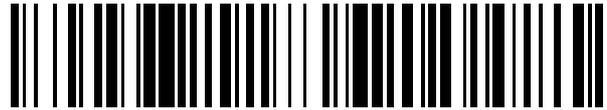


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 732**

51 Int. Cl.:

C07K 5/08 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2006 E 06737166 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 1863833**

54 Título: **Procedimiento para preparar compuestos macrocíclicos**

30 Prioridad:

08.03.2005 US 659696 P

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

24.01.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

**BUSACCA, CARL;
GALLOU, FABRICE;
HADDAD, NIZAR;
HOSSAIN, AZAD;
KAPADIA, SURESH R.;
LIU, JIANXIU;
SENANAYAKE, CHRIS HUGH;
WEI, XUDONG y
YEE, NATHAN K.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 439 732 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

Procedimiento para preparar compuestos macrocíclicos

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO TÉCNICO

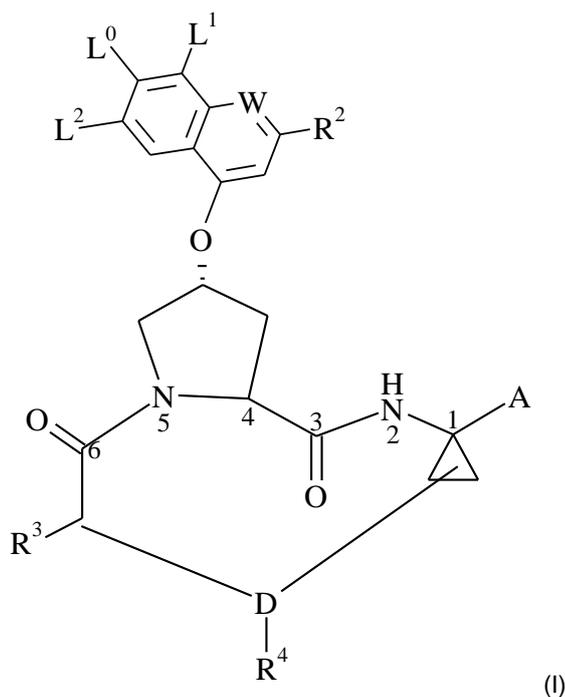
La invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de compuestos macrocíclicos útiles como agentes para el tratamiento de infecciones víricas de hepatitis C (HCV).

2. ANTECEDENTES

La referencia WO 03/053349 se refiere a compuestos macrocíclicos y a métodos para preparar estos compuestos, que son útiles para prevenir o tratar una infección por HCV.

La referencia WO 2004/094452 se refiere a compuestos de isoquinolina macrocíclicos y a métodos para preparar estos compuestos, que son útiles para inhibir el HCV.

Los compuestos macrocíclicos de la fórmula (I) siguiente y los métodos para su preparación son conocidos a partir de: Tsantrizos y otros, patente estadounidense número 6.608.027 B1; Llinas Brunet y otros, publicación de solicitud de patente estadounidense número 2003/0224977 A1; Llinas Brunet y otros, publicación de solicitud de patente estadounidense número 2005/0075279 A1; Llinas Brunet y otros, publicación de solicitud de patente estadounidense número 2005/0080005 A1; Brandenburg y otros, publicación de solicitud de patente estadounidense número 2005/0049187 A1; y Samstag y otros, publicación de solicitud de patente estadounidense número 2004/0248779 A1;



25

en la cual W es CH o N,

L^0 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , hidroxilo o $N(R^{23})_2$,
 en donde cada R^{23} es independientemente H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

L^1 , L^2 son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} o -S-alquilo C_{1-4} (estando el azufre en cualquier estado de oxidación); o

L^0 y L^1 o

L^0 y L^2 pueden estar covalentemente unidos para formar, junto con los dos átomos de C a los que están unidos, un anillo carbocíclico de 4, 5 ó 6 miembros en el cual uno o dos (en el caso de un anillo de 5 ó 6 miembros) grupos -CH₂- no directamente unidos entre sí, pueden estar reemplazados cada uno independientemente con -O- o NR^a , en donde R^a es H o alquilo C_{1-4} , y en donde dicho anillo está opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo C_{1-4} ;

R^2 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , (alcoxi C_{2-7})-alquilo C_{1-6} , arilo C_6 o C_{10} , o Het, en donde Het es un heterociclo saturado o insaturado de cinco, seis o siete miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

estando dicho cicloalquilo, arilo o Het sustituido con R^6 ,
 en donde R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , NO_2 , $N(R^7)_2$, $NH-C(O)-R^7$; o $NH-C(O)-NH-R^7$, en donde cada R^7 es, independientemente: H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;
 o R^6 es $NH-C(O)-OR^8$, en donde R^8 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;
 5 R^3 es hidroxilo, NH_2 , o un grupo de fórmula $-NH-R^9$, en donde R^9 es arilo C_6 o C_{10} , heteroarilo, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)-NHR^{10}$ o $-C(O)-OR^{10}$
 en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

D es una cadena de alquileo insaturado de 5 a 10 átomos;

10 R^4 es H o de uno a tres sustituyentes en cualquier átomo de carbono de dicha cadena D, estando dichos sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, amino, oxo, tio y tioalquilo C_{1-6} ;

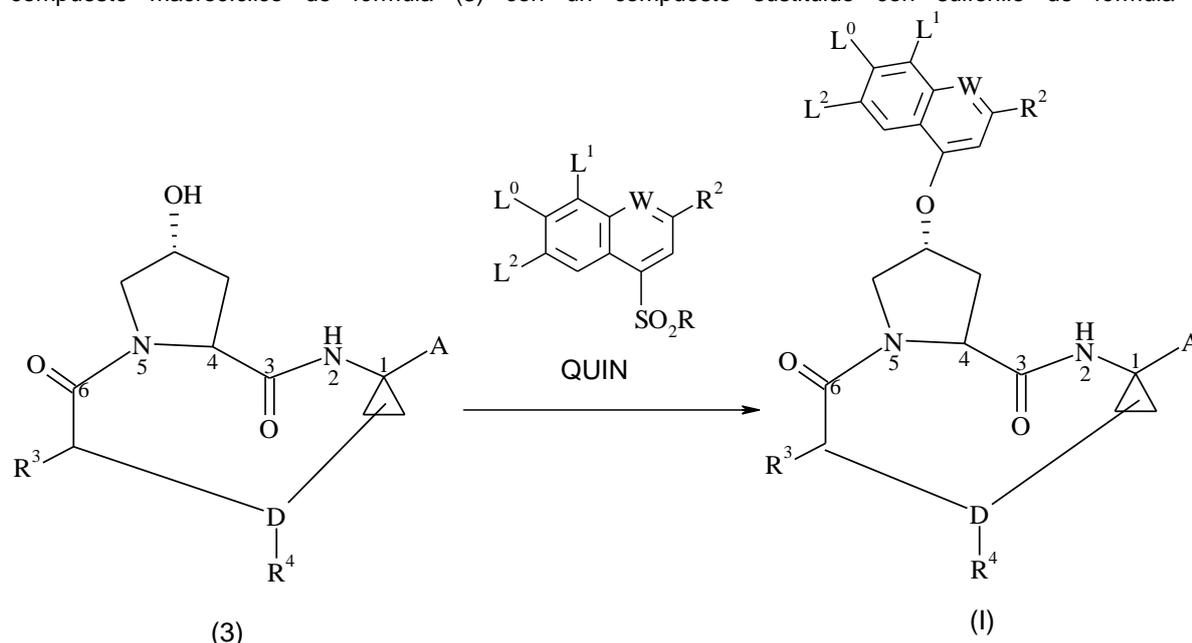
y

15 A es una amida de fórmula $-C(O)-NH-R^{11}$, en la cual R^{11} está seleccionado entre: alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_6 o C_{10} ; aralquilo C_{7-16} y SO_2R^{11A} , en donde R^{11A} es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} o (alquil C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-7} ;
 o A es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Los compuestos de fórmula (I) se describen en los documentos de patentes anteriormente mencionados como agentes activos para el tratamiento de infecciones por virus de la hepatitis C (HCV). Los métodos descritos para preparar estos compuestos incluyen muchos pasos de síntesis. El problema al que se dirige la presente invención es proveer un procedimiento práctico y económico que permita la elaboración eficaz de estos compuestos con un número mínimo de pasos y con rendimiento global suficiente.

25 BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

30 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) antes descritos se pueden preparar más eficientemente si la síntesis se lleva a cabo empleando el siguiente paso de sustitución sintético clave en el cual se hace reaccionar un compuesto macrocíclico de fórmula (3) con un compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula QUIN:



y cuando A es un grupo ácido carboxílico protegido, sometiendo opcionalmente el compuesto de fórmula (I) a condiciones de desprotección para obtener un compuesto de fórmula (I), en donde A es un grupo ácido carboxílico;

35 y cuando A es un grupo ácido carboxílico en el compuesto resultante de fórmula (I), opcionalmente acoplado este compuesto con una sulfonamida de fórmula $R^{11A}SO_2NH_2$ en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como reactivos de carbodiimida, TBTU o HATU, para obtener un compuesto de fórmula (I), en donde A es $-C(O)-NH-SO_2R^{11A}$.

40 Además, en este procedimiento no se produce inversión de la configuración en el grupo hidroxilo del resto prolina, lo que hace más directa la ruta de síntesis y minimiza los problemas del control estereoquímico, y el intermedio

quinolínico se incorpora a la molécula hacia el final del proceso, minimizando así las pérdidas de un costoso intermedio.

5 La presente invención se refiere por tanto a un procedimiento sintético para preparar compuestos de fórmula (I) empleando las secuencias sintéticas descritas en la presente memoria; a pasos individuales particulares de este procedimiento; y a intermedios individuales particulares utilizados en este procedimiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

10 Definición de expresiones y convenciones usadas

A los términos y expresiones no definidos específicamente en la presente memoria se les deben dar los significados que les daría un especialista en la técnica a la vista de la descripción y el contexto. Sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos y expresiones tienen, tal como se utilizan en la memoria descriptiva, el significado que se indica y a ello se adhieren las siguientes convenciones.

15 En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo detrás del grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo o radical alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el grupo mencionado en último lugar es el punto de fijación del radical, por ejemplo "tioalquilo" significa un radical monovalente de la fórmula HS-Alk-. A menos que se especifique de otro modo más adelante, se presumen y se establecen en todas las fórmulas y grupos las definiciones convencionales del término "control" y la expresión "valencias atómicas estables convencionales".

20 El término "alquilo C₁₋₆", tal como se emplea en la presente memoria, bien solo o en combinación con otro sustituyente, significa sustituyentes alquilo acíclicos, de cadena lineal o ramificada, que contienen de 1 a seis átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo.

25 El término "cicloalquilo C₃₋₆", tal como se emplea en la presente memoria, bien solo o en combinación con otro sustituyente, significa un sustituyente cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 La expresión "cadena de alquileo saturada", tal como se emplea en la presente memoria, significa un sustituyente alquileo divalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada extremo de un hidrocarburo alifático monoinsaturado o poliinsaturado, de cadena lineal o ramificada, e incluye, por ejemplo: -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-.

35 El término "alcoxi C₁₋₆", tal como se emplea en la presente memoria, bien solo o en combinación con otro sustituyente, significa el sustituyente (alquil C₁₋₆)-O-, en donde alquilo es tal como se ha definido antes y contiene hasta seis átomos de carbono. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi y 1,1-dimetiletoxi. Este último sustituyente se conoce comúnmente como *terc.*-butoxi.

40 El término "cicloalcoxi C₃₋₆", tal como se emplea en la presente memoria, bien solo o en combinación con otro sustituyente, significa el sustituyente (cicloalquil C₃₋₆)-O- que contiene de 3 a 6 átomos de carbono.

45 La expresión "(alcoxi C₂₋₇)-alquilo C₁₋₆", tal como se emplea en la presente memoria, significa el sustituyente (alquil C₂₋₇)-O-alquilo C₁₋₆ en donde alquilo es tal como se ha definido antes y contiene hasta seis átomos de carbono.

50 El término "haloalquilo", tal como se emplea en la presente memoria, bien solo o en combinación con otro sustituyente, significa sustituyentes alquilo acíclicos de cadena lineal o ramificada, en donde se han reemplazado uno o más hidrógenos por un halógeno seleccionado entre bromo, cloro, flúor o yodo.

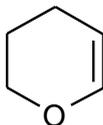
55 El término "tioalquilo", tal como se emplea en la presente memoria, bien solo o en combinación con otro sustituyente, significa sustituyentes alquilo acíclicos, de cadena lineal o ramificada, que contienen un grupo tiol (HS) como sustituyente. Un ejemplo de un grupo tioalquilo es un grupo tiopropilo, p. ej. HS-CH₂CH₂CH₂- es un ejemplo de un grupo tiopropilo.

60 El término "arilo C₆ o C₁₀", tal como se emplea en la presente memoria, bien solo o en combinación con otro sustituyente, significa un sistema monocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono o bien un sistema bicíclico aromático que contiene 10 átomos de carbono. Por ejemplo, arilo incluye un sistema anular fenílico o naftílico.

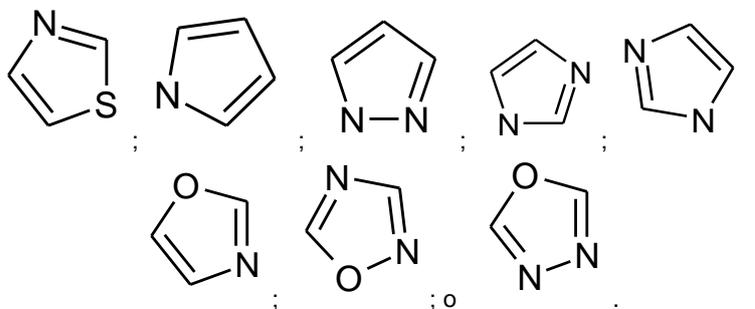
65 El término "aralquilo C₇₋₁₆", tal como se emplea en la presente memoria, bien solo o en combinación con otro sustituyente, significa un arilo tal como se ha definido antes unido a través de un grupo alquilo, en donde alquilo es tal como se ha definido antes y contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Aralquilo incluye, por ejemplo, bencilo y

butilfenilo.

El término "Het", tal como se emplea en la presente memoria, bien solo o en combinación con otro sustituyente, significa un sustituyente monovalente derivado por eliminación de un hidrógeno de un heterociclo de cinco, seis o siete miembros, saturado o insaturado (inclusive aromático) que contiene átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heterociclos adecuados incluyen: tetrahidrofurano, tiofeno, diazepina, isoxazol, piperidina, dioxano, morfolina, pirimidina o



El término "Het" incluye también un heterociclo tal como se ha definido antes, condensado a uno o varios ciclos más, ya sean heterociclos o carbociclos, cada uno de los cuales puede estar saturado o insaturado. Un ejemplo de ello incluye la tiazolo[4,5-b]-piridina. Aunque en general está cubierto por el término "Het", el término "heteroarilo", tal como se emplea en la presente memoria, define precisamente un heterociclo insaturado para el cual los dobles enlaces forman un sistema aromático. Ejemplos adecuados de sistema heteroaromático incluyen: quinolina, indol, piridina.

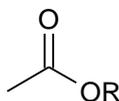


El término "oxo" significa el grupo con doble enlace (=O) unido como un sustituyente.

El término "tio" significa el grupo con doble enlace (=S) unido como un sustituyente.

