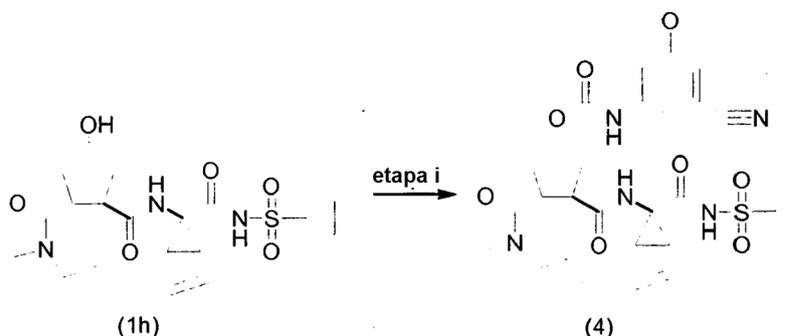
30

Ejemplo 34-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (2-metoxi-fenil)-carbámico (3)

35 Se hizo reaccionar el alcohol 1h (11 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando éster de 2-isocianometoxibenceno en lugar de 2-isocianobenzonitrilo, lo que dio el compuesto del título (9 mg, 58 %), [M+H]⁺ 603.

40

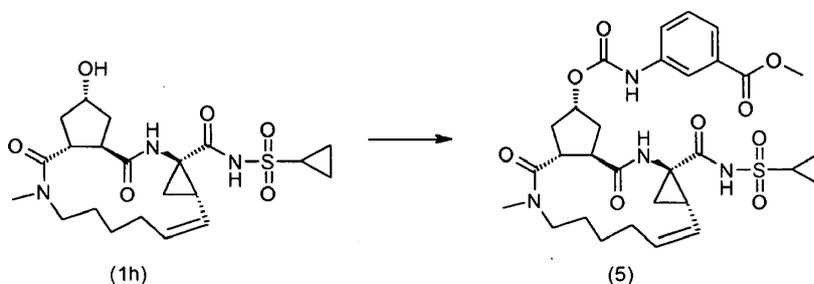
Ejemplo 4



5 4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (3-ciano-5-metoxi-fenil)-carbámico (4)

Se disolvió el alcohol 1h (15 mg) en DCE seco y se añadieron 20 mg de bicarbonato de sodio, seguidos de 2 ml de una solución de fosgeno en tolueno (20 %). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h (conversión completa a cloroimidato de acuerdo con CL-EM), y luego se concentró por evaporación rotatoria y se secó el exceso de fosgeno a un alto vacío (1,5 h). Se transfirió la mezcla de reacción seca a un vial de apto para microondas (2-5 ml), se mezcló con DCE seco (3 ml), 3-amino-5-metoxi-benzonitrilo (2 eq), carbonato de potasio (9 mg, 1,5 eq), se pulverizaron tamices moleculares (4 Å, 5 mg) y se calentó en un microondas a 100 °C durante 45 min. Se hizo pasar la mezcla de reacción a través de un lecho corto de sílice (eluyente de DCM, luego metanol al 10 % en DCM). Se combinaron las fracciones resultantes que contenían el compuesto de carbamato deseado, se concentraron por evaporación rotatoria y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice YMC (15 g, acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para eliminar el exceso de anilina, seguido de diclorometano y luego metanol al 2 % en diclorometano), dando el compuesto del título en forma de un polvo (15 mg, 8 %), $[M+H]^+$ 628.

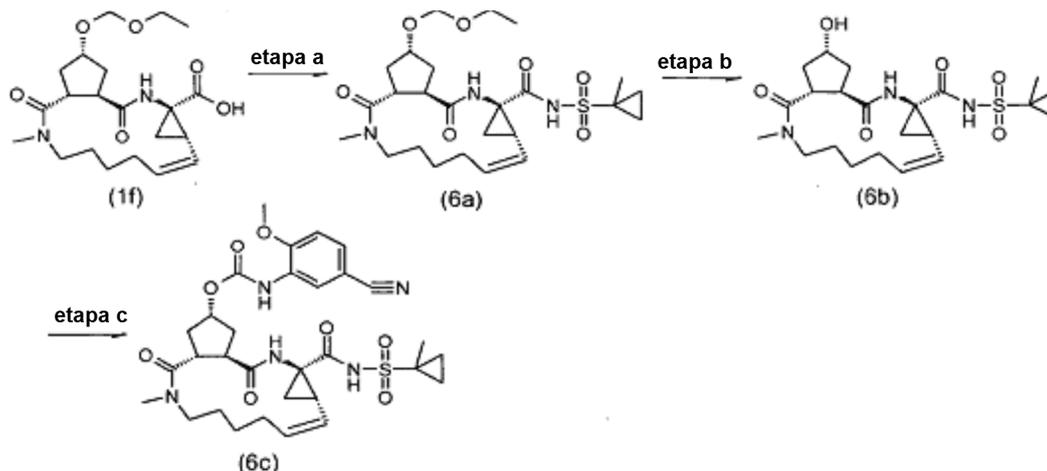
20 Ejemplo 5



25 Metiléster de ácido 3-(4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-il)oxycarbonilamino)-benzoico (5)

Se hizo reaccionar el alcohol 1h (20 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando metiléster de ácido 3-aminobenzoico en lugar de 3-amino-5-metoxi-benzonitrilo, lo que dio el compuesto del título (10 mg, 36 %), $[M+H]^+$ 631.

Ejemplo 6



5 Etapa a: (17-Etoximetoxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-eno-4-carbonil)-amida de ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (6a)

Se hizo reaccionar el ácido 1f de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa g, pero usando amida de metilciclopropanosulfona en lugar de amida de ciclopropanosulfona, lo que dio el compuesto del título.

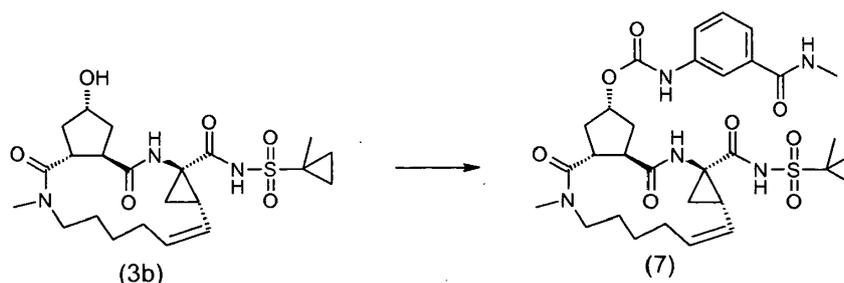
10 Etapa b: (17-Hidroxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-eno-4-carbonil)-amida de ácido 1-metilciclopropanosulfónico (6b)

Se trató el etoxiéter 3a de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa h, lo que dio el compuesto del título.

15 Etapa c: 13-Metil-4-(1-metil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]-octadec-7-en-17-iléster de ácido (5-ciano-2-metoxi-fenil)-carbámico (6c)

20 Se hizo reaccionar el alcohol 3b (30 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando 3-amino-4-metoxibenzonitrilo en lugar de 3-amino-5-metoxi-benzonitrilo, lo que dio el compuesto del título (12 mg, 33 %), $[M+H]^+$ 642.

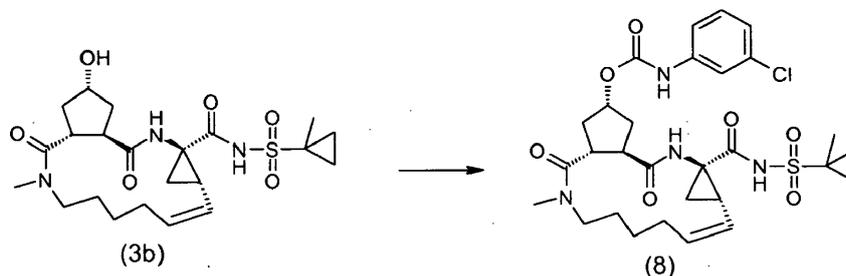
Ejemplo 7



25 13-Metil-4-(1-metil-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil)-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (3-metilcarbamoil-fenil)-carbámico (7)

30 Se hizo reaccionar el alcohol 3b (34 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando 3-amino-N-metilbenzamida en lugar de 3-amino-5-metoxi-benzonitrilo, lo que dio el compuesto del título (8 mg, 19 %), $[M+H]^+$ 644.