En general, se pretenden todas las formas tautómeras y formas isómeras y sus mezclas, ya sean los isómeros geométricos individuales o los isómeros ópticos individuales o mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, de una estructura química o compuesto, a menos que se indique específicamente en el nombre o la estructura del compuesto la estereoquímica o forma isómera específicas.

La expresión "éster farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en esta memoria, ya sea sola o en combinación con otro sustituyente, significa ésteres del compuesto de fórmula I en donde cualquiera de las funciones carboxilo de la molécula, pero preferiblemente el extremo carboxi, está reemplazado por una función alcóxicarbonilo:



en la cual el radical **R** del éster está seleccionado entre alquilo (por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *t*-butilo, *n*-butilo); alcóxialquilo (por ejemplo metoximetilo); alcóxiacilo (por ejemplo acetoximetilo); aralquilo (por ejemplo bencilo); ariloxialquilo (por ejemplo fenoximetilo); arilo (por ejemplo fenilo), opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcóxi C₁₋₄. Otros ésteres profármacos adecuados se encuentran en Design of Prodrugs, compilado por H. Bundgaard, Elsevier (1985), que queda incorporado a esta memoria por referencia. Tales ésteres farmacéuticamente aceptables se hidrolizan habitualmente *in vivo* cuando son inyectados a un mamífero y se transforman en la forma ácida del compuesto de fórmula I.

Con respecto a los ésteres antes descritos, a menos que se especifique otra cosa, cualquier resto alquilo presente contiene ventajosamente de 1 a 16 átomos de carbono, en particular de 1 a 6 átomos de carbono. Cualquier resto arilo presente en dichos ésteres comprende ventajosamente un grupo fenilo.

En particular, los ésteres pueden ser un éster de alquilo C₁₋₁₆, un éster bencílico sin sustituir o un éster bencílico sustituido con al menos un halógeno, alquilo C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, nitro o trifluorometilo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en esta memoria, incluye las sales derivadas de bases farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de bases adecuadas incluyen colina, etanolamina y etilendiamina. También se contemplan dentro del alcance de la invención sales con Na^+ , K^+ y Ca^{++} (véase también Pharmaceutical Salts, Birge, S.M. y otros, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19, que queda incorporado en la presente por referencia).

Las siguientes abreviaturas pueden hacer referencia a los siguientes compuestos químicos:

<u>Abreviatura</u>	<u>Nombre químico</u>
ACN	Acetonitrilo
Boc	t-butoxicarbonilo
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCHA	Diciclohexilamina
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina o base de Hünig
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMTMM	Cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio
EDC	Hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
IPA	Alcohol isopropílico
KDMO	3,7-dimetil-3-octanóxido de potasio
MCH	Metilciclohexano
MIBK	4-metil-2-pentanona
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
SEH	2-etilhexanoato de sodio
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tris(hidroximetil)fosfina
TKC	Cloruro de tetraquis(hidroximetil)fosfonio

10

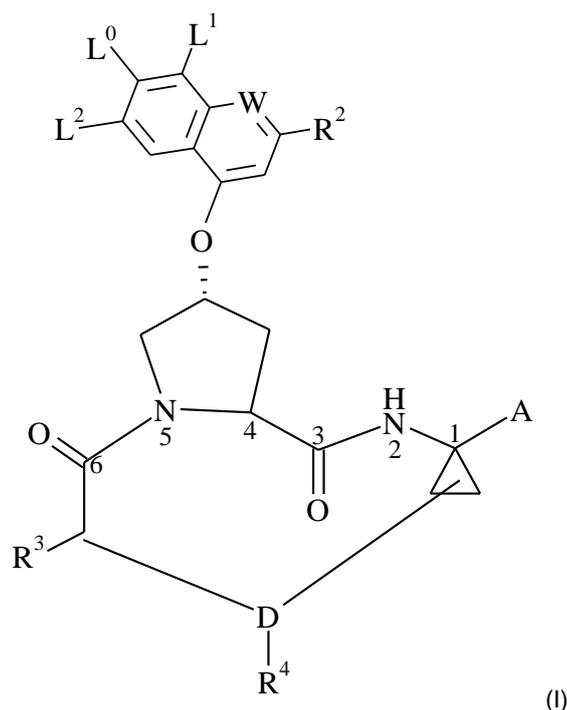
Realizaciones de la invención

En los esquemas sintéticos que se exponen a continuación, a menos que se especifique otra cosa, todos los grupos sustituyentes en las fórmulas químicas tendrán los mismos significados que en la Fórmula (I). Los reaccionantes utilizados en los esquemas sintéticos descritos a continuación se pueden obtener como se describe en la presente memoria o bien, si no se describe en la presente memoria, están comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de materiales comercialmente disponibles a través de métodos conocidos en la técnica. Ciertos materiales de partida, por ejemplo, se pueden obtener por los métodos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 00/59929, WO 00/09543 y WO 00/09558, la patente estadounidense 6.323.180 B1 y la patente estadounidense 6.608.027 B1.

Las condiciones de reacción y tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reaccionantes particulares que se empleen. A menos que se especifique otra cosa, los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden ser elegidos fácilmente por un especialista ordinario en la técnica, para obtener resultados óptimos para una reacción particular. Típicamente, se puede controlar el avance de la reacción mediante cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC), si se desea, y se pueden purificar los intermedios y los productos mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante recristalización.

I. Método sintético general en múltiples pasos

En una realización, la presente invención se refiere a un método sintético general en múltiples pasos para preparar los compuestos de fórmula (I). Específicamente, esta realización se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la siguiente fórmula (I):



en la cual W es CH o N,

L^0 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , hidroxilo o $N(R^{23})_2$,

5 en donde cada R^{23} es independientemente H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

L^1 , L^2 son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} o -S-alquilo C_{1-4} (estando el azufre en cualquier estado de oxidación); o

L^0 y L^1 o

10 L^0 y L^2 pueden estar covalentemente unidos para formar, junto con los dos átomos de C a los cuales están unidos, un anillo carbocíclico de 4, 5 ó 6 miembros en el cual uno o dos (en el caso de un anillo de 5 ó 6 miembros) grupos - CH_2 - no directamente unidos entre sí, pueden estar reemplazados cada uno independientemente con -O- o NR^a , en donde R^a es H o alquilo C_{1-4} , y en donde dicho anillo está opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo C_{1-4} ;

15 R^2 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , (alcoxi C_{2-7})-alquilo C_{1-6} , arilo C_6 o C_{10} , o Het, en donde Het es un heterociclo saturado o insaturado de cinco, seis o siete miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; estando dicho cicloalquilo, arilo o Het sustituido con R^6 ,

en donde R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , NO_2 , $N(R^7)_2$, $NH-C(O)-R^7$; o $NH-C(O)-NH-R^7$, en donde cada R^7 es, independientemente: H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

20 o R^6 es $NH-C(O)-OR^8$, en donde R^8 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 es hidroxilo, NH_2 , o un grupo de fórmula $-NH-R^9$, en donde R^9 es arilo C_6 o C_{10} , heteroarilo, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)-NHR^{10}$ o $-C(O)-OR^{10}$

en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

25 D es una cadena de alquilenos insaturados de 5 a 10 átomos;

R^4 es H, o de uno a tres sustituyentes en cualquier átomo de carbono de dicha cadena D, estando dichos sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, amino, oxo, tio, y tioalquilo C_{1-6} ;

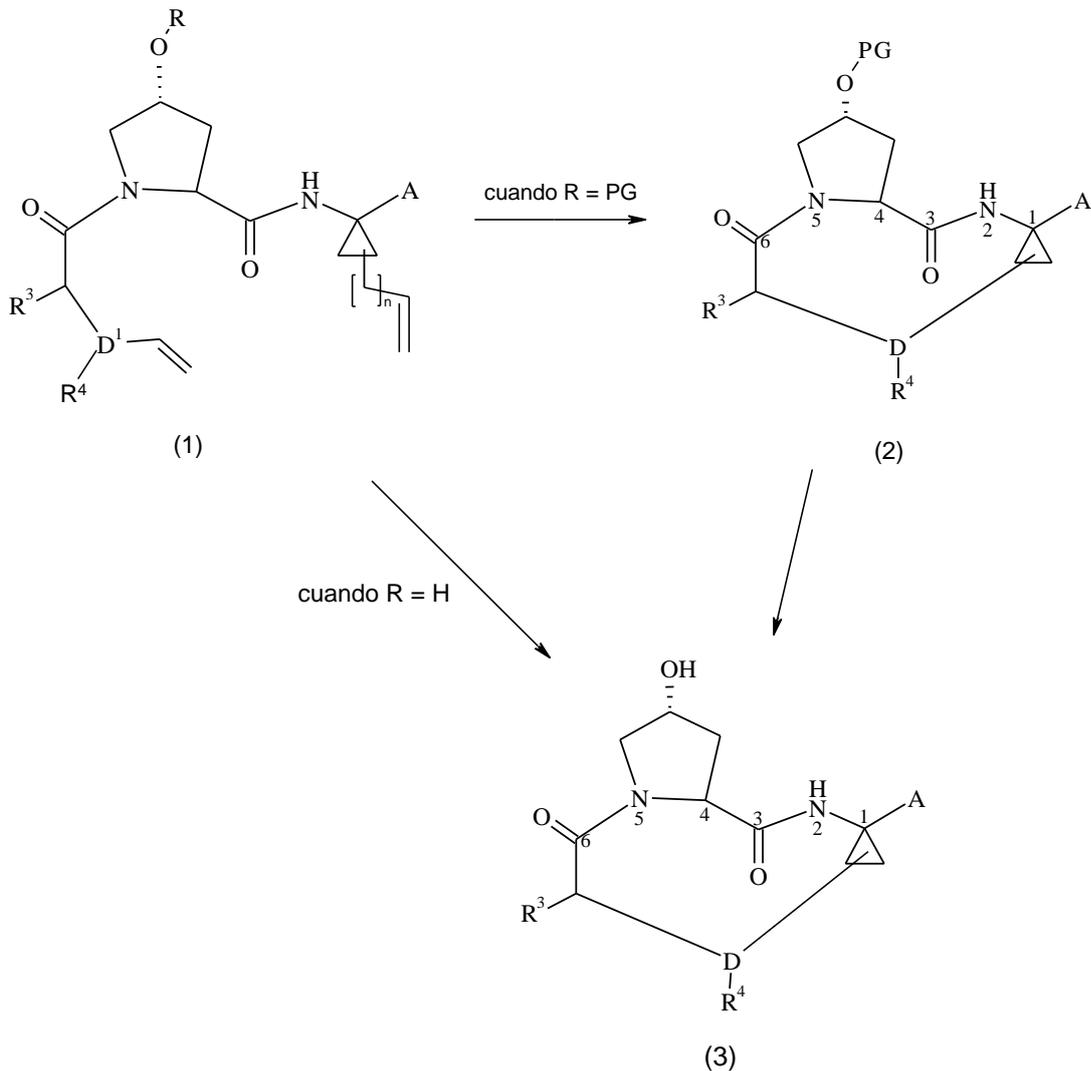
30 y

A es una amida de fórmula $-C(O)-NH-R^{11}$, en donde R^{11} está seleccionado entre: alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_6 o C_{10} ; aralquilo C_{7-16} y SO_2R^{11A} , en donde R^{11A} es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} o (alquil C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-7} ; o A es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

35 comprendiendo dicho procedimiento los siguientes pasos:

(i) cuando $R = PG$ y PG es un grupo protector, ciclar un compuesto diénico de fórmula (1) en presencia de un catalizador adecuado, para obtener un compuesto de fórmula (2) y posteriormente someter el compuesto de fórmula (2) a condiciones de desprotección, para obtener un compuesto de fórmula (3); o cuando $R = H$, ciclar un compuesto diénico de fórmula (1) en presencia de un catalizador adecuado, para obtener un compuesto de fórmula (3):

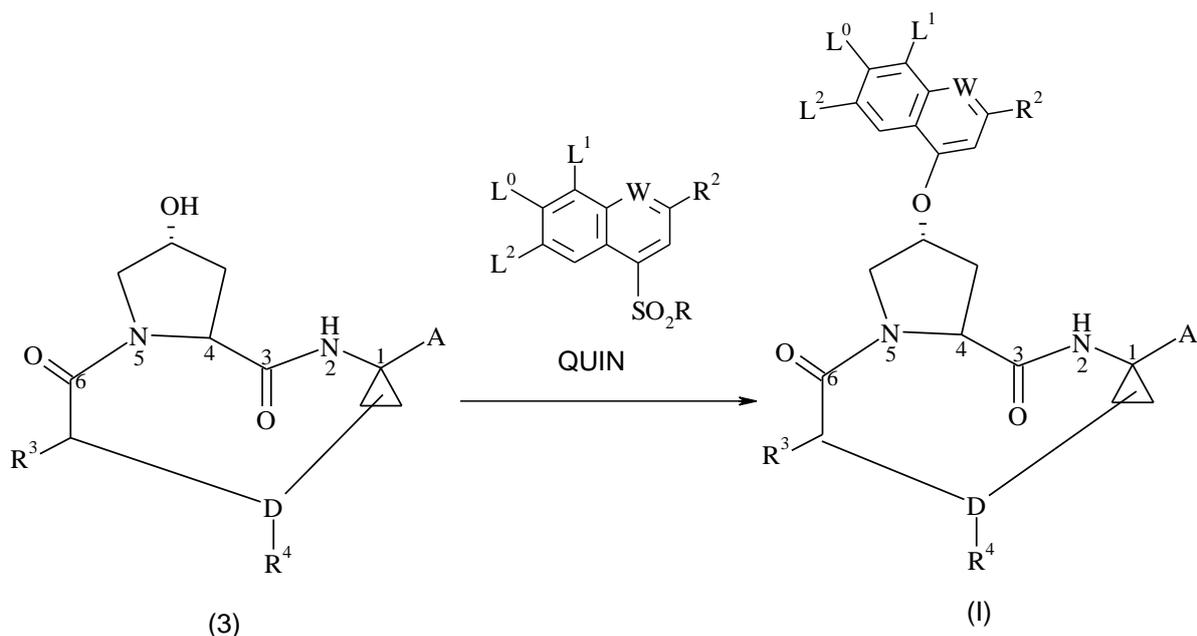
40



5 en donde A, D, R³ y R⁴ son como han sido definidos para la fórmula (I) anterior, R es hidrógeno o PG, en donde PG es un grupo protector, n es un número entero de 0 a 2, y D¹ = D - (n+2);

10 (ii) cuando A es un grupo ácido carboxílico protegido en la fórmula (3), someter opcionalmente el compuesto de fórmula (3) a condiciones de desprotección, para obtener un compuesto de fórmula (3) en donde A es un grupo ácido carboxílico; y

(iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula QUIN, en donde R³, R⁴, D, A, L⁰, L¹, L², W y R² son como han sido definidos antes para la fórmula (I), y R es alquilo C₁₋₆, arilo C₆ o C₁₀, o heteroarilo, para obtener un compuesto de fórmula (I):



y cuando A es un grupo ácido carboxílico protegido en la fórmula (I), someter opcionalmente el compuesto de fórmula (I) a condiciones de desprotección, para obtener un compuesto de fórmula (I), en donde A es un grupo ácido carboxílico;

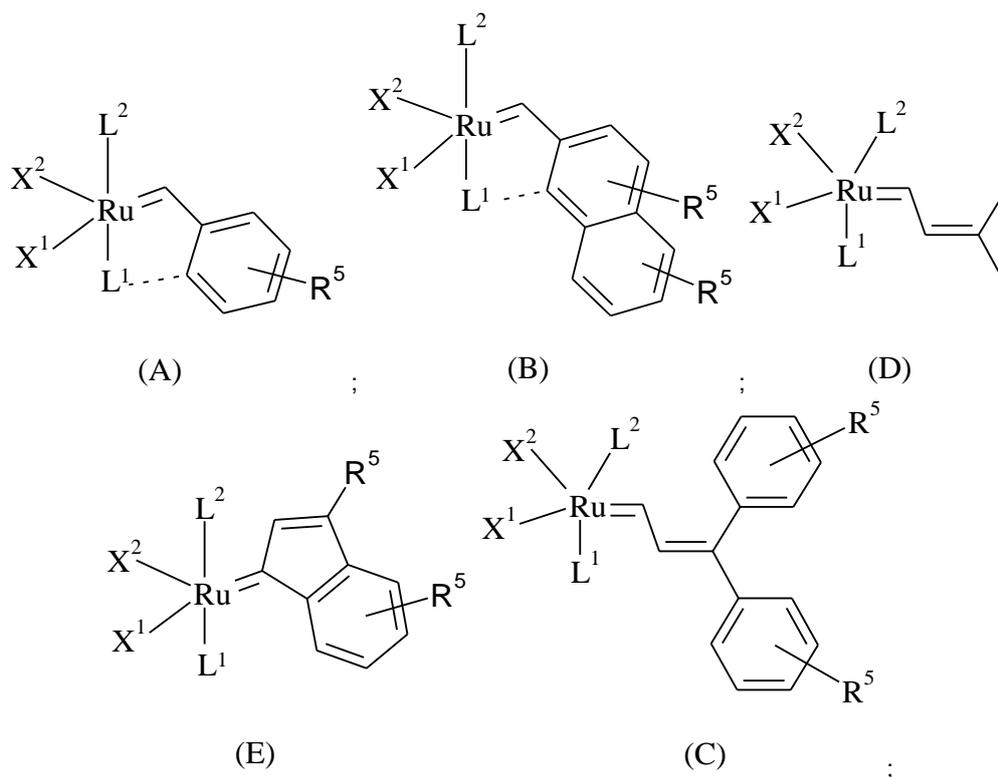
y cuando A es un grupo ácido carboxílico en el compuesto resultante de fórmula (I), opcionalmente acoplado este compuesto con una sulfonamida de fórmula $R^{11A}SO_2NH_2$ en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como reactivos de carbodiimida, TBTU o HATU, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde A es $-C(O)-NH-SO_2R^{11A}$.

II. Los Pasos Individuales del Método Sintético

Realizaciones adicionales de la invención se refieren a los pasos individuales del método sintético general en múltiples pasos descrito anteriormente, y a los intermedios individuales empleados en dichos pasos. Estos pasos e intermedios individuales de la presente invención se describen con detalle a continuación. Todos los grupos sustituyentes en los pasos que se describen a continuación son tales como han sido definidos antes en el método general en múltiples pasos.

Paso (i)

Este paso se dirige a ciclar un compuesto diénico de fórmula (1) en presencia de un catalizador adecuado para obtener un compuesto de fórmula (2) cuando R = un grupo protector, y posteriormente someter el compuesto de fórmula (2) a condiciones de desprotección, para obtener un compuesto de fórmula (3); o cuando R = H, ciclar un compuesto diénico de fórmula (1) en presencia de un catalizador adecuado, para obtener directamente un compuesto de fórmula (3):

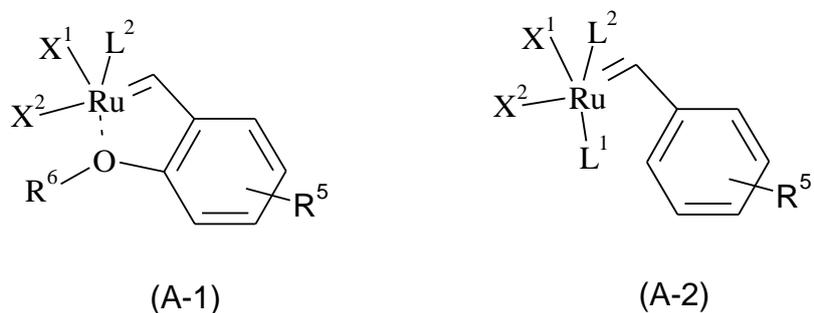


5 en donde
 X^1 y X^2 representan cada uno independientemente un ligando aniónico,

L^1 representa un ligando neutro donante de electrones que está unido al átomo de rutenio y está opcionalmente unido al grupo fenilo, y

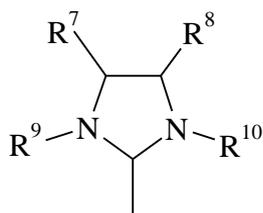
10 L^2 representa un ligando neutro donante de electrones que está unido al átomo de rutenio;
 y R^5 está seleccionado entre uno o más sustituyentes en el anillo bencénico, estando cada sustituyente seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , HS-alquilo C_{1-6} , HO-alquilo C_{1-6} , perfluoro-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, nitro, imino, oxo, tio o arilo; y
 en donde X^2 y L^2 pueden opcionalmente formar juntos un ligando bidentado quelante.

15 En una realización más específica, el catalizador de rutenio es un compuesto de fórmula (A-1) o (A-2):

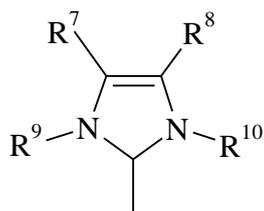


20 en donde:
 L^1 es un grupo fosfina trisustituido de fórmula PR_3 , en donde R está seleccionado entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ,

25 L^2 es un grupo fosfina trisustituido de fórmula PR_3 , en donde R está seleccionado entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ,
 o L^2 es un grupo de fórmula A o B:



(A)



(B)

en donde

5 R^7 y R^8 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} o (aril C_{6-12})-alquilo C_{1-6} ; y

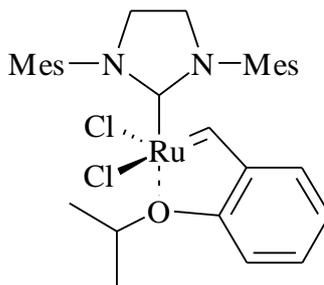
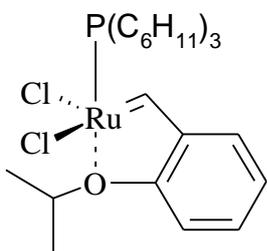
10 R^9 y R^{10} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} o (aril C_{6-12})-alquilo C_{1-6} , estando cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , HS-alquilo C_{1-6} , HO-alquilo C_{1-6} , perfluoro-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, nitro, imino, oxo, tio o arilo;

X^1 y X^2 representan cada uno independientemente un átomo de halógeno;

15 R^5 representa hidrógeno o nitro; y

R^6 representa un grupo alquilo C_{1-6} .

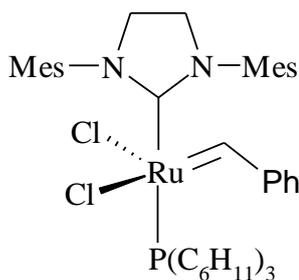
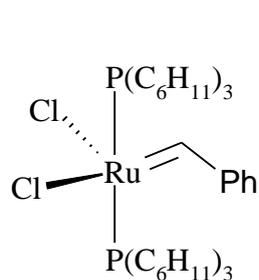
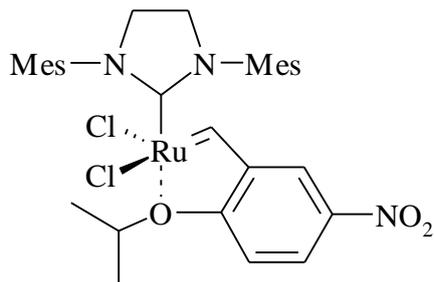
En otra realización más específica, el catalizador de rutenio está seleccionado entre:



20

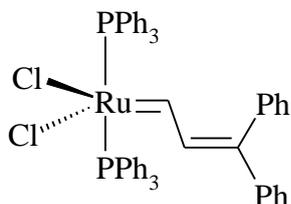
Catalizador de Hoveyda de 1ª generación

Catalizador de Hoveyda de 2ª generación



25

Catalizador de Grubb de 1ª generación Catalizador de Grubb de 2ª generación



5 en donde Ph es fenilo y Mes es 2,4,6-trimetilfenilo.

Catalizadores a base de rutenio útiles para el paso de ciclación con metátesis, tales como los antes citados, son catalizadores conocidos que se pueden obtener mediante técnicas sintéticas conocidas. Véanse, por ejemplo, las siguientes referencias acerca de ejemplos de catalizadores a base de rutenio adecuados:

10 *Organometallics* **2002**, 21, 671; **1999**, 18, 5416; y **1998**, 17, 2758;
J. Am. Chem. Soc., **2001**, 123, 6543; **1999**, 121, 791; **1999**, 121, 2674; **2002**, 124, 4954; **1998**, 120, 2484;
1997, 119, 3887; **1996**, 118, 100; y **1996**, 118, 9606
J. Org. Chem. **1998**, 63, 9904; y **1999**, 64, 7202;
15 *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2685; **1995**, 34, 2038; **2000**, 39, 3012 y **2002**, 41, 4038;
patentes estadounidenses 5.811.515; 6.306.987 B1; y 6.608.027 B1.

En otra realización específica de la presente invención la reacción de cierre de anillo se lleva a cabo en un disolvente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20° a aproximadamente 120 °C. Se puede emplear cualquier disolvente que sea adecuado para la reacción de cierre de anillo con metátesis. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen alcanos tales como n-pentano, n-hexano o n-heptano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o dicloroetano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 3-metil-tetrahidrofurano, ciclopentil-metil-éter, metil-*terc.*-butil-éter, dimetil-éter, alcohol metílico, dioxano, acetato de etilo y acetato de *terc.*-butilo.

25 En otra realización específica de la presente invención, la reacción de cierre de anillo se lleva a cabo con una relación molar de compuesto diénico (1) a catalizador en el intervalo de 1000 : 1 a 100 : 1, preferiblemente 500 : 1 a 110 : 1, en particular 250 : 1 a 150 : 1.

30 En otra realización específica de la presente invención, la reacción de cierre de anillo se lleva a cabo con una relación de compuesto diénico (1) a disolvente en el intervalo de 1 : 400 en peso a 1 : 25 en peso, preferiblemente 1 : 200 en peso a 1 : 50 en peso, en particular 1 : 150 en peso a 1 : 75 en peso.

35 En otra realización específica de la presente invención, la reacción de cierre de anillo se lleva a cabo añadiendo en porciones el catalizador en el intervalo de 2 a 6 porciones, preferentemente 3-5 porciones.

Un especialista en la técnica puede optimizar fácilmente la etapa de ciclación, seleccionando y ajustando las condiciones apropiadas que sean adecuadas para el catalizador de cierre de anillo particular seleccionado. Por ejemplo, dependiendo del catalizador seleccionado, puede ser preferible efectuar la etapa de ciclación a alta temperatura, por ejemplo superior a 90°C, aunque también puede ser posible a temperaturas inferiores con la adición de un activador tal como haluro de cobre (CuX, en donde X es halógeno) a la mezcla de reacción.

40 En una realización particular de este paso, se disuelve el compuesto de fórmula (1) en un disolvente orgánico (por ejemplo tolueno o diclorometano) desgasificado, a una concentración inferior a aproximadamente 0,02M, y luego se trata con un catalizador a base de rutenio tal como catalizador de Hoveyda, a una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 110°C hasta completar la reacción. Se puede eliminar de la mezcla de reacción todo o parte del metal rutenio mediante tratamiento con un captador de metales pesados adecuado, por ejemplo THP u otros agentes conocidos para captar metales pesados. Después se lava con agua la mezcla de reacción, se separa la fase orgánica, y se lava. Se puede decolorar la solución orgánica resultante, por ejemplo mediante la adición de carbón activo y posterior filtración.

45 En una realización, el átomo de oxígeno del anillo de prolina en la fórmula (1) ha sido protegido con un grupo protector (en donde R=PG) en cualquier momento antes del paso de ciclación, empleando técnicas convencionales. Se puede emplear cualquier grupo protector para oxígeno apropiado, entre ellos, por ejemplo, acetato, benzoato, *para*-nitrobenzoato, naftoatos, halogenoacetato, metoxiacetato, fenilacetato, fenoxiacetato, pivaloato, crotonato, metilcarbonato, metoximetilcarbonato, etilcarbonato, halogenocarbonato, *para*-nitrofenilcarbonato, triisopropilsililo, trietilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, difenilmethylsililo, di-*t*-butilmethylsililo, tris(trimethylsilyl)sililo, *t*-butoximetoxifenilsililo, *t*-butoxidifenilsililo, etc.

Después del paso de ciclación, se elimina el grupo protector PG del compuesto (2) empleando condiciones de desprotección convencionales adecuadas para el grupo protector particular, como comprenderá fácilmente un especialista en la técnica, para obtener el compuesto (3).

5 En otra realización, puede ser deseable purificar la disolución de compuesto diénico de fórmula (1) antes del paso de ciclación con metátesis a fin de eliminar de la mezcla de reacción cualquier impureza que pudiera inhibir la reacción de ciclación. Se pueden emplear procedimientos de purificación convencionales bien conocidos por los especialistas en esta técnica. En una realización preferida se purifica la solución de compuesto diénico mediante tratamiento con alúmina, por ejemplo alúmina activada, antes de su empleo en el paso de ciclación.

10

Paso (ii)

Cuando A es un grupo ácido carboxílico protegido en la fórmula (3), por ejemplo un grupo éster de ácido carboxílico, opcionalmente se puede someter al compuesto de fórmula (3) a condiciones de desprotección (hidrólisis) para obtener el correspondiente compuesto de ácido carboxílico libre antes del paso siguiente. La hidrólisis se puede llevar a cabo empleando condiciones de hidrólisis convencionales conocidas en la técnica. En una realización particular, por ejemplo, se disuelve un compuesto esterificado de fórmula (3) en un disolvente orgánico tal como THF, y se añade un agente hidrolizante adecuado tal como hidróxido de litio monohidratado (LiOH·H₂O) o hidróxido de sodio (NaOH) seguido de la adición de agua. Se agita la disolución resultante a una temperatura entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 50°C. Al final de la reacción, se enfría la disolución y se recoge la capa orgánica. Se añade un disolvente adecuado tal como etanol a la capa orgánica y se ajusta el pH a un valor entre aproximadamente pH 5 y aproximadamente pH 6. Luego se calienta la mezcla hasta una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C, punto en el cual se añade agua y se agita la disolución, tras lo cual comienza a precipitar el compuesto de fórmula (3). Una vez completa la precipitación, se enfría la disolución hasta temperatura ambiente y se recoge por filtración el compuesto de fórmula (3), se lava y se seca.