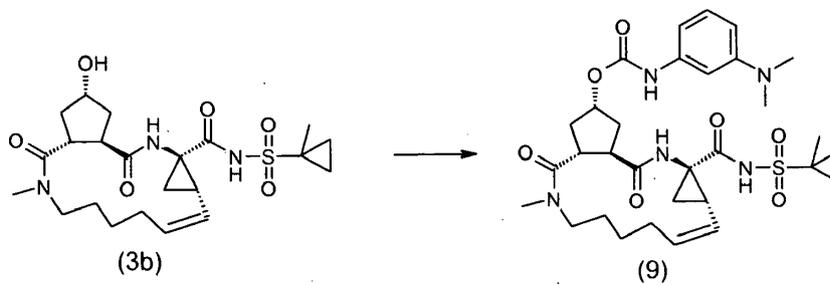
Ejemplo 8



- 5 4-(1-Metilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (3-cloro-fenil)-carbámico (5)

Se hizo reaccionar el alcohol 3b (35 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando 3-cloroanilina en lugar de 3-amino-5-metoxibenzonitrilo, lo que dio el compuesto del título (27 mg, 66 %), $[M+H]^+$ 622.

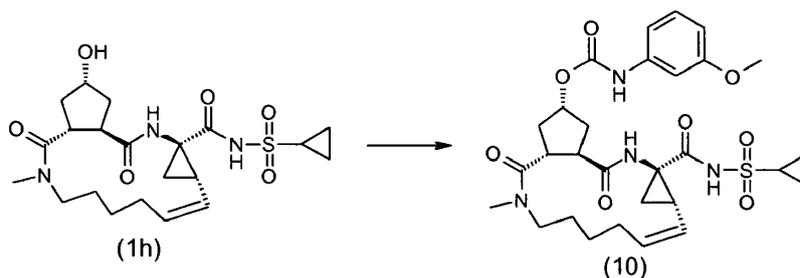
Ejemplo 9



- 15 13-Metil-4-(1-metil-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil)-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (3-dimetilaminofenil)-carbámico (6)

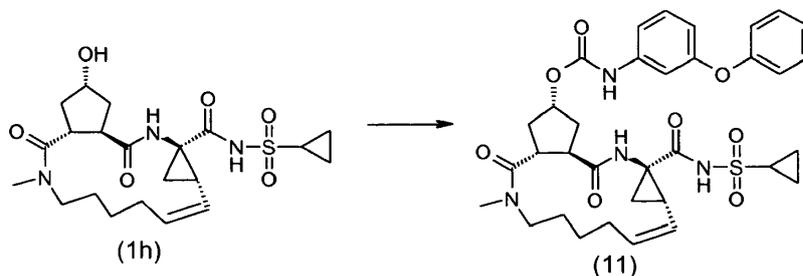
Se hizo reaccionar el alcohol 3b (80 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando 3-dimetilaminoanilina en lugar de 3-amino-5-metoxibenzonitrilo, lo que dio el compuesto del título (50 mg, 40 %), $[M+H]^+$ 63.

Ejemplo 10



- 25 4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (3-metoxifenil)-carbámico (10)

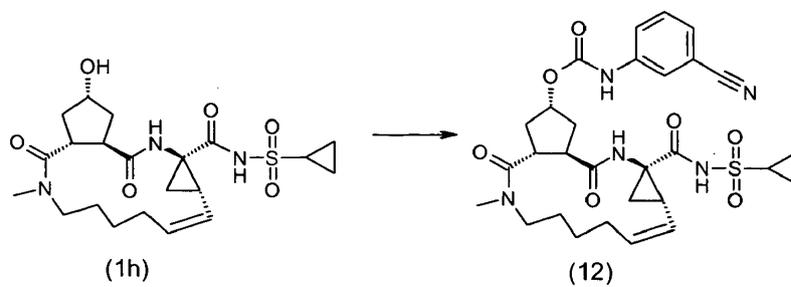
Se disolvió el alcohol 1h (6 mg) en diclorometano seco (2 ml) y se añadió 3-isocianometoxibenceno (2 eq) seguido de trietilamina (5 μ l). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y luego se concentró mediante evaporación rotatoria. La purificación del residuo mediante HPLC (agua/acetonitrilo con TFA al 0,1 %, grad 30-80) dio el compuesto del título (2 mg, 27 %), $[M+H]^+$ 603.

Ejemplo 11

5 4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (3-fenoxi-fenil)-carbámico (11)

Se hizo reaccionar el alcohol 1h (10 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando 3-isocianofenoxibenceno en lugar de 3-isocianometoxibenceno, lo que dio el compuesto del título (11 mg, 72 %), $[M+H]^+$ 665.

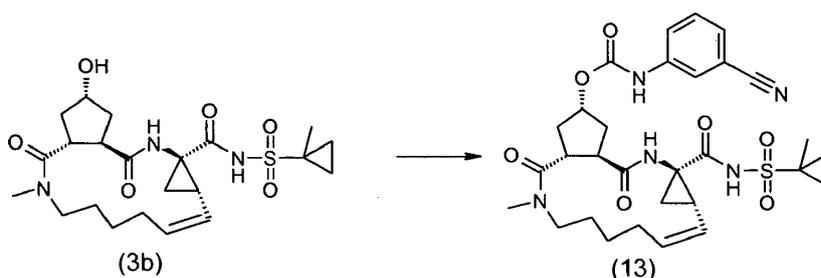
10

Ejemplo 12

15 4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (3-ciano-fenil)-carbámico (12)

Se hizo reaccionar el alcohol 1h (10 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando 3-isocianobenzonitrilo en lugar de 3-isocianometoxibenceno, lo que dio el compuesto del título (10 mg, 75 %), $[M+H]^+$ 598.

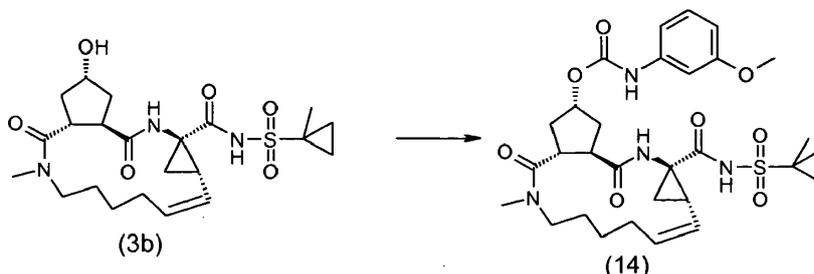
20

Ejemplo 13

25 13-Metil-4-(1-metilciclopropanosulfonilamin-carbonil)-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (3-cianofenil)-carbámico (13)

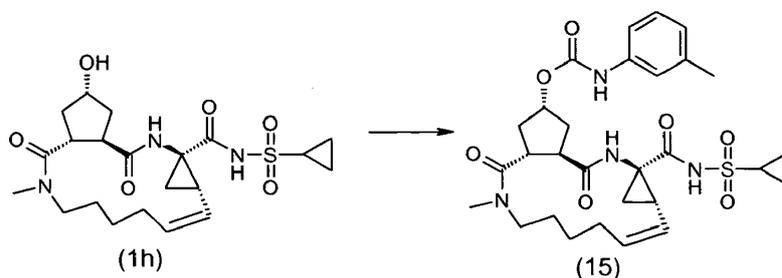
Se hizo reaccionar el alcohol 3b (20 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, Etapa i, pero usando 3-isocianobenzonitrilo en lugar de 3-isocianometoxibenceno, lo que dio el compuesto del título (13 mg, 51 %), $[M+H]^+$ 612.