15

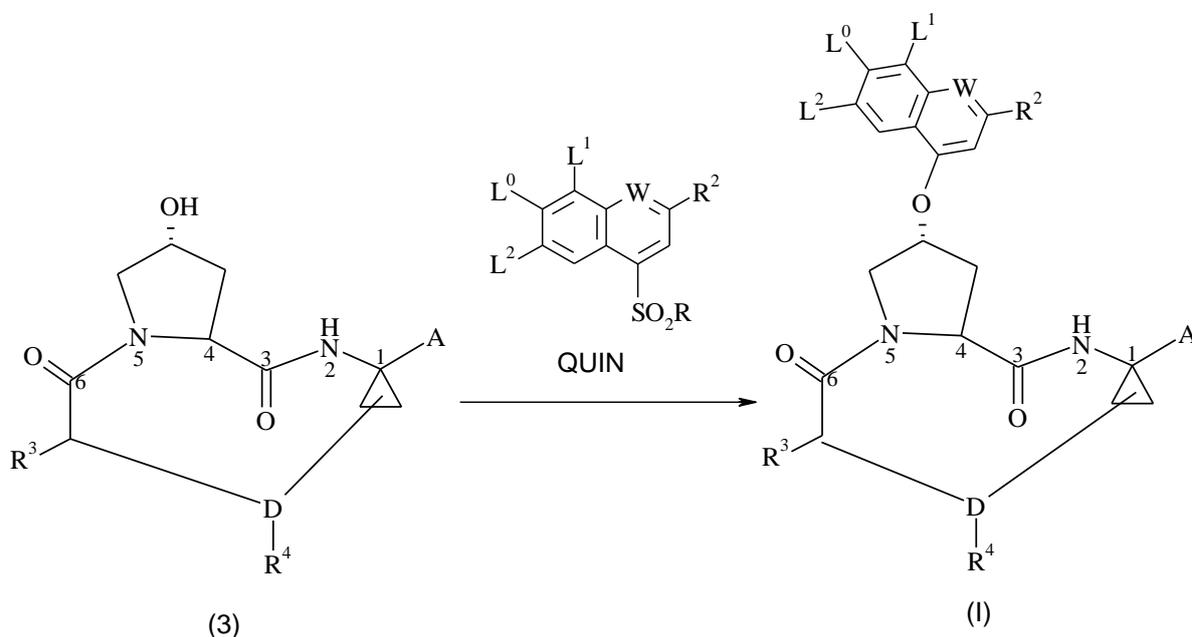
20

25

Paso (iii)

Este paso se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula QUIN para obtener un compuesto de fórmula (I):

30



35 y cuando A es un grupo ácido carboxílico protegido, someter opcionalmente el compuesto de fórmula (I) a condiciones de desprotección para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde A es un grupo ácido carboxílico;

y cuando A es un grupo ácido carboxílico en el compuesto resultante de fórmula (I), opcionalmente acoplar este compuesto con una sulfonamida de fórmula R^{11A}SO₂NH₂ en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como reactivos de carbodiimida, TBTU o HATU, para obtener un compuesto de fórmula (I), en donde A es -C(O)-NH-SO₂R^{11A}.

40

Grupos R en el grupo sulfonilo de QUIN incluyen, por ejemplo, alquilo C₁₋₆, arilo C₆ o C₁₀, o heteroarilo. Un grupo R preferido es fenilo.

5 La reacción de acoplamiento entre los compuestos de fórmulas (3) y QUIN se lleva a cabo típicamente en presencia de una base en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados. Ejemplos de bases adecuadas para esta reacción incluyen *t*-BuOK, *t*-BuONa, *t*-BuOCs, bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, y KDMO, siendo bases preferidas *t*-BuOK y KDMO. Ejemplos de disolventes adecuados para esta reacción incluyen disolventes apróticos polares, por ejemplo DMSO, DMF, NMP u otros disolventes apróticos polares comunes, así como THF y otros ésteres moderadamente polares, o mezclas adecuadas de estos disolventes. El DMSO es un disolvente preferido.

10 La temperatura preferida se situaría entre 0°C y 50°C (dependiendo de los puntos de congelación de los disolventes), y muy preferiblemente entre 10°C y 25°C.

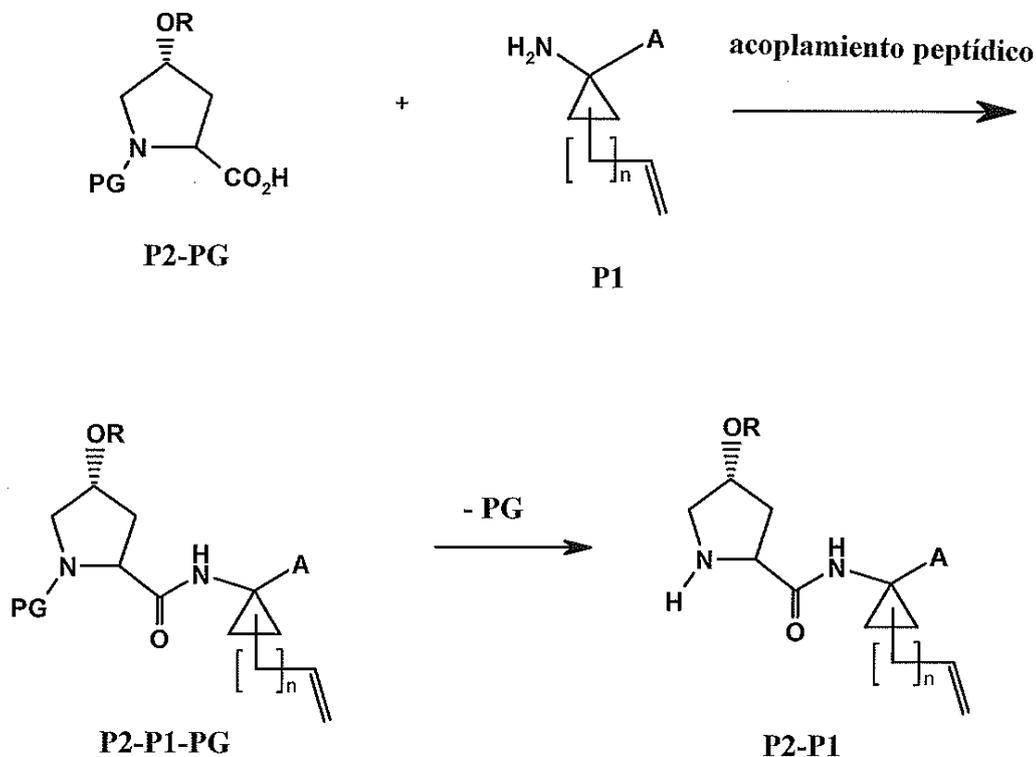
15 Aún en otra realización preferida de este paso, se puede emplear el siguiente conjunto de condiciones de reacción: Se carga un matraz con el macrociclo (3) y la quinolina QUIN, se purga con nitrógeno (3 veces), y después se añade DMSO mediante una jeringa. Se purga de nuevo la mezcla con nitrógeno (3 veces), y se ajusta la temperatura a 20°C. Después se añade a la suspensión KDMO al 50% en heptano mediante una bomba de jeringa, en el transcurso de 1 hora. Se agita bajo nitrógeno a ~20°C la mezcla resultante, durante 2 h. Después se desactiva la mezcla añadiendo gota a gota HOAc glacial, y se agita la mezcla. Después se añade lentamente la mezcla de reacción sobre agua, para provocar la precipitación del producto. Luego se agita la suspensión, se filtra y se lava la torta con agua y después con hexanos, y se seca el sólido.

20 Cuando A es un grupo ácido carboxílico protegido en la fórmula (I), por ejemplo un grupo éster de ácido carboxílico, opcionalmente se puede someter el compuesto de fórmula (I) a condiciones de desprotección (hidrólisis) para obtener el correspondiente compuesto de ácido carboxílico libre. La hidrólisis se puede llevar a cabo empleando condiciones de hidrólisis convencionales conocidas en la técnica. Las condiciones adecuadas son las mismas que se han discutido antes para el paso (ii). Además, cuando A es un grupo ácido carboxílico en el compuesto resultante de fórmula (I), se puede acoplar este compuesto con una sulfonamida de fórmula R^{11A}SO₂NH₂ en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como reactivos de carbodiimida, TBTU o HATU, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde A es -C(O)-NH-SO₂R^{11A}.

30 III. Preparación del Material de Partida Dieno Peptídico

El material de partida dieno peptídico (1) empleado en los esquemas precedentes puede ser sintetizado a partir de materiales conocidos, empleando los procedimientos bosquejados en los Esquemas I a III a continuación.

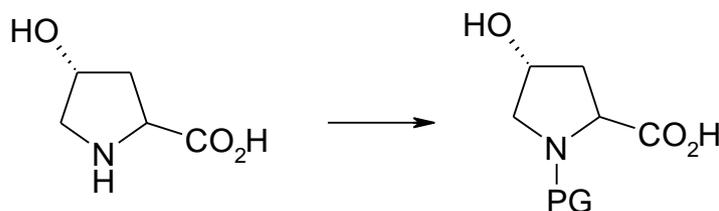
ESQUEMA I – PREPARACION DE P2-P1



5 El acoplamiento peptídico para proporcionar **P2-P1-PG**, en donde **PG** es un grupo protector de amino, en el Esquema I se puede realizar empleando cualquiera de los reactivos y protocolos convencionales conocidos en la técnica para el acoplamiento de péptidos, y el grupo protector de amino PG puede ser cualquier grupo protector de amino adecuado que sea bien conocido en la técnica. Véanse, por ejemplo, los intermedios y las técnicas de acoplamiento descritas en los documentos WO 00/09543, WO 00/09558 y US 6.608.027 B1. El acoplamiento peptídico entre compuestos de fórmula **P2-PG** y **P1** se puede conseguir, por ejemplo, bajo diversas condiciones conocidas en la técnica, empleando reactivos para acoplamiento peptídico convencionales tales como DCC, EDC, TBTU, HBTU, HATU, DMTMM, cloruro de cianurilo (CC), cloruro de tosilo (TsCl), cloruro de mesilo (MsCl), cloroformiato de isobutilo (IBC), HOBT, o bien HOAT, en disolventes apróticos tales como diclorometano, cloroformo, THF, DMF, NMP, DMSO.

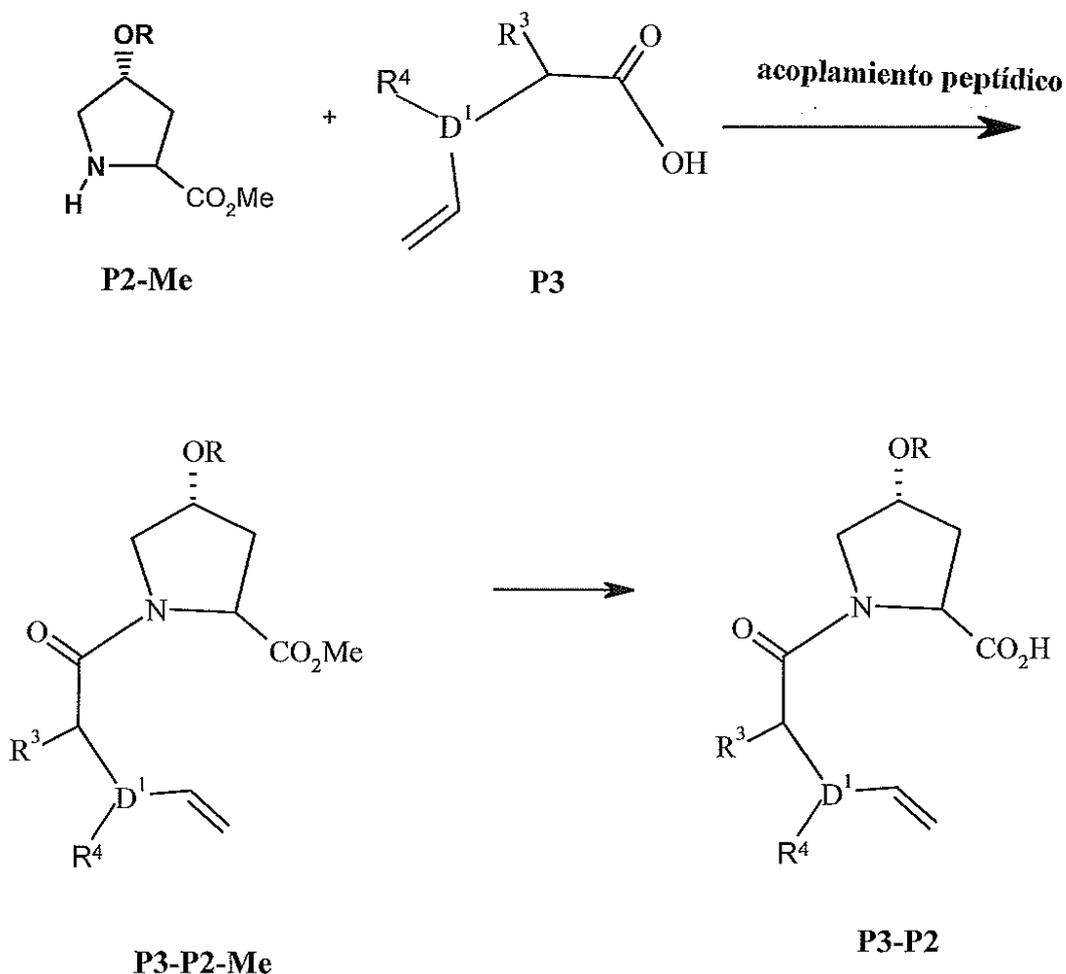
15 El paso siguiente de escisión del grupo protector de nitrógeno en el compuesto de fórmula **P2-P1-PG** se puede conseguir también mediante técnicas conocidas, por ejemplo tal como se describe en los documentos WO 00/09543, WO 00/09558 y US 6.608.027 B1. En realizaciones particulares, este procedimiento implica la hidrólisis ácida del compuesto de fórmula **P2-P1-PG** con un ácido orgánico o inorgánico, tal como HCl, H₂SO₄, TFA, AcOH, MeSO₃H, en diversos disolventes próticos o no próticos polares tales como alcoholes, éteres, ACN o DCM.

25 Los compuestos de fórmula **P2-PG** utilizados como material de partida, o bien están disponibles comercialmente, por ejemplo Boc-4(R)-hidroxiprolina, o bien se pueden preparar a partir de materiales conocidos empleando técnicas convencionales. En un ejemplo, los compuestos de fórmula **P2-PG** en donde R es hidrógeno y PG es un grupo protector de amino se pueden preparar protegiendo el grupo amino de la 4-hidroxiprolina:



- En el primer paso, se introduce un grupo protector de amino apropiado en el átomo de nitrógeno del anillo del compuesto 4-hidroxiprolina, empleando procedimientos convencionales. Por ejemplo, se puede disolver el compuesto en un disolvente adecuado y hacerle reaccionar con un reactivo introductor del grupo protector de amino apropiado. Por ejemplo, y sin pretender quedar limitado en alcance, cuando el grupo protector deseado es Boc (*t*-butiloxicarbonilo), se hace reaccionar el compuesto con el anhídrido Boc₂O (o Boc-ON) en una mezcla de disolventes tal como acetona/agua, MIBK/agua ó THF/agua a la que se ha añadido una base tal como NaOH, KOH, LiOH, trietilamina, diisopropiltilamina o N-metil-pirrolidina, llevándose a cabo la reacción a una temperatura entre 20-60°C.
- 10 Los compuestos de fórmula **P1** son conocidos a partir de los documentos WO 00/09543, WO 00/09558 y US 6.608.027 B1, y se pueden preparar mediante las técnicas allí descritas.