30

Ejemplo 14

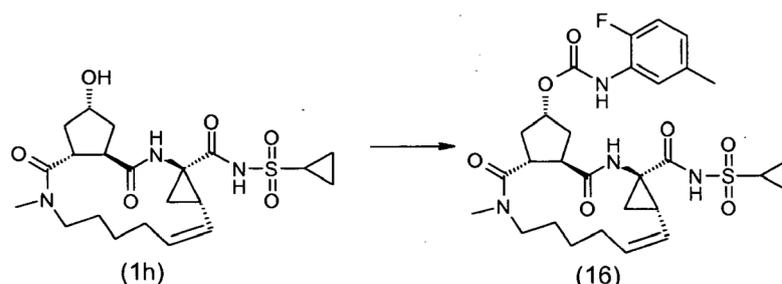
13-Metil-4-(1-metil-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil)-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (3-metoxi-fenil)-carbámico (14)

5 Se hizo reaccionar el alcohol 3b (18 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, Etapa i, lo que dio el compuesto del título (14 mg, 59 %), $[M+H]^+$ 617.

Ejemplo 15

4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido m-tolil-carbámico (15)

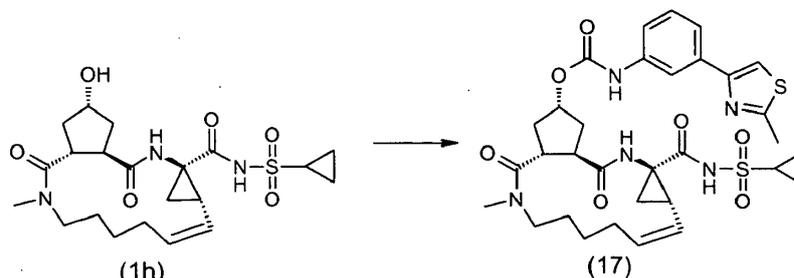
15 Se hizo reaccionar el alcohol 1h (17 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando 3-isocianotolueno en lugar de 3-isocianometoxibenceno, lo que dio el compuesto del título (6 mg, 26 %), $[M+H]^+$ 587.

Ejemplo 16

4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (2-fluoro-5-metil-fenil)-carbámico (16)

25 Se hizo reaccionar el alcohol 1h (23 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando 4-fluoro-3-isocianotolueno en lugar de 3-isocianometoxibenceno, lo que dio el compuesto del título (14 mg, 46 %), $[M+H]^+$ 605.

Ejemplo 17

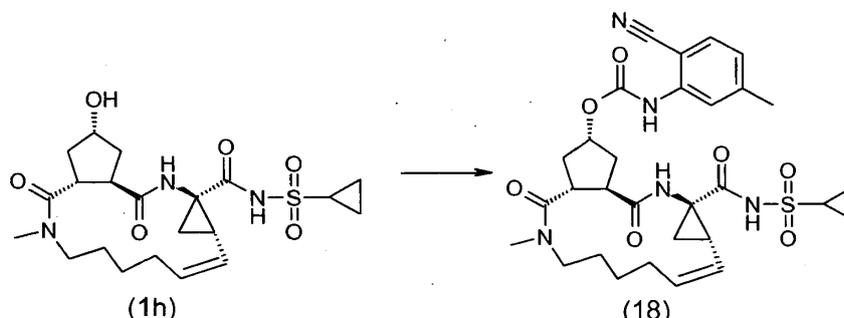


5 4-Ciclopropanosulfonilamin-carbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido [3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-carbámico (17)

Se hizo reaccionar el alcohol 1h (30 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando 4-(3-isocianofenil)-2-metil-tiazol en lugar de 3-isocianometoxibenceno, lo que dio el compuesto del título (19 mg, 49 %), $[M+H]^+$ 670.

10

Ejemplo 18

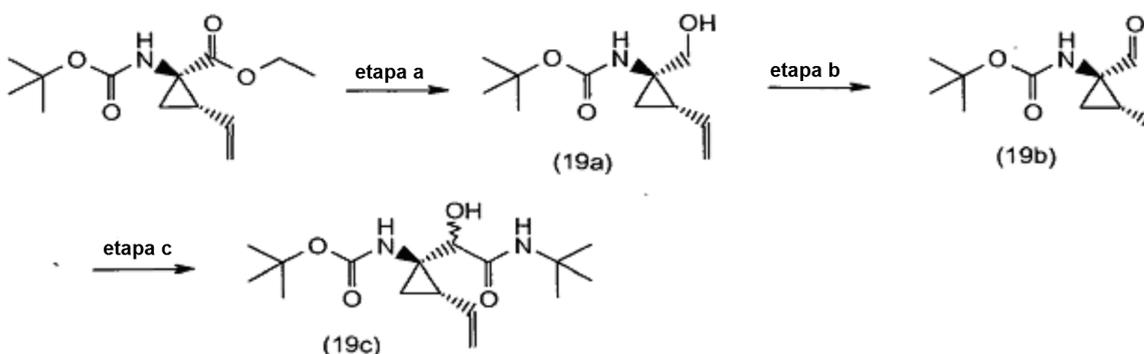


15 4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4,6*]octadec-7-en-17-iléster de ácido (2-ciano-5-metil-fenil)-carbámico (18)

Se hizo reaccionar el alcohol 1h (30 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, pero usando 2-amino-4-metilbenzonitrilo en lugar de 3-amino-5-metoxi-benzonitrilo, lo que dio el compuesto del título (25 mg, 70 %).

15

Ejemplo 19



25 Etapa a: Terc-butiléster de ácido (1-hidroximetil-2-vinilciclopropil)-carbámico (19a)

A una solución de etiléster de ácido 1-*terc*-butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropano-carboxílico (0,51 g, 2,0 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se añadió una solución 2 M de borohidruro de litio (4 ml, 8 mmol). Se monitorizó la mezcla de reacción mediante TLC (hexano-acetato de etilo (7:3), se tiñó sulfato de cerio en molibdato de amonio en ácido sulfúrico ac. al 10 %) y tras agitar durante una noche a temperatura ambiente, se inactivó lentamente la reacción usando ácido cítrico ac. al 10 % (25 ml, adición gota a gota a 0 °C). Se lavó la mezcla obtenida con diclorometano (3 x 10 ml), y se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano-acetato de etilo (1:1) como eluyente, seguida de la concentración de las fracciones apropiadas y el secado del residuo al vacío durante una noche, dio el producto en forma de un jarabe incoloro (0,407 g, 1,91 mmol, 96 %).

30

datos de RMN (400 MHz, CDCl_3): ^1H , δ 0,98 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,84 (m, 1H), 3,20 (s ancho, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,78 (m ancho, 1H), 5,10-5,26 (m, 3H), 5,70 (m, 1H).

Etapa b: Terc-butiléster de ácido (1-formil-2-vinil-ciclopropil)-carbámico (19b)

5 A una solución agitada del alcohol 19a (0,152 g, 0,71 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,33 g, 0,78 mmol) a temperatura ambiente. Se monitorizó la reacción mediante TLC (hexano-acetato de etilo (3:2), monitorización por UV y tinción usando sulfato de cerio en molibdato de amonio en ácido sulfúrico ac. al 10 %). La tinción indica una reacción bastante limpia, pero la monitorización por UV indica varios subproductos.
10 Después de 1 h, se diluyó la solución de color rojo amarillento obtenida con diclorometano (20 ml), después se lavó con tiosulfato de sodio ac. al 10 %/bicarbonato de sodio saturado ac. (1:1) (3 x 20 ml), después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo usando una elución en gradiente por etapas (acetato de etilo en hexano al 20-30 %), seguida de la concentración de las fracciones apropiadas y del secado del residuo al vacío durante la noche, dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,054 g, 0,255 mmol, 36 %).