ESQUEMA II – PREPARACION DE P3-P2



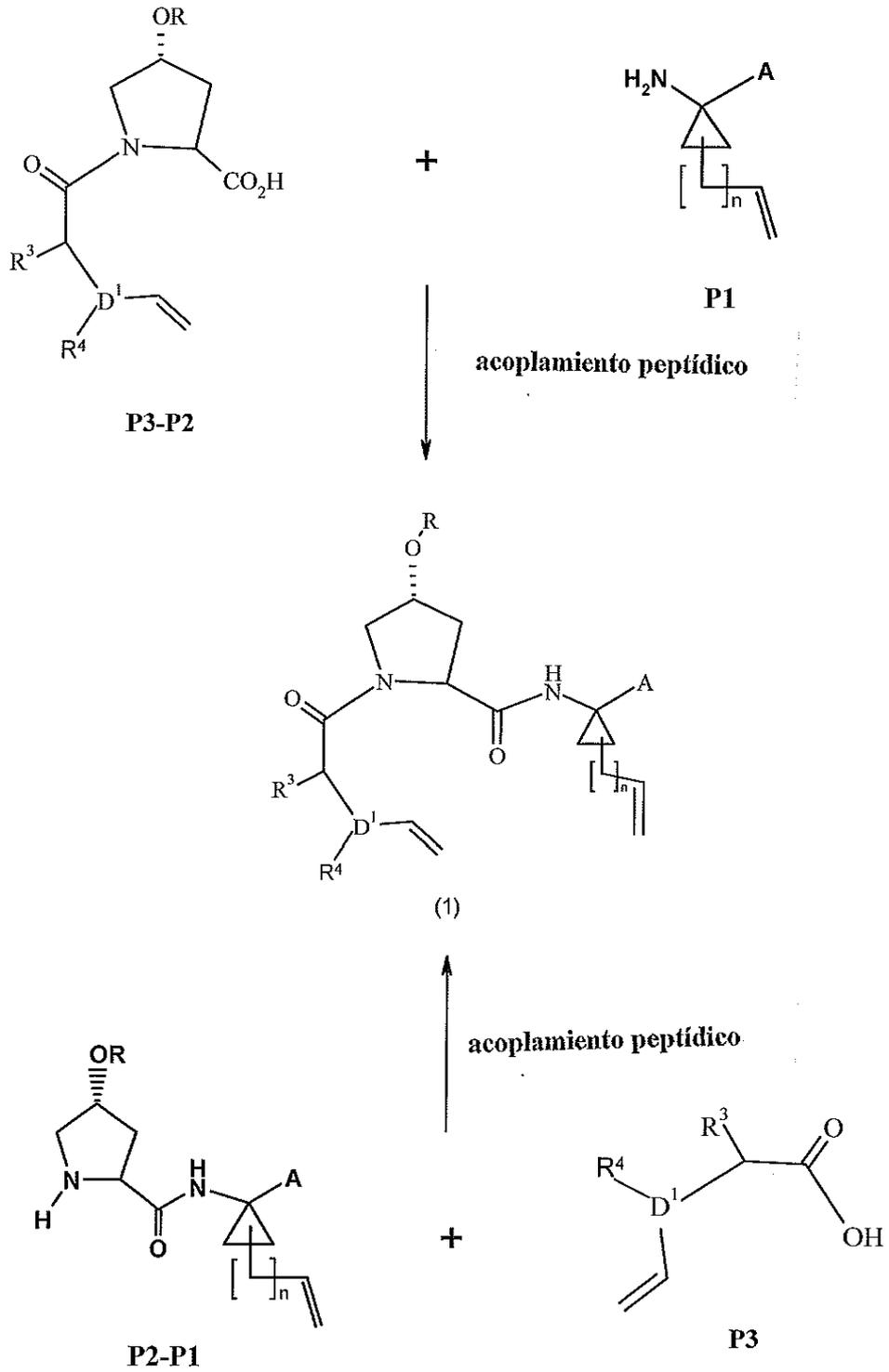
- 15 El acoplamiento peptídico para proporcionar **P3-P2-Me** en el esquema II se podría llevar a cabo empleando cualquiera de los reactivos y protocolos convencionales conocidos en la técnica para el acoplamiento de péptidos. Antes se han descrito a grandes rasgos ejemplos de reactivos y condiciones adecuados, en relación con el paso de acoplamiento peptídico del Esquema I.
- 20

- La posterior hidrólisis para proporcionar **P3-P2** en el Esquema II se realizaría con una solución básica acuosa que opcionalmente contenga un co-disolvente miscible con H₂O tal como THF, dioxano, alcoholes o DME, o combinaciones de estos co-disolventes. La mezcla disolvente preferida sería base acuosa que contenga THF como co-disolvente. Se podría emplear cualquier base soluble en agua tal como LiOH, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, y similares. La base preferida sería LiOH. La cantidad de base podría variar de 1 a 100 equivalentes, prefiriéndose 1-10 equivalentes. La concentración de base podría variar de 0,25 M a 12 M, prefiriéndose 1-4 M. La temperatura de reacción podría variar de -40°C a 100°C, prefiriéndose de -20°C a 50°C.
- 25

5 Se puede llevar a cabo una secuencia en un solo recipiente para el acoplamiento peptídico de **P3** con **P2-Me**, empleando **CC** o un cloruro de alquilo o de arilo (por ejemplo **TsCl**, **MsCl**) en condiciones de acoplamiento, para formar **P3-P2-Me**, seguido de hidrólisis del producto mediante la adición de una disolución básica acuosa, para proporcionar el compuesto **P3-P2** del Esquema II, que se puede cristalizar después. En esta secuencia en un solo recipiente, también se puede utilizar el compuesto **P3** en forma de su sal con una amina secundaria estéricamente impedida, por ejemplo su sal con DCHA.

10 El compuesto ácido sustituido de fórmula **P3** utilizado como material de partida es conocido a partir de la patente estadounidense 6.608.027 B1 y se puede obtener a partir de materiales comercialmente disponibles, empleando las técnicas allí descritas.

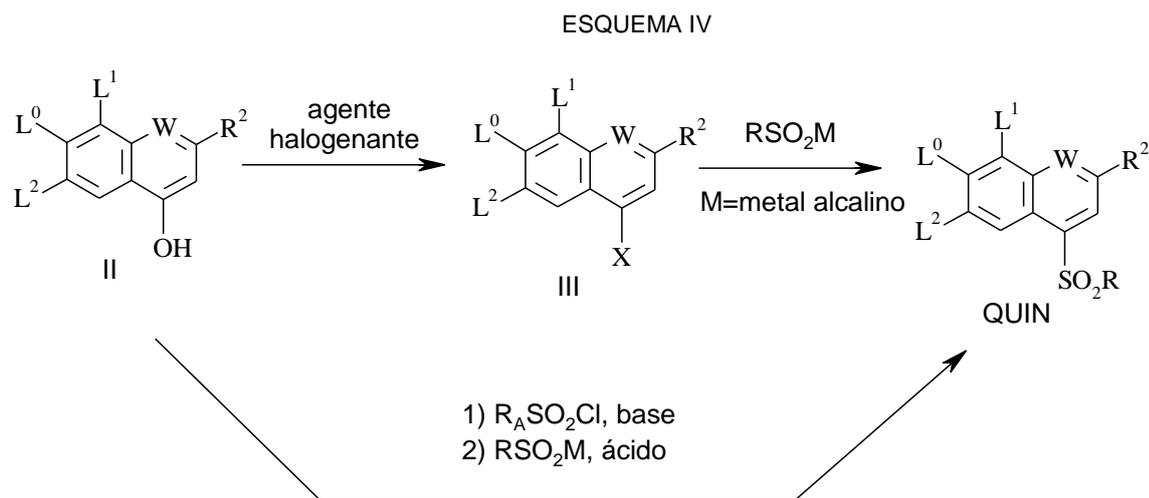
ESQUEMA III – PREPARACION DE (1)



Los acoplamientos peptídicos para proporcionar el compuesto (1) del Esquema III se pueden llevar a cabo empleando cualquiera de los reactivos y protocolos convencionales conocidos en la técnica para el acoplamiento de péptidos. Antes se han descrito a grandes rasgos ejemplos de reactivos y condiciones adecuados, en relación con el paso de acoplamiento peptídico del Esquema I. El IBC es un reactivo de acoplamiento peptídico preferido para el Esquema III.

IV. Preparación del material de partida de quinolina sulfonada

El material de partida de quinolina sulfonada QUIN puede prepararse a partir de materiales conocidos de acuerdo con el procedimiento que se bosqueja en el Esquema IV a continuación:



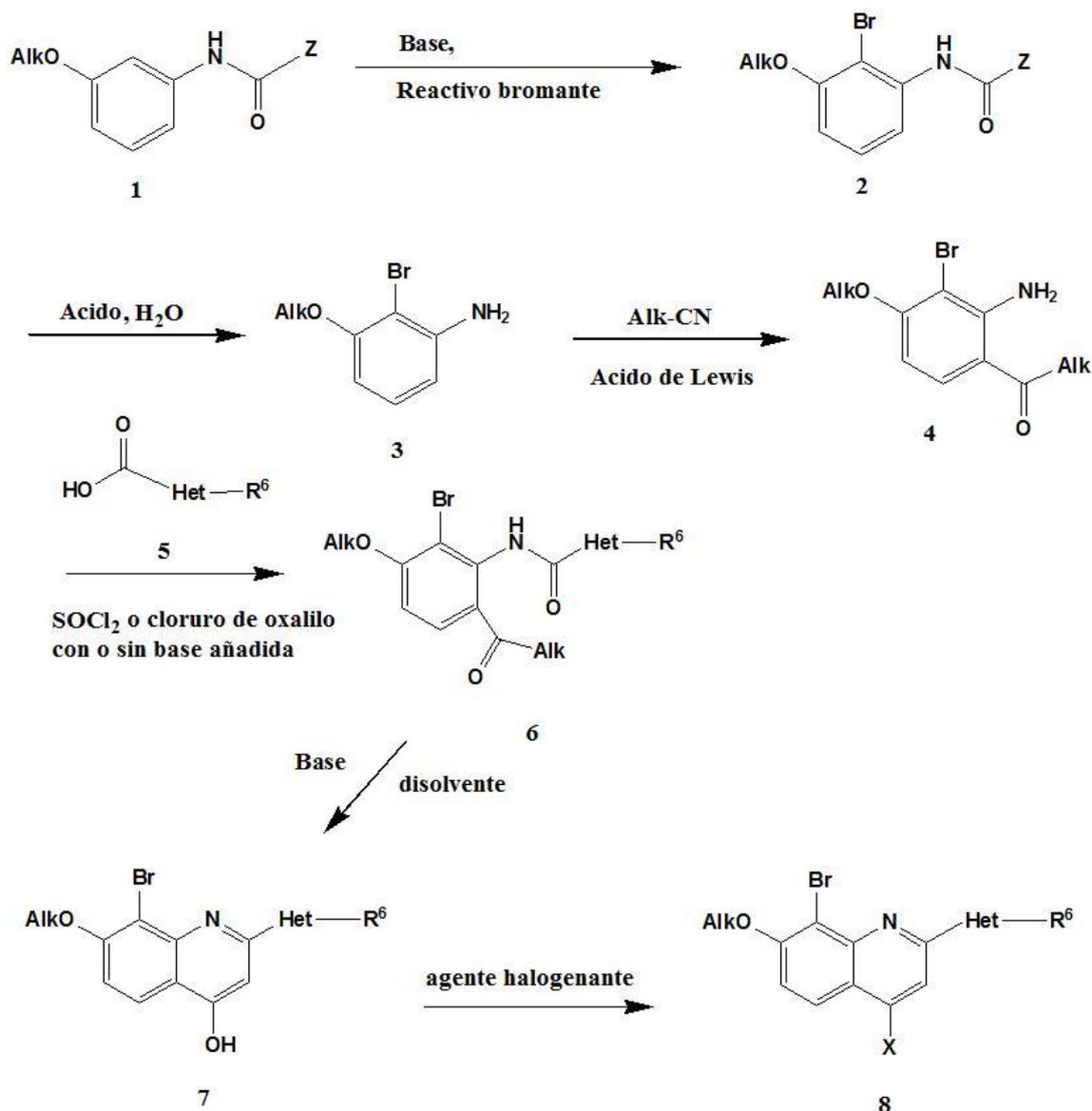
Estas quinolinas sustituidas con hidroxilo II pueden ser convertidas en sulfonaquinolinas QUIN convirtiéndolas primeramente en un compuesto halo-quinolinico III (en donde X es halógeno) siguiendo procedimientos de halogenación bien conocidos y utilizando diversos reactivos halogenantes tales como los comúnmente utilizados POX_3 y PX_5 , en donde X=F, Cl, Br o I, pudiéndose utilizar estos reactivos en algunos casos como disolventes o en combinación con disolventes apróticos polares, tales como DMF o acetonitrilo; y convirtiendo después el compuesto halogenado III en la sulfonaquinolina QUIN objetivo mediante reacción con una sal de sulfinato RSO_2M en donde M es un metal alcalino, por ejemplo PhSO_2Na .

De manera alternativa, se puede convertir II en la sulfonaquinolina, en un procedimiento en un solo recipiente, generando primeramente un sulfonato intermedio por reacción con un compuesto de cloruro de arenosulfonilo $\text{R}_A\text{SO}_2\text{Cl}$ en donde R_A es un grupo areno neutro o rico en electrones, por ejemplo cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de tosilo, en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado. Bases adecuadas para este paso incluyen bases de amina terciaria tales como N-metilpirrolidina y diisopropiletamina, y disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo, THF, tolueno y DMF, preferiblemente acetonitrilo. A continuación se hace reaccionar in situ la especie resultante, en condiciones ácidas (por ejemplo en presencia de ácido acético, trifluoroacético, clorhídrico o similares, preferiblemente ácido acético), con una sal de sulfinato RSO_2M en donde M es un metal alcalino, por ejemplo PhSO_2Na , PhSO_2K o PhSO_2Cs , a una temperatura de reacción adecuada, por ejemplo en el intervalo de 0 a 100 °C, preferiblemente de 25 a 50 °C. Se puede aislar de la mezcla de reacción el producto de sulfonaquinolina empleando técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica. En una realización, se puede cristalizar la sulfonaquinolina enfriando la disolución hasta la temperatura ambiente y añadiendo agua. Después se puede filtrar el producto cristalizado, enjuagarlo y lavarlo mediante el empleo de técnicas convencionales.

Los compuestos de quinolina sustituidos con hidroxilo de fórmula (II) se pueden sintetizar a partir de materiales comercialmente disponibles, empleando las técnicas descritas, por ejemplo, en los documentos WO 00/59929, WO 00/09543 y WO 00/09558, la patente estadounidense 6.323.180 B1, la patente estadounidense 6.608.027 B1 y la publicación de solicitud de patente estadounidense número 2005/0020503 A1.

En el Esquema V siguiente se expone un procedimiento alternativo para preparar ciertos compuestos de quinolina sustituidos con hidroxilo, de fórmula (II), y para la halogenación de los mismos para dar un compuesto de fórmula (III) (siendo el compuesto 7 un ejemplo de compuesto (II) y siendo el compuesto 8 un ejemplo de compuesto (III)):

ESQUEMA V



- 5 en donde cada Alk es independientemente un grupo alquilo C₁-C₆, X es un átomo de halógeno, Z es *t*-butilo o *t*-butiloxi, y R⁶ y Het son tales como han sido definidos para la fórmula I.

En el primer paso, se trata un compuesto de fórmula 1 con una base y un agente bromante para obtener el compuesto 2. Los requisitos generales para este paso son el empleo de una base con fuerza suficiente para formar el dianión deseado. Podría ser cualquier alquil-litio, un metaloamiduro tal como diisopropilamiduro de litio (LDA), tetrametilpiperiduro de litio, un metalohexametildisilaziduro tal como KHMDS, un organozincato, un alcóxido metálico en un disolvente solvatante de cationes tal como DMSO, y similares. Las bases preferidas serían *n*-butil-litio y LDA. Se podría utilizar cualquier disolvente orgánico que no interfiriese con la formación del dianión, por ejemplo THF, alquil-THF's, dioxano, alcanos, cicloalcanos, dialquiléteres tales como MTBE, ciclopentilmetiléter, dibutiléter, y similares. Los disolventes preferidos serían THF, alquil-THF's y alcanos. La temperatura para la formación del dianión podría situarse entre -100°C y 25°C, siendo el intervalo preferido entre -30°C y 25°C. El reactivo bromante podría ser cualquier compuesto que contenga un átomo de bromo lábil, por ejemplo Br₂, NBS, bromohidantoínas, *N*-bromoftalimidias, bromohaloalcanos tales como 1,2-dibromotetracloroetano y bromuros de perfluoroalquilo, y similares. Los agentes bromantes preferidos serían los bromohaloalcanos. Una vez generado el dianión en un disolvente adecuado, se podría añadir el agente bromante solo o en disolución, o bien, de manera alternativa, se podría añadir el dianión al agente bromante solo o en disolución. El modo preferido sería añadir lentamente el dianión al agente bromante en disolución. La temperatura para la bromación podría situarse entre -100°C y 25°C, siendo el intervalo preferido entre -30°C y 25°C.

En el siguiente paso se hidroliza el compuesto **2** mediante tratamiento con una mezcla ácida acuosa, para obtener **3**. Se podría emplear cualquier mezcla ácida acuosa tal como agua con [ácido trifluoroacético, un ácido cloroacético tal como ácido tricloroacético, un ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, una resina ácida fuerte tal como DOWEX 50], y similares. Los ácidos preferidos serían el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico en una concentración 2-12 M, preferiblemente al menos 6M. También se podrían emplear codisolventes miscibles con agua, por ejemplo alcoholes tales como etanol, isopropanol, o éteres tales como DME, diglime y similares. La hidrólisis se podría realizar entre 0°C y 200°C, estando la temperatura preferida entre 0°C y 100°C.

En el siguiente paso se trata el compuesto **3** con un nitrilo alquilado (Alk-CN) y un ácido de Lewis para obtener el compuesto **4**. Para la conversión de **3** a **4** se podrían utilizar ácidos de Lewis por sí solos o en combinación, por ejemplo AlCl₃, BCl₃, GaCl₃, FeCl₃ y mezclas de los mismos, y similares. El método preferido sería el empleo de BCl₃ con AlCl₃. Se podría utilizar cualquier disolvente que no sea fácilmente acilado, por ejemplo halocarburos, halobencenos, alquilbencenos tales como tolueno, y alquilnitrilos tales como acetonitrilo, siendo los disolventes preferidos 1,2-dicloroetano, clorobenceno y tolueno. La temperatura de reacción podría situarse entre 0°C y 150°C, preferiblemente entre 25°C y 75°C.

En el paso siguiente se acila el compuesto **4** con el compuesto **5**, para obtener el compuesto **6**. Para convertir **4** en **6**, se podría lograr la acilación convirtiendo primeramente el ácido carboxílico **5** en una forma activada tal como un cloruro de ácido o mediante el empleo de protocolos estándar para el acoplamiento peptídico. El método preferido sería generar el cloruro de ácido del compuesto **5** empleando cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. Después se copularía esta especie activada con la anilina **4** en cualquier disolvente orgánico o en agua, con o sin una base añadida. Los disolventes preferidos serían NMP y THF, y la base preferida (en caso usarla) sería trietilamina. La temperatura de reacción podría situarse entre -30°C y 150°C, preferiblemente entre -20°C y 50°C.

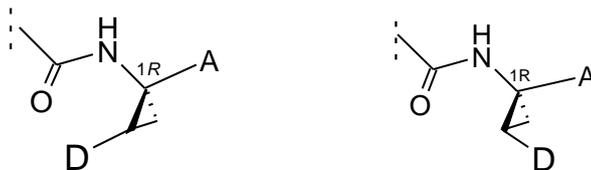
En el paso siguiente se cicla el compuesto **6** en presencia de una base, para obtener el compuesto **7**. Se puede aislar y purificar el compuesto **6** o bien, de manera alternativa, se puede simplemente someter el compuesto **6** bruto, en un disolvente orgánico tal como NMP, a las condiciones de ciclación para proporcionar directamente la quinolona **7**, llevando a cabo dos pasos en un procedimiento en un solo recipiente. Para la conversión de **6** en **7**, en el Esquema I, se podría emplear cualquier base capaz de formar el enolato, por ejemplo *t*-BuOK, KDMO, LDA, y similares, prefiriéndose *t*-BuOK y KDMO. Se podría utilizar cualquier disolvente que no reaccione con el enolato, por ejemplo THF's, dioxano, DMSO, NMP, DME, y similares, prefiriéndose NMP, DME y DMSO. La ciclación podría realizarse a cualquier temperatura entre 25°C y 150°C, prefiriéndose de 50°C a 100°C.

En el paso final se trata el compuesto de hidroxiquinolona **7** con un agente halogenante, para obtener el compuesto **8**. Para la conversión de **7** a **8** en el Esquema I, se podrían utilizar muchos reactivos halogenantes, tales como cloruro de metanosulfonilo, SOCl₂, POCl₃, PCl₃, PCl₅, POBr₃, HF, y similares, prefiriéndose POCl₃ y SOCl₂. La halogenación podría realizarse sin disolvente en el seno del reactivo halogenante, o bien en cualquier disolvente orgánico que no reaccione con el agente halogenante, por ejemplo DME, diglime, THF's, halocarburos y similares, prefiriéndose DME y THF's. La temperatura de reacción podría situarse de -20°C a 150°C, con preferencia de 25°C a 100°C.

V. Realizaciones preferidas del compuesto de fórmula (I)

Realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I) que podrían ser preparados mediante el procedimiento de la presente invención incluyen las realizaciones que se exponen a continuación.

Realizaciones preferidas incluyen compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito antes, en donde el resto ciclopropilo en el lado derecho está seleccionado entre los 2 diastereoisómeros diferentes en los cuales el centro de carbono 1 del ciclopropilo tiene la configuración *R*, tal como representan las estructuras ilustrativas (i) y (ii):



D *sin* respecto a la amida (i) o D *sin* respecto al grupo A (ii).

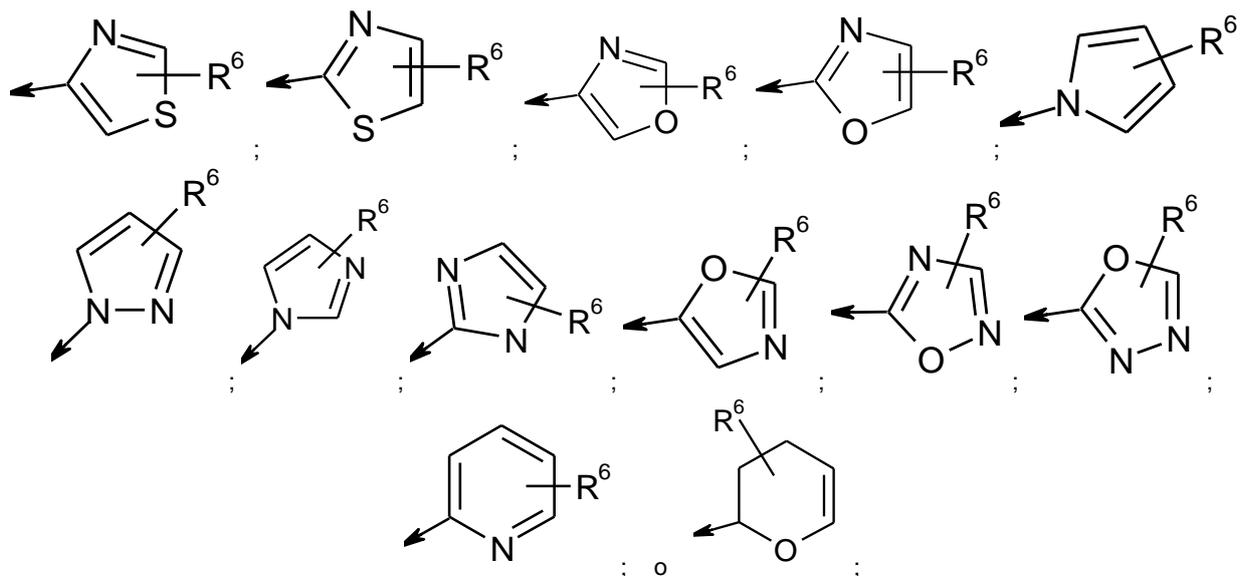
En una realización específica de los compuestos de fórmula (I), el enlazador D tiene la configuración *sin* con respecto al grupo A, tal como representa la estructura (ii) anterior;

W es N;

L⁰ está seleccionado entre H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇,
 5 -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)C₂H₅, -N(CH₃)C₃H₇ y
 -N(CH₃)CH(CH₃)₂.

L¹ y L² están cada uno seleccionado independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇,
 -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇ y -OCH(CH₃)₂.

10 R² es H, tioalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo o Het seleccionado entre lo siguiente:



15 en donde R⁶ es H, alquilo C₁₋₆, NH-R⁷, NH-C(O)-R⁷, NH-C(O)-NH-R⁷,
 en donde cada R⁷ es, independientemente: H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
 o R⁶ es NH-C(O)-OR⁸, en donde R⁸ es alquilo C₁₋₆;

20 R³ es NH-C(O)-R¹⁰, NH-C(O)-OR¹⁰ ó NH-C(O)-NR¹⁰, en donde en cada caso R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; y

D es una cadena de alqueno insaturado de 6 a 8 átomos;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

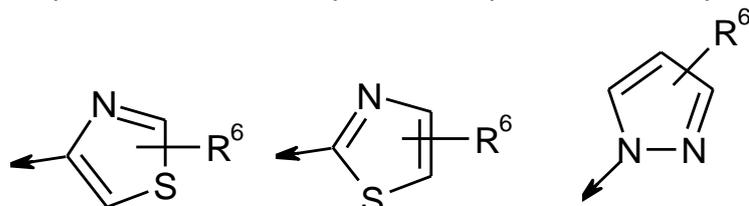
25 y A es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización específica de los compuestos de fórmula (I), el enlazador D tiene la configuración *sin* con respecto al grupo A, tal como representa la estructura (ii) anterior;

30 W es N;

L⁰ está seleccionado entre H, -OH, -OCH₃ y -N(CH₃)₂;

uno de L¹ y L² es -CH₃, -F, -Cl o -Br y el otro de L¹ y L² es H, o bien L¹ y L² son ambos H;



35 R² es ; o , en donde R⁶ es NH-R⁷ o NH-C(O)-R⁷,
 donde R⁷ es, independientemente: alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

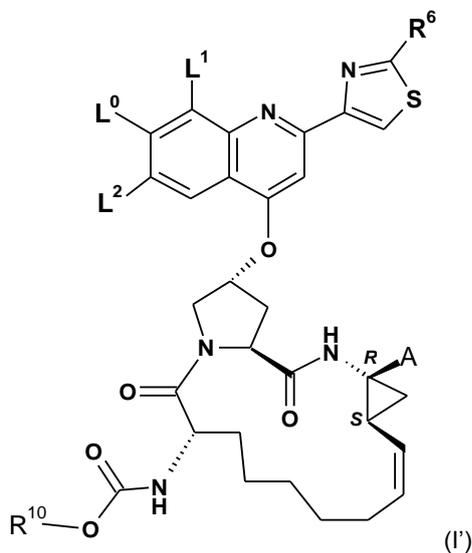
R³ es NH-C(O)-OR¹⁰, en donde R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

D es una cadena de alqueno insaturado de 7 átomos que tiene un enlace doble; y

5 A es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización específica, los compuestos de fórmula (I) tienen la fórmula (I') siguiente:



10 L⁰ es -OCH₃;

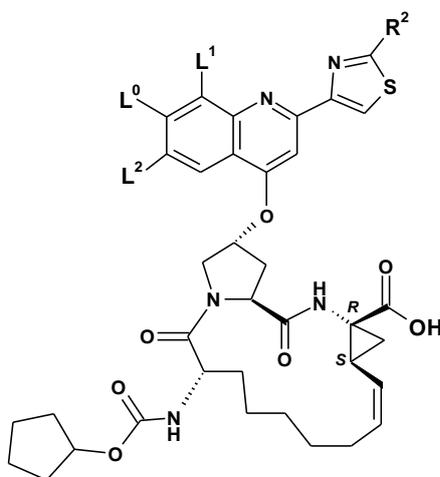
L¹ es -CH₃, -F, -Cl o -Br y L² es H, o L¹ y L² son ambos H;

15 R⁶ es NH-R⁷ o NH-C(O)-R⁷, en donde R⁷ es, independientemente: alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

R¹⁰ es butilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

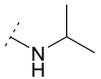
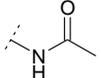
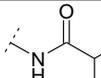
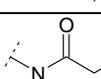
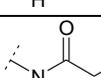
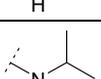
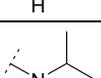
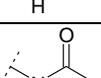
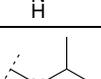
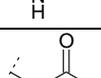
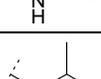
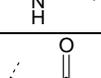
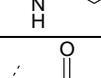
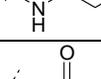
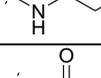
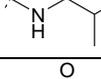
A es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La siguiente tabla enumera compuestos representativos de los compuestos de fórmula (I). Un compuesto de la fórmula siguiente:



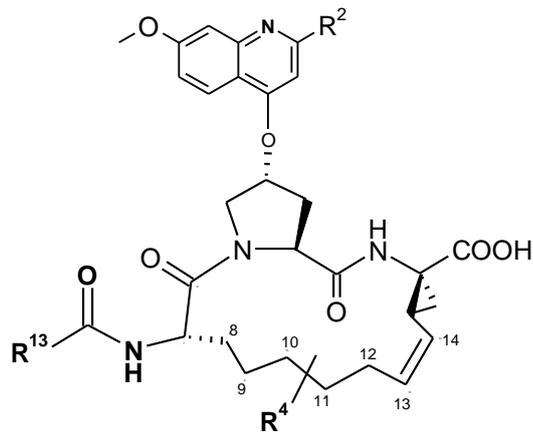
25

en donde L⁰, L¹, L² y R² son tales como se definen a continuación:

Comp. nº	L ²	L ⁰	L ¹	R ²
101	H	-OMe	Me	
102	H	-OMe	Me	
103	H	-OMe	Me	
104	H	-OMe	Me	
105	H	-OMe	Br	
106	H	-OMe	Br	
107	H	-OMe	Cl	
108	H	-OMe	Cl	
109	Me	-OMe	Me	
110	Me	-OMe	Me	
111	H	-OMe	F	
112	H	-OMe	F	
113	H	-OMe	Cl	
114	H	-OMe	Br	
115	H	-OMe	Br	
116	H	-OMe	Br	

5

La siguiente tabla enumera compuestos adicionales representativos de los compuestos de fórmula (I). Un compuesto de la fórmula siguiente:

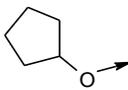
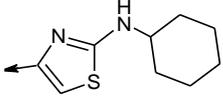


en donde el enlace entre la posición 14 y el grupo ciclopropilo es *sin* con respecto al COOH, siendo *cis* dicho enlace doble 13,14, y estando definidos R^{13} , R^4 y R^2 de la manera siguiente:

5

Comp. nº	R^{13} :	R^4 :	R^2 :
201		H	
202		H	
203		H	
204		H	OEt;
205		H	OEt;
206		H	
207		H	
208		H	
209		H	
210		H	

Comp. n°	R ¹³ :	R ⁴ :	R ² :
211		H	
212		H	
213		H	
214		H	
215		H	
216		H	
217		H	
218		H	
219		H	
220		10- (R) Me	OEt;
221		H	
222		H	
223		H	

Comp. nº	R ¹³ :	R ⁴ :	R ² :
y 224		H	

En la patente estadounidense 6.608.027 B1 se pueden hallar compuestos específicos adicionales que son representativos de los compuestos de fórmula (I).