Etapa c: Terc-butiléster de ácido [1-(terc-butilcarbamoil-hidroxi-metil)-2-vinil-ciclopropilo]-carbámico (19c)

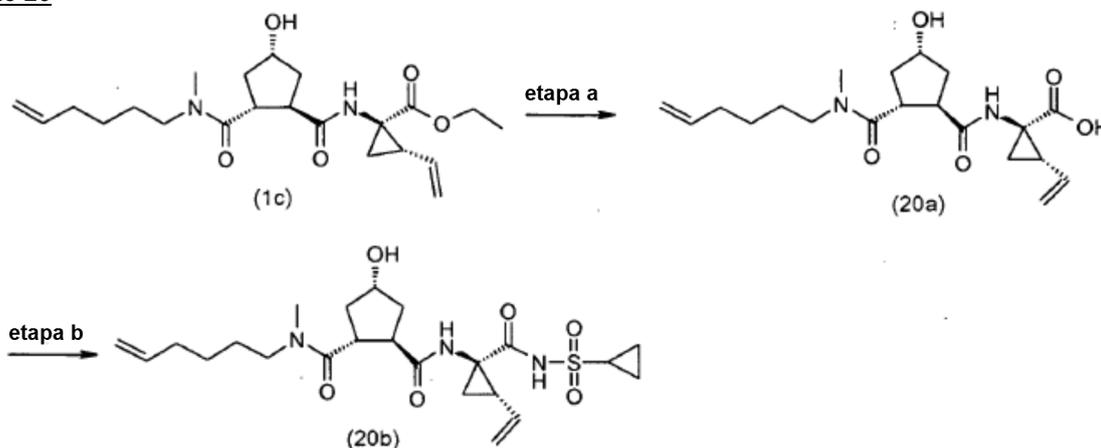
20 A una solución del aldehído 19b (0,054 g, 0,255 mmol) y terc-butilisonitrilo (0,043 ml, 0,38 mmol) en diclorometano (1 ml) y piridina (0,083 ml, 1,02 mmol) en atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido trifluoroacético (0,039 ml, 0,51 mmol). Después de 30 min a temperatura ambiente, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante otros 2 días. A continuación, la monitorización por TLC (hexano-acetato de etilo (7:3)) y CL-EM indicaron una conversión del aproximadamente 60 %, y se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la solución sucesivamente con ácido cítrico ac. al 10 % (3 x 5 ml) y bicarbonato de sodio saturado ac. (3 x 5 ml), luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. A continuación, se trató el residuo con LiOH/THF/MeOH 1 M ac. (1:1:1) (1,5 ml) durante 10 min a temperatura ambiente, después se diluyó con ácido cítrico ac. al 10 % y se extrajo en acetato de etilo, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La cromatografía en columna del residuo usando hexano-acetato de etilo (7:3) como eluyente, seguida de la concentración de las fracciones apropiadas y del secado del residuo al vacío durante una noche, dio el producto en forma de un sólido incoloro (0,027 g, 0,086 mmol, 34 %). Datos de RMN (400 MHz, CDCl_3): ^1H , δ 1,24 (m, 1H), 1,33-1,40 (m, 10 H), 1,44 (s, 9H), 1,87 (m, 1H), 3,65 (d, 1H), 5,21 (m, 3H), 5,50 (d, 1H), 5,89 (m, 1H), 7,03 (sa, 1H).

35 A continuación, se obtienen derivados de α -hidroxiamida de los compuestos de fórmula (I) de la invención mediante la eliminación del grupo N-BOC del compuesto del título seguida del acoplamiento de la amina proporcionada en un ácido, tal como el ácido 1f, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa g, seguido de la eliminación del grupo protector de hidroxil y una reacción de carbamoilación según lo descrito en el Ejemplo 1, Etapa h e i, respectivamente.

Procedimiento general para la oxidación de α -hidroxiamidas en α -cetoamidas

40 Normalmente, se disuelve la α -hidroxiamida en diclorometano (20-30 ml/g) a temperatura ambiente y, a continuación, se añade peryodinano de Dess-Martin (1,1 equivalentes) y se monitoriza la mezcla de mediante TLC y CL-EM. Tras completar o casi acabada la reacción, se diluye la mezcla de reacción con diclorometano y después se lava con tiosulfato de sodio ac. 1:1 al 10 % bicarbonato de sodio saturado ac. (3 veces), después se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna o CL preparativa.
45

Ejemplo 20



Etapa a: Ácido 1-{[2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-hidroxiciclopentanocarbonil]amino}-2-vinilciclopropano-carboxílico (20a)

5 Se disolvió el compuesto 1c (493 mg, 1,21 mmol) en DMF (1 ml) y se transfirió a una cuba de reacción de 20 ml apta para microondas. A continuación, se añadieron LiOH acuoso (2 M, 10,5 ml) y una varilla de agitación. Se cerró herméticamente la cuba de reacción y se agitó vigorosamente la suspensión inmiscible antes de introducirla en la cavidad del microondas. Se irradió la reacción durante 30 min a 130 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 40 °C y se acidificó la solución transparente a pH 2 con HCl acuoso (1 M, 24 ml) y se extrajo 3 veces con EtOAc (20 ml).
 10 Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Se evaporó el disolvente al vacío, proporcionando el compuesto del título (410 mg, 90 %). CL-EM > 95 % m/z (IEN⁺)= 379 (MH⁺).

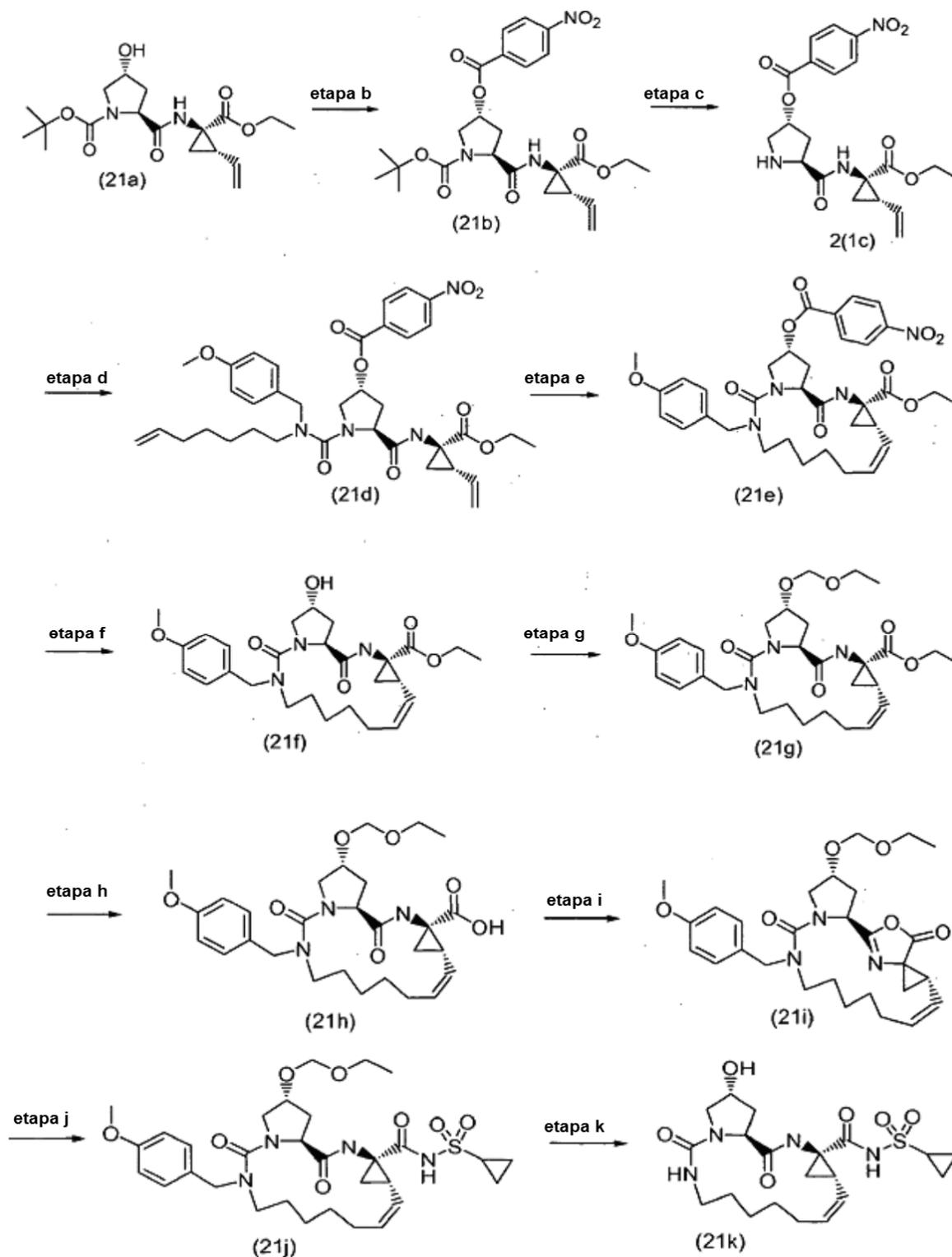
Etapa b: (1-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil)-amida de ácido 2-(hex-5-enil-metil-amino-carbonil)-4-hidroxi-ciclopentano-carboxílico (20b)

15 Se disolvió el ácido en bruto 20a (410 mg, 1,09 mmol) en DMF (1,5 ml) y DCM (4,5 ml) seguido de la adición de EDAC (417 mg, 2,18 mmol) a temperatura ambiente. Se dejó incubar la mezcla con agitación a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió DMAP (133 mg, 1,09 mmol) seguido de otros 20 min de incubación a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió una solución premezclada de amida de ácido ciclopropanosulfónico (527 mg, 4,36 mmol) y DBU (663 mg, 4,36 mmol) en DMF (2 ml) y DCM (2 ml), tras lo que se
 20 calentó en el microondas a 100 °C durante 30 min. Se concentró la solución de color rojo resultante al vacío y se volvió a disolver en EtOAc (20 ml). Se lavó la fase orgánica con HCl 1 M (ac.) (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró. Se evaporó el disolvente al vacío, dando la sulfonamida en bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía (sílice, EtOAc/MeOH, 97,5:2,5), proporcionando el compuesto del título (403 mg, 77 %);
 25 CL/EM, > 95 %, m/z (IEN⁺)= 482 (MH⁺).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener a partir del producto intermedio 20b llevando a cabo una reacción de carbamoilación usando cualquiera de los métodos descritos anteriormente, por ejemplo, como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, o en el Ejemplo 10, seguida de una reacción de metátesis de cierre de anillo como se ha descrito en Ejemplo 1, Etapa e.

30

Ejemplo 21



5 Etapa a: Terc-butiléster de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (21a)

Se disolvieron 4-hidroxi-prolina protegida con Boc (4 g, 17,3 mmol), HATU (6,9 g, 18,2 mmol) y etiléster de ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico preparado como se describe en el documento WO03/099274 (3,5 g, 18,3 mmol) en DMF (60 ml), y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió diisopropiltilamina (DIPEA) (6 ml). Se retiró el baño de hielo y se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se

10

añadió diclorometano (~80 ml) y se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso, ácido cítrico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía ultrarrápida (éter→metanol al 7 % en éter) dio el compuesto del título puro (6,13 g, 96 %).

5 Etapa b: Terc-butiléster de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-4-(4-nitro-benzoiloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (21b)

10 Se disolvieron el compuesto 21a (11,8 g, 32,0 mmol) y piridina (27 ml, 305 mmol) en DCM (200 ml, y se enfriaron hasta 0 °C, se añadió cloruro de 4-nitrobenzoilo (6,6 g, 35,6 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante una noche. Se lavó la mezcla de reacción con NaHCO₃ (ac), ácido cítrico acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó sobre sílice. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/n-heptano: 50:50), dando 11,84 g, 72 % del compuesto del título.

15 Etapa c: 5-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidin-3-iléster de ácido 4-nitro-benzoico (21c)

Se desprotegió el compuesto 21b (11,84 g, 22,9 mmol) en TFA (30 ml) disuelto en DCM (100 ml) y luego se trató mediante métodos conocidos en la técnica química, dando el compuesto del título (9,37 g, 98 %).

20 Etapa d: 5-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-1-[hept-6-enil-(4-metoxi-bencil)-carbamoil]-pirrolidin-3-iléster de ácido 4-nitro-benzoico (21d)

25 Se disolvió la amina 21c (4,68 g, 11,2 mmol) en THF (100 ml), se añadió NaHCO₃ (s) (aprox. 5 ml) seguido de solución de fosgeno (20 % en tolueno, 11,6 ml, 22,5 mmol). Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante 1 h y luego se filtró, se evaporó y se volvió a disolver en DCM (100 ml). Se añadió NaHCO₃ (s) (aprox. 5 ml) seguido de hept-6-enil-(4-metoxi-bencil)-amina (3,92 g, 16,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, se filtró y se evaporó sobre sílice. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/n-heptano: 25/75), dando el compuesto del título (6,9 g, 91 %).

30 Etapa e: Etiléster de ácido 14-(4-metoxi-bencil)-18-(4-nitro-benzoiloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (21e)

35 Se disolvió el dieno 21d (406 mg, 0,6 mmol) en DCE (250 ml) y se desgasificó. Se añadió un catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación (26 mg, 0,042 mmol), y se calentó la solución a reflujo. Tras 3 h, se evaporó la solución y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa f: Etiléster de ácido 18-hidroxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo-[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (21f)

40 Se disolvió el compuesto bruto 21e (445 mg) en THF (20 ml), MeOH (10 ml) y agua (10 ml). Tras enfriar hasta 0 °C, se añadió LiOH 1 M (2 ml). Después de 1,5 h, se completó la hidrólisis y se añadió HOAc (1 ml) y se evaporó la solución hasta aprox. 10 ml. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 30 ml). Se lavó fase orgánica combinada con NaHCO₃ (ac), agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice (DCM/MeOH: 100/0-80/20), dando el compuesto del título (201 mg, 67 %).

45 Etapa g: Etiléster de ácido 18-etoximetoxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (21g)

50 A una solución agitada del alcohol 21f (1,35 g, 2,70 mmol, 75 % de pureza) y N-etildiisopropilamina (1,42 ml, 8,1 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C, se añadió clorometiletiléter (0,5 ml, 5,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se añadió más N-etildiisopropilamina (1 ml, 5,7 mmol) y clorometiletiléter (0,3 ml, 3,2 mmol), a continuación se agitó durante 16 h más a temperatura ambiente. Se aplicó la mezcla de reacción directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó usando una elución en gradiente por etapas (acetato de etilo en hexano al 50-80 %). La concentración de las fracciones apropiadas dio el compuesto del título en forma de un jarabe de color marrón claro que cristalizó al dejarlo en reposo (0,8 g, 53 %).
55 CL-EM: Calculado para C₃₀H₄₄N₃O₇: 558. Encontrado: 558 [M + H].

Etapa h: Ácido 18-etoximetoxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (21h)

60 Se agitó una solución del éster de 21g (0,775 g, 1,39 mmol) en THF-metanol-LiOH ac. 1 M (1:1:1) (36 ml) a temperatura ambiente durante 3,5 h, tras lo que la TLC (diclorometano-metanol (95:5 y 9:1)) y CL-EM indicó la conversión completa en el ácido carboxílico. Se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente 1/3 del volumen, después se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó a aprox. pH 4 usando ácido cítrico ac. al 10 % (60 ml), tras lo que se formó un precipitado. Se lavó la mezcla con acetato de etilo (3 x 25 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 x 50 ml), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se concentró el residuo en tolueno (3 x 10 ml), lo que dio el compuesto del título bruto en forma de una espuma de color

blanquecino (0,75 g, cuantitativo). RL-EM: Calculado para $C_{28}H_{40}N_3O_7$: 530. Encontrados: 530 [M-H].

Etapa i: Compuesto 21i

- 5 A una solución del ácido carboxílico 21h (aprox. 1,39 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida x HCl (0,32 g, 1,67 mmol), después se agitó durante una noche, tras lo que la CL-EM indicó la conversión completa del ácido en el producto. Luego se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (10 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró en un sólido incoloro (rendimiento bruto: 0,7 g), lo que se usó inmediatamente en la siguiente etapa. RL-EM: Calculado para $C_{28}H_{38}N_3O_6$: 512. Encontrado: 512 [M+H].