5 VI. Realizaciones preferidas del compuesto de fórmula QUIN

Realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula QUIN que podrían emplearse en el procedimiento de la presente invención incluyen las realizaciones que se exponen a continuación, es decir, las correspondientes a las realizaciones preferidas de compuestos de fórmula (I) antes descritas.

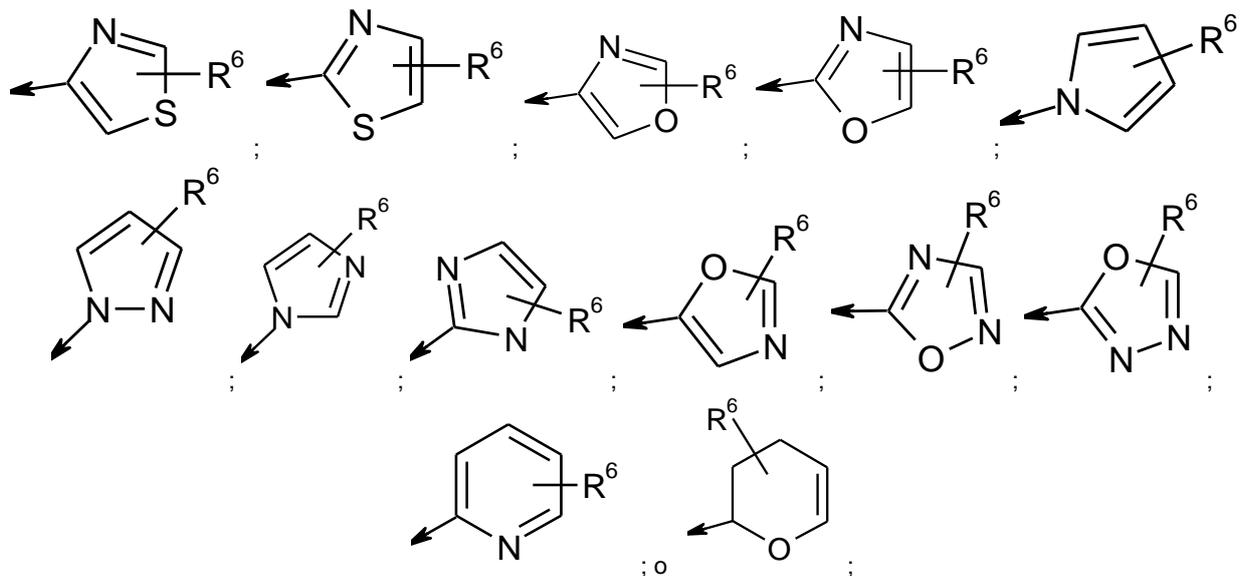
10 En una realización de los compuestos de fórmula QUIN:

W es N;

15 L⁰ está seleccionado entre H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)C₂H₅, -N(CH₃)C₃H₇ y -N(CH₃)CH(CH₃)₂,

L¹ y L² están seleccionados cada uno, independientemente, entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇ y -OCH(CH₃)₂,

20 R² es C₁₋₆ tialquilo, alcoxi C₁₋₆, o Het seleccionado entre los siguientes:



25 en donde R⁶ es H, alquilo C₁₋₆, NH-R⁷, NH-C(O)-R⁷, NH-C(O)-NH-R⁷, en donde cada R⁷ es, independientemente: H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; o bien R⁶ es NH-C(O)-OR⁸, en donde R⁸ es alquilo C₁₋₆;

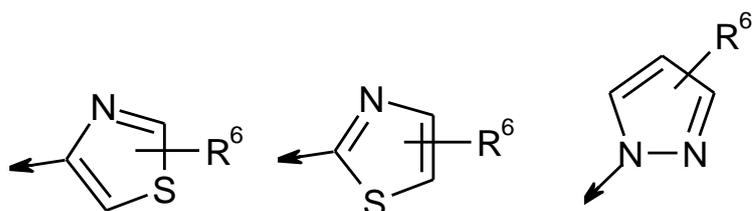
30 y R es un grupo arilo C₆ o C₁₀.

En otra realización específica de los compuestos de fórmula QUIN:

W es N;

35 L⁰ está seleccionado entre H, -OH, -OCH₃ y -N(CH₃)₂;

uno de L¹ y L² es -CH₃, -F, -Cl o -Br y el otro de L¹ y L² es H, o bien L¹ y L² son ambos H;



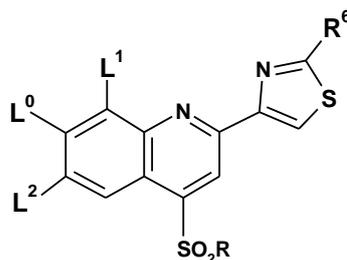
R² es donde R⁷ es, independientemente: alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

en donde R⁶ es NH-R⁷ o NH-C(O)-R⁷,

y R es un grupo arilo C₆ o C₁₀.

5

En otra realización específica, los compuestos de fórmula QUIN tienen la fórmula siguiente:



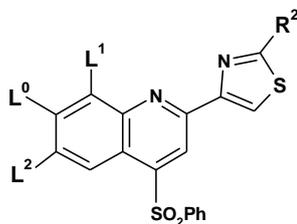
10 L⁰ es -OCH₃;

L¹ es -CH₃, -F, -Cl o -Br y L² es H, o bien L¹ y L² son ambos H;

R⁶ es NH-R⁷ o NH-C(O)-R⁷, en donde R⁷ es, independientemente: alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

15 y R es un grupo arilo C₆ o C₁₀.

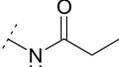
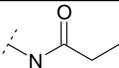
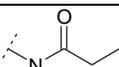
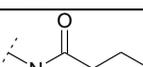
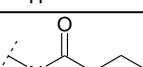
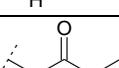
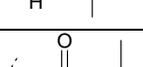
La siguiente tabla enumera compuestos representativos de los compuestos de fórmula QUIN. Un compuesto de la fórmula siguiente:



20

en donde Ph es fenilo y L⁰, L¹, L² y R² son tales como se definen a continuación:

Comp. nº	L ²	L ⁰	L ¹	R ²
301	H	-OMe	Me	
302	H	-OMe	Me	
303	H	-OMe	Me	
304	H	-OMe	Me	
305	H	-OMe	Br	

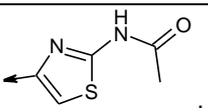
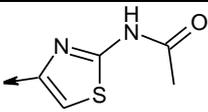
Comp. nº	L ²	L ⁰	L ¹	R ²
306	H	-OMe	Br	
307	H	-OMe	Cl	
308	H	-OMe	Cl	
309	Me	-OMe	Me	
310	Me	-OMe	Me	
311	H	-OMe	F	
312	H	-OMe	F	
313	H	-OMe	Cl	
314	H	-OMe	Br	
315	H	-OMe	Br	
316	H	-OMe	Br	

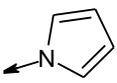
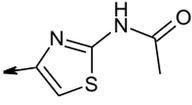
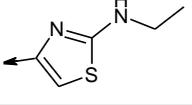
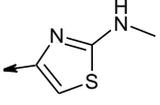
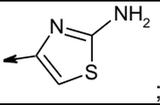
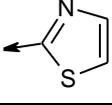
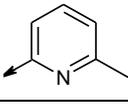
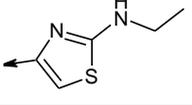
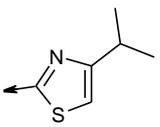
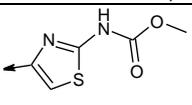
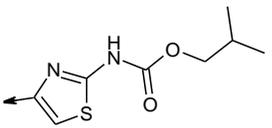
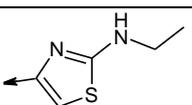
La siguiente tabla enumera compuestos adicionales representativos de los compuestos de fórmula QUIN. Un compuesto de la fórmula siguiente:

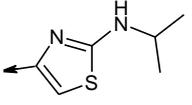
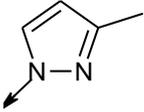
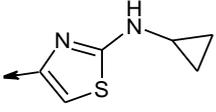
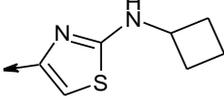
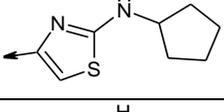
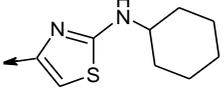
5



en donde Ph es fenilo y R² es tal como se define a continuación:

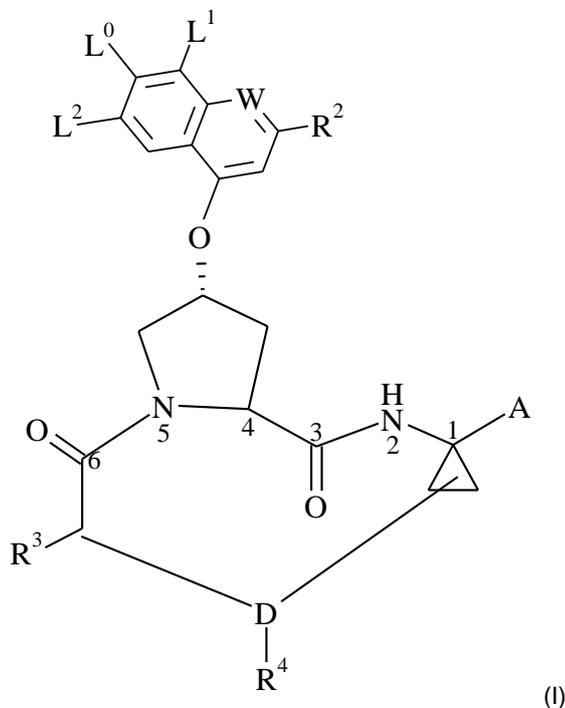
Comp. nº	R ²
401	
402	

Comp. n°	R ²
403	 ;
404	OEt;
405	OEt;
406	 ;
407	 ;
408	 ;
409	 ;
410	 ;
411	 ;
412	 ;
413	 ;
414	 ;
415	 ;
416	 ;
417	 ;

Comp. nº	R ²
418	 ; <chem>CC(C)NC1=CN=C(S1)C(=O)O</chem>
419	 ; <chem>CC1=CN=CN1</chem>
420	OEt;
421	 ; <chem>C1CC1NC2=CN=C(S2)C(=O)O</chem>
422	 ; <chem>C1CCC1NC2=CN=C(S2)C(=O)O</chem>
423	 ; <chem>C1CCNC1C2=CN=C(S2)C(=O)O</chem>
y 424	 . <chem>C1CCNC1C2=CN=C(S2)C(=O)O</chem>

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) siguiente:



en la cual W es CH o N,

L^0 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , hidroxilo o $N(R^{23})_2$,

10 en donde cada R^{23} es independientemente H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

L^1 , L^2 son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} o -S-alquilo C_{1-4} (estando el azufre en cualquier estado de oxidación); o

L^0 y L^1 o

15 L^0 y L^2 pueden estar covalentemente unidos para formar, junto con los dos átomos de C a los que están unidos, un anillo carbocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, en el cual uno o dos (en el caso de un anillo de 5 ó 6 miembros) grupos -CH₂- no directamente unidos entre sí, pueden estar reemplazados cada uno independientemente por -O- o NR^a , en donde R^a es H o alquilo C_{1-4} , y en donde dicho anillo está opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo C_{1-4} ;

R^2 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , (alcoxi C_{2-7})-alquilo C_{1-6} , arilo C_6 o C_{10} , o Het, en donde Het es un heterociclo saturado o insaturado de cinco, seis o siete miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

20 estando dicho cicloalquilo, arilo o Het sustituido con R^6 , en donde R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , NO_2 , $N(R^7)_2$, $NH-C(O)-R^7$; o $NH-C(O)-NH-R^7$, en donde cada R^7 es, independientemente: H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

25 o R^6 es $NH-C(O)-OR^8$, en donde R^8 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 es hidroxilo, NH_2 o un grupo de fórmula $-NH-R^9$, en donde R^9 es arilo C_6 o C_{10} ,

heteroarilo, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)-NHR^{10}$ o $-C(O)-OR^{10}$,

en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

30 D es una cadena de alquilenos insaturados de 5 a 10 átomos;

R^4 es H o de uno a tres sustituyentes en cualquier átomo de carbono de dicha cadena D, estando dichos sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo C_{1-6} ,

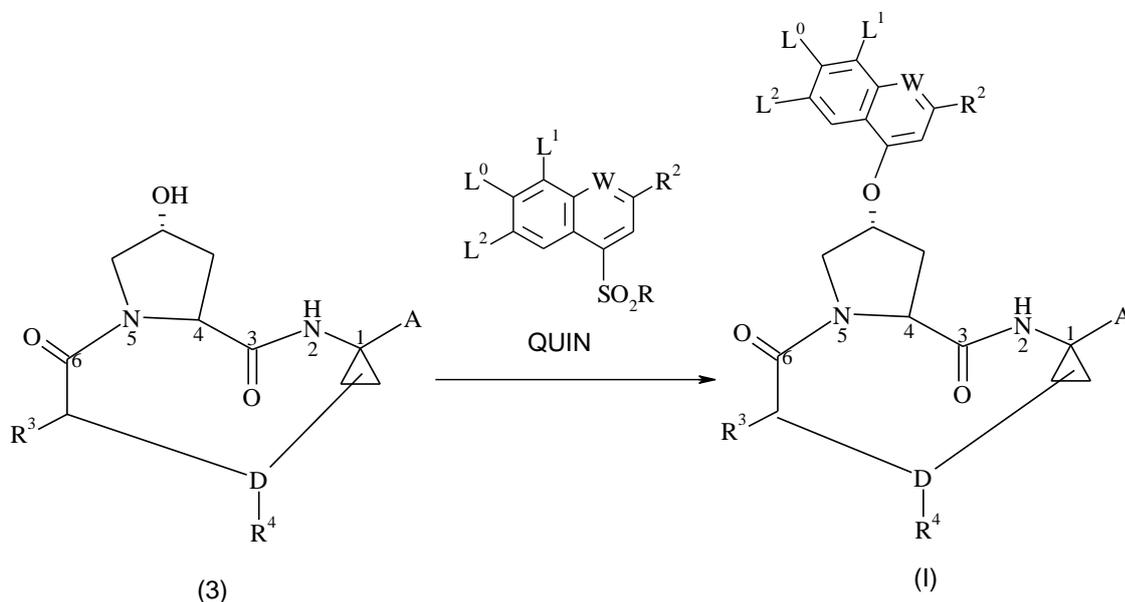
haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, amino, oxo, tio y tioalquilo C_{1-6} ;

35 y

A es una amida de fórmula $-C(O)-NH-R^{11}$, en la cual R^{11} está seleccionado entre: alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_6 o C_{10} ; aralquilo C_{7-16} y SO_2R^{11A} , en donde R^{11A} es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} o (alquil C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-7} ;

o A es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula QUIN, en la cual R^3 , R^4 , D, A, L^0 , L^1 , L^2 , W y R^2 son como han sido definidos antes para la fórmula (I), y R es alquilo C_{1-6} , arilo C_6 o C_{10} , o heteroarilo, para obtener un compuesto de fórmula (I):



5

y cuando A es un grupo ácido carboxílico protegido en la fórmula (I), someter opcionalmente el compuesto de fórmula (I) a condiciones de desprotección, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde A es un grupo ácido carboxílico;

10

y cuando A es un grupo ácido carboxílico en el compuesto resultante de fórmula (I), opcionalmente acoplar este compuesto con una sulfonamida de fórmula $R^{1A}SO_2NH_2$ en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como reactivos de carbodiimida, TBTU o HATU, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde A es $-C(O)-NH-SO_2R^{1A}$.