Etapa j: [18-Etoximetoxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (21j)

- 15 A una solución agitada de la oxazolinona en bruto 21i (0,328 g, 0,64 mmol) en diclorometano (4 ml), se añadió ciclopropilsulfonamida (0,117 g, 0,96 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (0,19 ml, 1,3 mmol), después se agitó a T.A. durante una noche. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CL-EM, luego se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó sucesivamente con ácido cítrico conc. al 10 % (3 x 15 ml) y salmuera (1 x 15 ml), después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró en una espuma de color blanco. La cromatografía en columna del residuo usando una elución en gradiente por etapas (acetato de etilo en tolueno al 60-100 %), seguido de la concentración y el secado de las fracciones apropiadas dio el compuesto del título en forma de una espuma incolora (0,27 g, 66 % en 3 etapas).
- 20 datos de RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): 1H , δ 0,9-1,6 (m, 14H), 1,80 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,0-2,2 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,50 (c, 2H), 3,7-3,8 (m, 4H), 3,97 (d, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,63 (m, 2H), 5,12 (m, 1 H), 5,70 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 8,12 (s, 1H). RL-EM: Calcd. para $C_{31}H_{45}N_4O_8S$: 633, Encontrado: 633 [M+H].

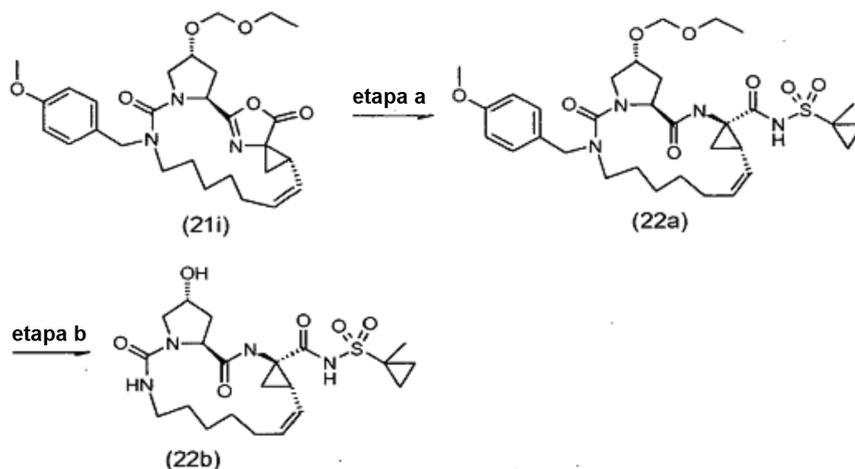
Etapa k: (18-hidroxi-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carbonil)-amida de ácido ciclopropanosulfónico (21k)

- 30 Se agitó una solución del acetal 21j (0,038 g, 0,06 mmol) en THF-metanol-ácido clorhídrico ac. 2 M (1:1:1) (1,5 ml) a T.A. durante 30 min, a continuación, se añadió más ácido clorhídrico conc. (0,1 ml) y luego se agitó a T.A. durante una noche. Luego se neutralizó la mezcla de reacción usando bicarbonato de sodio saturado ac., después se concentró sobre sílice. La cromatografía ultrarrápida del residuo usando acetato de etilo:metanol 9:1 dio una espuma incolora (0,020 g, 73 %). RL-EM: Calculado para $C_{20}H_{29}N_4O_6S$: 453. Encontrado: 453 [M-H].

Los inhibidores de la invención se obtienen a partir del producto intermedio 21k, llevando a cabo una reacción de carbamoilación usando cualquiera de los métodos descritos anteriormente, por ejemplo, como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, o en el Ejemplo 10.

40

Ejemplo 22



- 45 Etapa a: [18-Etoximetoxi-14-(4-metoxibencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida de 1-metil-ciclopropanosulfónico (22a)

A una solución agitada de la oxazolinona en bruto 21i (0,372 g, 0,73 mmol) en diclorometano (4 ml), se añadió ciclopropilmetilsulfonamida (0,147 g, 1,09 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (0,22 ml, 1,45 mmol), después

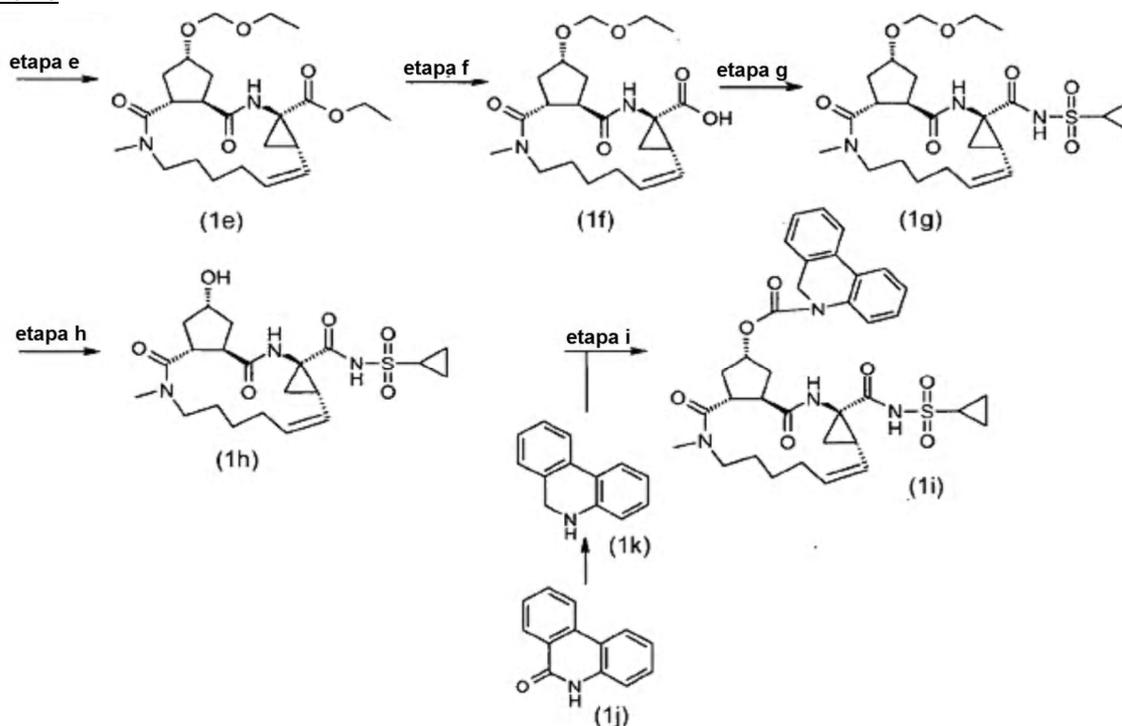
se agitó a T.A. durante una noche. El tratamiento y la cromatografía según lo descrito en el Ejemplo 19, Etapa j, dio el producto deseado en forma de un jarabe incoloro que comenzó a cristalizarse tras reposar (0,31 g, 65 % durante 3 etapas). datos de RMN (500 MHz, DMSO-d₆): ¹H, δ 0,92 (m, 2H), 1,1-1,6 (m, 15H), 1,78 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,49 (c, 2H), 3,7-3,8 (m, 4H), 3,95 (d, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 11,23 (s, 1H). RL-EM: Calcd para C₃₂H₄₇N₄O₈S: 647. Encontrado: 647 [M+H].

Etapa b: (18-hidroxi-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carbonil)-amida de ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (22b)

Se desprotegió el compuesto de acetal 22a (0,301 g, 0,465 mmol) usando diclorometano/ácido trifluoroacético/H₂O (2:1:0,1) (6,2 ml) a T.A. durante 4 h, luego una cromatografía por desorción súbita y sobre sílice conc. usando acetato de etilo/metanol (9:1) dio el producto en forma de una espuma incolora (0,065 g, 30 %). RL-EM: Calcd. para C₂₁H₃₃N₄O₆S: 469. Encontrado: 469 [M+H].

Los compuestos de fórmula (I) se obtienen a partir del producto intermedio 22b, llevando a cabo una reacción de carbamoylación usando cualquiera de los métodos descritos anteriormente, por ejemplo, como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa i, o en el Ejemplo 10.

Ejemplo 23



Etapa i: 4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-iléster de ácido 6H-fenantridin-5-carboxílico (1i)

La 5,6-dihidro-fenantridina (1k) se preparó usando el siguiente procedimiento: en un matraz de fondo redondo de 500 ml dotado de una varilla de agitación magnética y un condensador de reflujo, se coloca 6(5H)-fenantridinona (1.000 mg, 5123 μmol), THF (250 ml) (suspensión fina). Se rocía el matraz con nitrógeno, se añade complejo de BH₃-sulfuro de dimetilo 2 M en THF (10 ml). Se deja esto en agitación a reflujo durante 24 horas. La TLC muestra que la reacción está todavía incompleta (1/1, acetato de etilo/heptano). Se eliminan los disolventes a presión reducida. Se añaden agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separa la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se combinan las capas orgánicas, se secan (sulfato de sodio), se eliminan los sólidos por filtración, y se eliminan los disolventes a presión reducida. Esto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice usando heptano a acetato de etilo al 50 % en heptano. Se combinan las mejores fracciones y se eliminan los disolventes a presión reducida, proporcionando un sólido blanquecino (270 mg, rendimiento: 29 %). La CL-EM muestra la masa 182 (M+H)⁺.

Se disolvió el alcohol 1h (15 mg) en DCE seco y se añadieron 20 mg de bicarbonato de sodio, seguidos de 2 ml de una solución de fosgeno en tolueno (20 %). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h, y después se concentró por evaporación rotatoria y se secó el exceso de fosgeno a un alto vacío (1,5 h). Se transfirió

la mezcla de reacción seca a un vial apto para microondas (2-5 ml), se mezcló con DCE seco (3 ml), 5,6-dihidro-fenantridina (1k) (2 eq), carbonato de potasio (9 mg, 1,5 eq), se pulverizaron tamices moleculares (4Å, 5 mg) y se calentó en un microondas a 100 °C durante 45 min. Se hizo pasar la mezcla de reacción a través de lecho corto de sílice (eluyente DCM, luego metanol al 10 % en DCM). Se combinaron las fracciones resultantes que contenían el compuesto de carbamato deseado, se concentraron por evaporación rotatoria y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice YMC (15 g, acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para eliminar el exceso de 5,6-dihidro-fenantridina (1k), seguido de diclorometano y luego metanol al 2 % en diclorometano), dando el compuesto del título en forma de un polvo.

10 Ejemplo 24

(17-Hidroxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil)-amida de ácido 1-metilciclopropanosulfónico (24)

15 Se hace reaccionar el compuesto (6b), preparado según lo descrito anteriormente, con amina cíclica (23k) según lo descrito en el Ejemplo 23, produciendo el análogo de metilciclopropilo de (23i).

Actividad de los compuestos de fórmula (I)

20 Ensayo de replicones

Se examinó la actividad de los compuestos de fórmula (I) en la inhibición de la replicación del ARN del VHC en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos de fórmula (I) presentan actividad contra los replicones del VHC funcionales en un cultivo celular. El ensayo celular se basó en una construcción de expresión bicistrónica, según lo 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 rastreo de múltiples dianas. En esencia, el método fue el siguiente.

El ensayo utilizó la línea celular transfectada establemente Huh-7 luc/neo (denominada de aquí en adelante Huh-Luc). Esta línea celular alberga un ARN que codifica una construcción de expresión bicistrónica que comprende las regiones NS3-NS5B de tipo natural del VHC de tipo 1b traducidas desde un sitio interno de entrada de ribosomas (IRES) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV), precedidas por una porción indicadora (FfL-luciferasa), y una porción de marcador seleccionable (neo^R, fosfotransferasa de neomicina). La construcción está rodeada por NTR (regiones no traducidas) 5' y 3' del VHC de tipo 1b. El cultivo continuado de las células de replicón en presencia de G418 (neo^R) depende de la replicación del ARN del VHC. Las células de replicón transfectadas establemente que expresan ARN del VHC, que se replica autónomamente y hasta niveles altos, que codifican entre otros la luciferasa, se usan para el rastreo de compuestos antivirales.

Se sembraron las células de replicón 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 tres días, se midió la replicación del VHC mediante el ensayo de la actividad de la luciferasa (usando sustratos y reactivos de ensayo de luciferasa convencionales, y un formador de imágenes de microplaca ultraHTS ViewLux™ de Perkin Elmer). Las células de replicón de los cultivos de control tienen una alta expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. Se monitorizó la actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de luciferasa en las células Huh-Luc, lo que permite una curva de dosis-respuesta para cada compuesto de ensayo. A continuación, se calcularon los valores de CE₅₀, valor que representa la cantidad del compuesto necesaria para disminuir en un 50 % el nivel de actividad de luciferasa detectado, o más específicamente, la capacidad para replicarse del ARN de replicón del VHC relacionado genéticamente.

50 Ensayo de inhibición

La finalidad de este ensayo *in vitro* era la de medir la inhibición de complejos de proteasa NS3/4A del VHC por los compuestos de la presente invención. Este ensayo proporciona una señal de cómo sería la eficacia de los compuestos de la presente invención en la inhibición de la actividad proteolítica de NS3/4A del VHC.

Se midió la inhibición de la enzima proteasa NS3 de la hepatitis C de longitud completa esencialmente como se ha descrito en Poliakov, 2002 *Prot Expression & Purification* 25 363 371. En resumen, se midió espectrofluorométricamente la hidrólisis de un sustrato depsipéptido, Ac-DED(Edans)EEAbuψ[COO]ASK(Dabcyl-NH₂) (AnaSpec, San José, EE.UU.) en presencia de un cofactor peptídico, KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Departamento de Bioquímica Médica y Microbiología de la Universidad de Uppsala, Suecia). [Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]. Se incubó la enzima (1 nM) en HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 10 mM, glicerol al 40 %, n-octil-D-glucósido al 0,1 %, con cofactor NS4A 25 μM e inhibidor a 30 °C durante 10 min, después de lo cual se inició la reacción mediante la adición de sustrato 0,5 μM. Se disolvieron los inhibidores en DMSO, se sometieron a ultrasonidos durante 30 s y a movimientos vorticiales. Se almacenaron las soluciones a -20 °C entre las mediciones.

65

5 Se ajustó la concentración final de DMSO de la muestra de ensayo al 3,3 %. Se corrigió la tasa de hidrólisis por los efectos de filtro interno de acuerdo con los procedimientos publicados [Liu, "Analytical Biochemistry", 1999, vol. 267, p. 331-335]. Se estimaron los valores de K_i mediante análisis de regresión no lineal (GraFit, programa informático Erithacus, Staines, MX, Reino Unido), usando un modelo para la inhibición competitiva y un valor fijo para K_m (0,15 μM). Se realizó un mínimo de dos repeticiones para todas las mediciones.

10 Los compuestos de la invención son preferentemente potentes contra el virus VHC de tipo natural y mutante, especialmente el virus que comprende mutaciones de resistencia a fármacos. Las mutaciones de resistencia a fármacos son las que surgen en los pacientes debido a la presión selectiva de un antiviral de la técnica anterior y que confieren una mejor resistencia al antiviral.

La inhibición de ciertos virus VHC mutantes presentada por los compuestos de la invención se determinó como se ha descrito en el documento WO2004/039970.

15 A156T y D168V son mutantes de resistencia a fármacos particularmente relevantes en el contexto de la terapia del VHC usando inhibidores de la proteasa NS3, y los compuestos de la invención tienen preferentemente bajos valores de K_i contra estos mutantes.