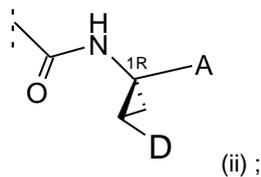
15

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el procedimiento se lleva a cabo en presencia de una base en un disolvente, o mezcla de disolventes, adecuado.

20

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el cual la base es *t*-BuOK, *t*-BuONa, *t*-BuOCs, bis(trimetilsilil)amidiuro de sodio o KDMO, y en donde el disolvente es DMSO, DMF, NMP o THF.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual: el enlazador D tiene la configuración *sin* con respecto al grupo A, tal como representa la estructura (ii) siguiente:



25

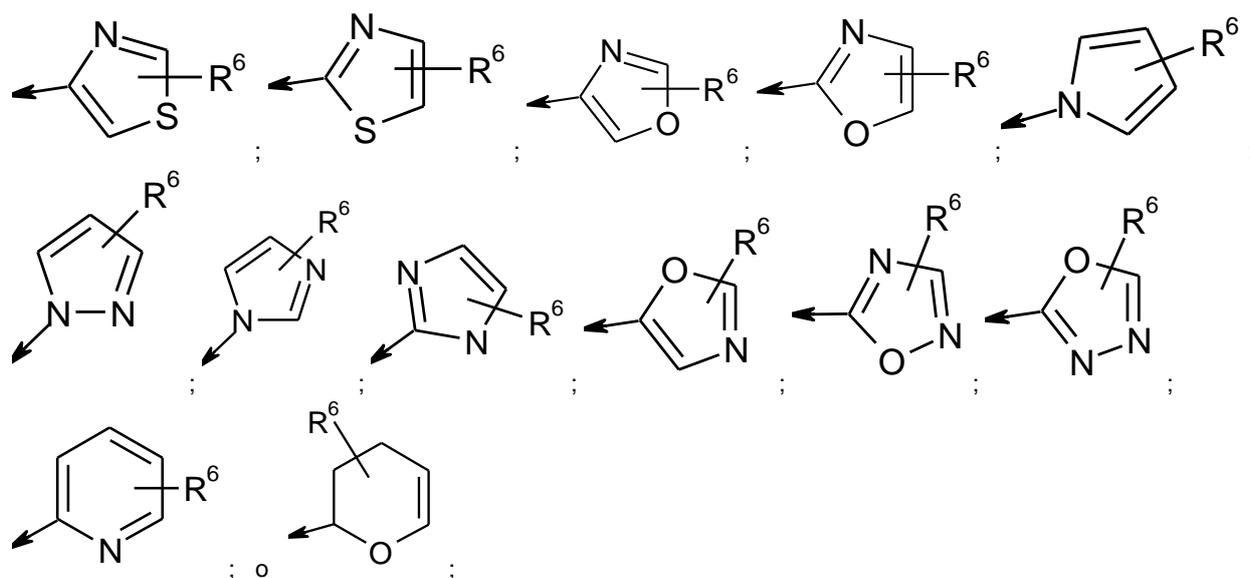
W es N;

L^0 está seleccionado entre H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)C₂H₅, -N(CH₃)C₃H₇ y -N(CH₃)CH(CH₃)₂.

L^1 y L^2 están seleccionados cada uno, independientemente, entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇ y -OCH(CH₃)₂,

R^2 es H, tialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo o Het seleccionado entre los siguientes:

35



5

en donde R^6 es H, alquilo C_{1-6} , $NH-R^7$, $NH-C(O)-R^7$, $NH-C(O)-NH-R^7$,
 en donde cada R^7 es, independientemente: H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;
 o R^6 es $NH-C(O)-OR^8$, en donde R^8 es alquilo C_{1-6} ;

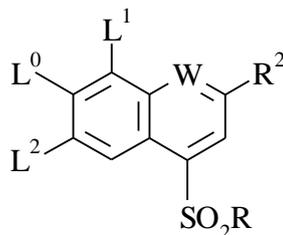
10 R^3 es $NH-C(O)-R^{10}$, $NH-C(O)-OR^{10}$ o $NH-C(O)-NR^{10}$, en donde en cada caso R^{10} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ; y

D es una cadena de alquilenos insaturados de 6 a 8 átomos;

R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;

15 y A es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la fórmula QUIN siguiente:



20

QUIN

en la cual:

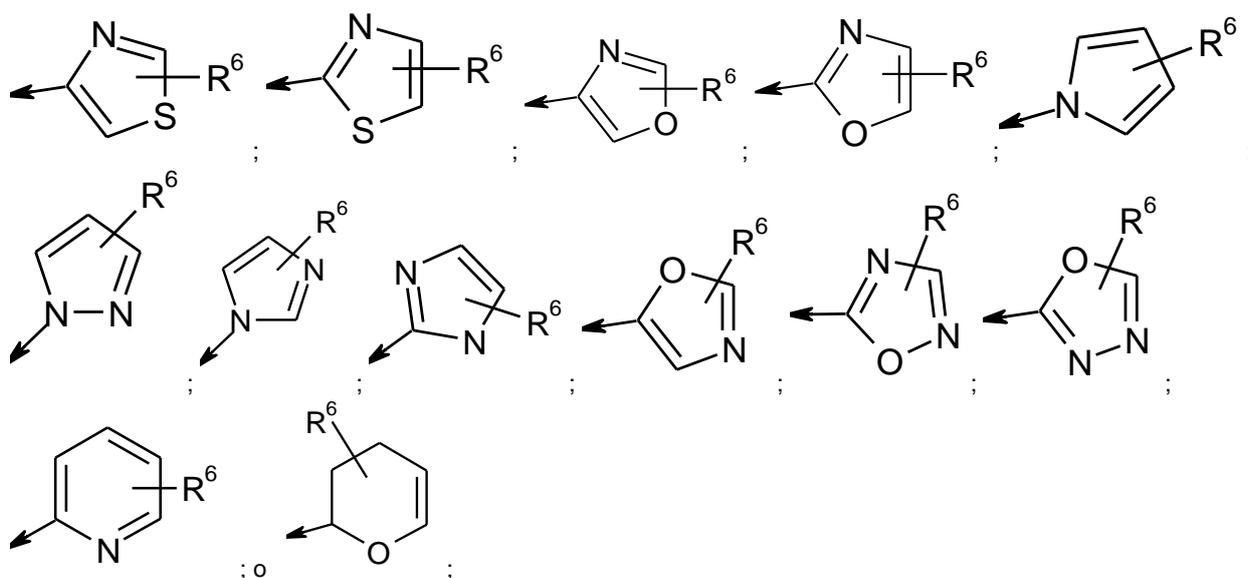
W es N;

25 L^0 está seleccionado entre H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇,
 -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)C₂H₅, -N(CH₃)C₃H₇ y -N(CH₃)CH(CH₃)₂.

L^1 y L^2 están seleccionados cada uno, independientemente, entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇,
 -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇ y -OCH(CH₃)₂.

30

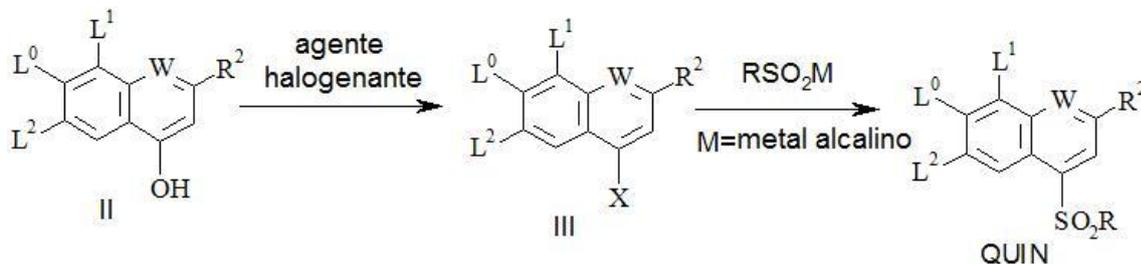
R^2 es tialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o Het seleccionado entre los siguientes:



5 en donde R^6 es H, alquilo C_{1-6} , $NH-R^7$, $NH-C(O)-R^7$, $NH-C(O)-NH-R^7$, en donde cada R^7 es, independientemente: H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ; o R^6 es $NH-C(O)-OR^8$, en donde R^8 es alquilo C_{1-6} ;

y R es un grupo arilo C_6 o C_{10} .

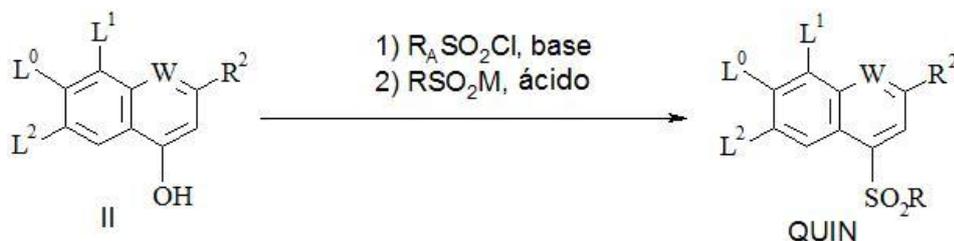
10 6. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula QUIN según la reivindicación 5, en donde dicho procedimiento comprende:



15 hacer reaccionar un compuesto II con un agente halogenante para obtener un compuesto de fórmula III en donde X es un átomo de halógeno, y hacer reaccionar después un compuesto de fórmula III con una sal de sulfinato RSO_2M , en donde M es un metal alcalino, para obtener un compuesto QUIN, y en donde L^0 , L^1 , L^2 , W, R^2 y R son como se han definido en la reivindicación 5.

20 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el cual el agente halogenante está seleccionado entre POX_3 y PX_5 , donde $X=F$, Cl, Br o I, y en donde la sal de sulfinato RSO_2M es $PhSO_2Na$.

25 8. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula QUIN según la reivindicación 5, en donde dicho procedimiento comprende:



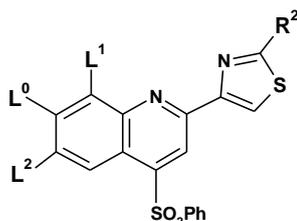
hacer reaccionar un compuesto II con un compuesto de cloruro de arenosulfonilo $R_A\text{SO}_2\text{Cl}$, en donde R_A es un grupo areno neutro o rico en electrones, en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado, y después hacer reaccionar el compuesto resultante en presencia de un ácido con una sal de sulfinato RSO_2M , en donde M es un metal alcalino, para obtener un compuesto QUIN, y en donde L^0 , L^1 , L^2 , W , R^2 y R son como se han definido en la reivindicación 5.

5

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el cual en el primer paso el compuesto de cloruro de arenosulfonilo $R_A\text{SO}_2\text{Cl}$ es cloruro de benzenosulfonilo o cloruro de tosilato, la base es N-metilpirrolidina o diisopropilamina, y el disolvente está seleccionado entre acetonitrilo, THF, tolueno y DMF; y en el segundo paso el ácido es ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, y la sal de sulfinato RSO_2M es PhSO_2Na , PhSO_2K o PhSO_2Cs .

10

10. Un compuesto según la reivindicación 5, el cual se selecciona de los compuestos de la fórmula siguiente:



15

en donde Ph es fenilo y L^0 , L^1 , L^2 y R^2 son:

Comp. nº	L^2	L^0	L^1	R^2
301	H	-OMe	Me	
302	H	-OMe	Me	
303	H	-OMe	Me	
304	H	-OMe	Me	
305	H	-OMe	Br	
306	H	-OMe	Br	
307	H	-OMe	Cl	
308	H	-OMe	Cl	
309	Me	-OMe	Me	
310	Me	-OMe	Me	
311	H	-OMe	F	

Comp. nº	L ²	L ⁰	L ¹	R ²
312	H	-OMe	F	
313	H	-OMe	Cl	
314	H	-OMe	Br	
315	H	-OMe	Br	
316	H	-OMe	Br	

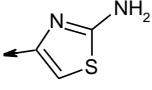
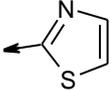
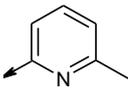
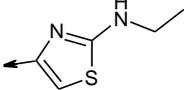
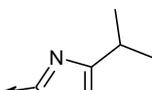
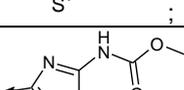
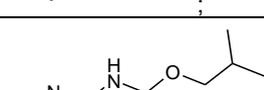
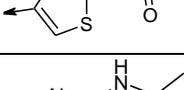
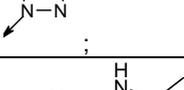
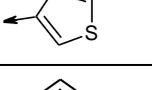
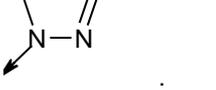
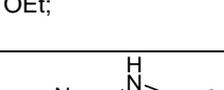
11. Un compuesto según la reivindicación 5, el cual se selecciona de los compuestos de la fórmula siguiente:

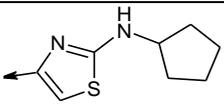
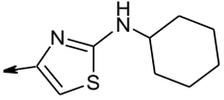


5

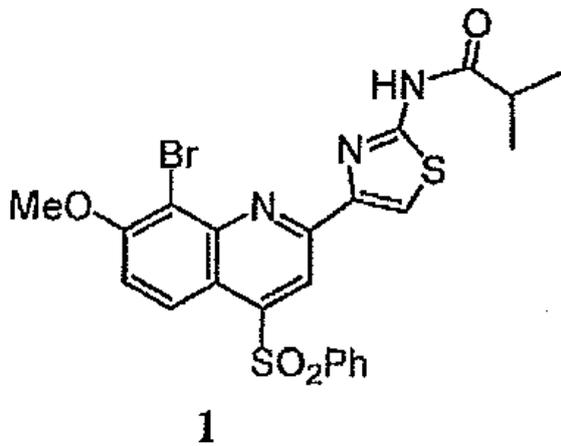
en donde Ph es fenilo y R² es:

Comp. nº	R ²
401	
402	
403	
404	OEt;
405	OEt;
406	
407	
408	

Comp. n°	R ²
409	 ;
410	 ;
411	 ;
412	 ;
413	 ;
414	 ;
415	 ;
416	 ;
417	 ;
418	 ;
419	 ;
420	OEt;
421	 ;
422	 ;

Comp. nº	R ²
423	
y 424	

12. Un compuesto según la reivindicación 5, que es:



5