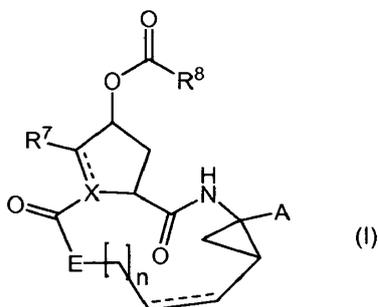
20 La siguiente Tabla 1 enumera los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos anteriores. Las actividades de los compuestos analizados también se representan en la Tabla 1. La leyenda para los valores de A, B, C, D, E y F es la siguiente:

- el valor A corresponde a una $CE_{50} > 10 \mu\text{M}$;
- el valor B corresponde a una CE_{50} de entre 10 μM y 1 μM ;
- 25 - el valor C corresponde a una CE_{50} de entre 0,99 μM y 200 nM;
- el valor D corresponde a una CE_{50} de entre 199 nM y 0,5 nM;
- el valor E corresponde a una $K_i > 100 \text{ nM}$;
- el valor F corresponde a una K_i de entre 100 nM y 30 nM;
- 30 - el valor G corresponde a una K_i de entre 29,9 nM y 0,1 nM;

Ejemplo N°	CE ₅₀	K _i
	Ensayo de replicones	Ensayo de enzimas
1	A	F
2	B	G
3	B	G
5	B	
6c	A	
9	B	
10	B	
11	B	
12	C	
13	D	
14	C	
15	A	
16	B	
17	B	
18	C	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

incluyendo los estereoisómeros del mismo, en la que:

10 A es $-C(=O)OR^1$, $-C(=O)-NH-SO_2-R^2$, $-C(=O)C(=O)NR^{3a}R^{3b}$, $-C(=O)-NH-SO_2-NR^{3a}R^{3b}$, $-C(=O)NH-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$, o $-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$, en los que:

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

15

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

R^{3a} y R^{3b} son cada uno de manera independiente hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, cicloalquilo C_{3-7} , arilo o con Het; arilo; alqueno C_{2-6} ; Het; cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; o R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo Het¹; y R^{3a} también puede ser alcoxi C_{1-6} ;

20

R^{4a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} o arilo;

R^{4b} es $R^{4b}OR^{4b}$ o NHR^{4b} ;

R^{4b} es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} o con arilo;

25

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

E es NR^5 o cuando X es N, entonces E es NR^5 o $CR^{6a}R^{6b}$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

30

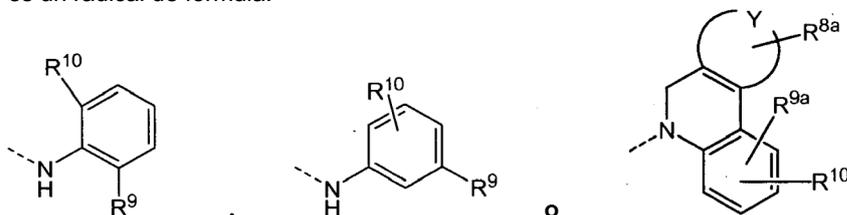
R^{6a} y R^{6b} son de manera independiente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-7} ;

n es 3, 4, 5 o 6;

cada línea discontinua ----- representa de manera independiente un doble enlace opcional;

R^7 es hidrógeno o, cuando X es C o CH, R^7 también puede ser alquilo C_{1-6} ;

R^8 es un radical de fórmula:



35

cada R^{8a} y R^{9a} es de manera independiente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, polihaloalquilo C_{1-6} , ciano, amino, mono- o di-alquilamino C_{1-6} ;

40

cada R^9 es de manera independiente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxilo o halo; cicloalquilo C_{3-7} ; alqueno C_{2-6} ; alcoxi C_{1-6} ; cicloalquiloxi C_{3-7} ; ariloxi; Het-O-; hidroxilo; ciano; polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o di-alquilamino C_{1-6} ;

cada R^{10} es de manera independiente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, polihaloalquilo C_{1-6} , ciano, amino, mono- o di-alquilamino C_{1-6} ;

45

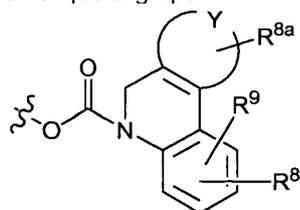
cada arilo es de manera independiente fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , amino, mono- o di-alquilamino C_{1-6} , azido, mercapto, alquiltio C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y Het¹;

cada Het de manera independiente es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionado cada uno de

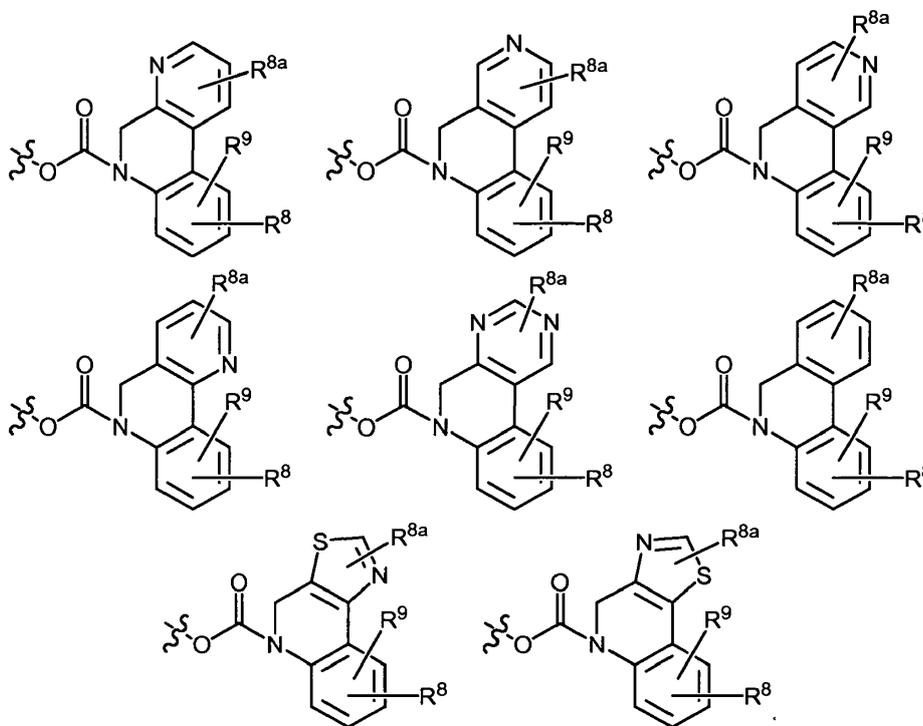
manera independiente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno de manera independiente de entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono-

5 cada Het¹ es de manera independiente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilcarbonil C₁₋₆-piperazinilo y morfolinilo, y en el que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆

10 en el que el grupo



tiene la estructura:



15 o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 4 o 5.

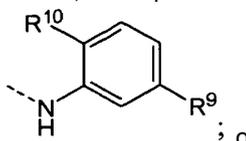
20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que ---- adyacente al resto -(CH₂)_n es un doble enlace.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que ---- del anillo de cinco miembros que tiene X es un doble enlace y R⁷ es hidrógeno.

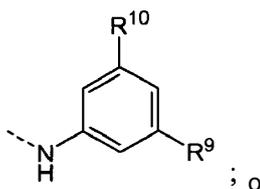
25 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-4, en el que E es NR⁵.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-5, en el que X es N.

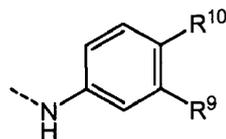
30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-6, en el que R⁸ es un radical de fórmula:



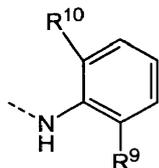
R⁸ es un radical de fórmula:



R⁸ es un radical de fórmula:



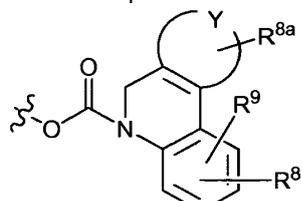
5 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-6, en el que R⁸ es un radical de fórmula:



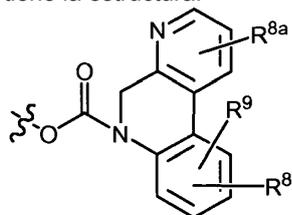
9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 7 o 8, en el que R⁹ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo); alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi); ariloxi; Het-O-; ciano; o R⁹ es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi) o ariloxi (por ejemplo, fenoxi o 4-metoxi-fenoxi).

10 10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 7 o 8, en el que R¹⁰ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo); alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi); ciano.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-6, en el que el grupo



15 tiene la estructura:



12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R⁸, R^{8a}, R⁹ son hidrógeno.

20 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-12, en el que arilo es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ y Het es piridilo o pirimidinilo.

25 14. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, en el que A es -C(=O)-NH-SO₂R², en particular, en el que R² es cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o un grupo Het, por ejemplo, tiazolilo o piridilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, tal como uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trifluorometilo y halo o, en particular, con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre metilo, flúor y cloro; o A es C(=O)OR¹, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

30 15. Una formulación farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de Fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un vehículo.

16. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso como medicina.

35 17. Uso de un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección viral.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la infección viral es una infección por VHC.

19. Una combinación de un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y otro compuesto antiviral.

5

20. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el otro compuesto antiviral es un compuesto contra el VHC.