

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 540**

51 Int. Cl.:

**C07K 5/078** (2006.01)

**A61K 38/05** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**A61K 31/41** (2006.01)

**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2006 E 06764266 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 1913015**

54 Título: **Inhibidores macrocíclicos del virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:

**29.07.2005 EP 05107072**

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

**20.03.2014**

73 Titular/es:

**JANSSEN R&D IRELAND (100.0%)  
Eastgate Village  
Eastgate, Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;  
DE KOCK, HERMAN AUGUSTINUS;  
VAN DE VREKEN, WIM;  
SURLERAUX, DOMINIQUE LOUIS NESTOR  
GHISLAIN y  
SIMMEN, KENNETH ALAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 449 540 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

## Inhibidores macrocíclicos del virus de la hepatitis C

La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibitoria sobre la replicación del virus de la hepatitis C (HCV). Se refiere además a composiciones que comprenden estos compuestos como

5 ingredientes activos, así como a procesos para la preparación de estos compuestos y composiciones.

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

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

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

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

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

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

La experiencia con fármacos para el VIH, y en particular inhibidores de la proteasa del VIH, ha enfatizado aún más que una farmacocinética insuficiente y regímenes de dosificación complejos dan rápidamente como resultado fracasos accidentales en el cumplimiento terapéutico. Esto significa a su vez que la concentración mínima en 24 horas (concentración plasmática mínima) para los fármacos respectivos en un régimen para el VIH frecuentemente

cae por debajo del umbral de  $CI_{90}$  o  $DE_{90}$  la mayor parte del día. Se considera que una concentración mínima en 24 horas de al menos la  $CI_{50}$ , y más realísticamente, la  $CI_{90}$  o  $DE_{90}$ , es esencial para ralentizar el desarrollo de mutantes de escape al fármaco.

5 Lograr la farmacocinética y el metabolismo del fármaco necesarios para permitir dichas concentraciones mínimas plantea un desafío exigente al diseño de fármacos. La fuerte naturaleza peptidomimética de los inhibidores de la proteasa del HCV de la técnica anterior, con múltiples enlaces peptídicos, pone obstáculos farmacocinéticos para regímenes de dosificación eficaces.

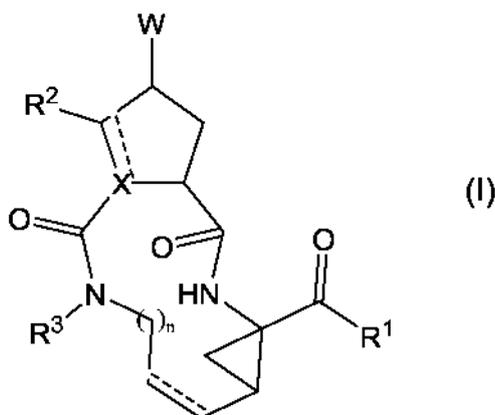
10 Existe la necesidad de inhibidores del HCV que puedan superar las desventajas de la terapia actual del HCV, tales como los efectos secundarios, la eficacia limitada, la aparición de resistencia y los fracasos en el cumplimiento terapéutico.

El documento WO04/072243 se refiere a inhibidores macrocíclicos de serina proteasas de la hepatitis C, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente para la administración a un sujeto que sufre una infección por el HCV, y a métodos para tratar una infección por el HCV en un sujeto mediante administración de una composición farmacéutica que comprende los mencionados compuestos.

15 La presente invención se refiere a inhibidores de HCV que son superiores en una o más de las siguientes propiedades relacionadas farmacológicas, es decir, potencia, citotoxicidad disminuida, farmacocinética mejorada, perfil de resistencia mejorado, dosis aceptable y número de pastillas.

20 Además, los compuestos de la presente invención tienen peso molecular relativamente bajo y son fáciles de sintetizar, partiendo de materiales de partida que están comercialmente disponibles o fácilmente disponibles por procedimientos de síntesis conocidos en la técnica.

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



y los *N*-óxidos, sales, y estereoisómeros del mismo, en la que

cada línea discontinua (representada por ----) representa un doble enlace opcional;

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

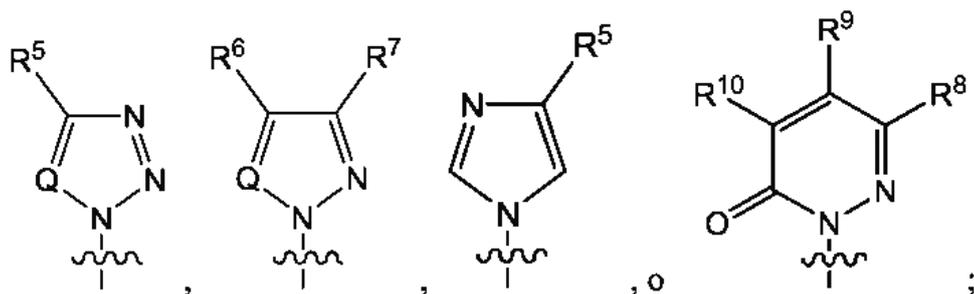
R<sup>1</sup> es -OR<sup>11</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, y cuando X es C o CH, R<sup>2</sup> también puede ser alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>;

n es 3, 4, 5, ó 6;

30 W es un heterociclo de fórmula



Q es N o CR<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo;

5 R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo;

uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo; mientras que el otro de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> es hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo;

10 uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo; mientras que los otros dos de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, independientemente, son hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo;

15 R<sup>11</sup> es hidrógeno; arilo; Het; cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo o con Het;

R<sup>12</sup> es arilo; Het; cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo o con Het;

20 cada arilo, como grupo o parte de un grupo, es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, azido, mercapto, polihalo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, polihalo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo, 4-alquil C<sub>1-6</sub>-carbonil-piperazinilo, morfolinilo; en el que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales alquilo de C<sub>1-6</sub>; y

25 cada Het, como grupo o parte de un grupo, es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, azido, mercapto, polihalo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, polihalo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo, 4-alquil C<sub>1-6</sub>-carbonil-piperazinilo, morfolinilo; en el que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo de C<sub>1-6</sub>.

La invención se refiere adicionalmente a métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos, sales de adición, y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, a sus intermedios, y al uso de los intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

35 La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se*, los N-óxidos, sales de adición, y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, para uso como un medicamento. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente para administración a un individuo que sufre una infección de HCV. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos mencionados anteriormente con otros agentes anti-HCV.

40 La invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I), o un N-óxido, sal de adición, o formas estereoquímicamente isómeras del mismo, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del HCV. O bien, la invención se refiere a un compuesto para uso en un método para inhibir la replicación del HCV en un animal de sangre caliente, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un N-óxido, sal de adición, o formas estereoquímicamente isómeras del mismo.

Como se usa en lo anterior y en lo sucesivo, se aplican las definiciones que siguen excepto que se indique de otro modo.

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

5 El término "polihalo-alquilo de C<sub>1-6</sub>", como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo en polihalo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, se define como mono- o polihalo-alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido, en particular alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más átomos halo, tales como metilo o etilo con uno o más átomos fluoro, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo. También se incluyen grupos perfluoro-alquilo de C<sub>1-6</sub>, que son grupos alquilo de C<sub>1-6</sub> en los que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de fluoro, por ejemplo pentafluoroetilo. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo en la  
10 definición de polihalo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

Como es usa aquí, "alquilo de C<sub>1-4</sub>", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo; "alquilo de C<sub>1-6</sub>" engloba radicales alquilo de C<sub>1-4</sub> y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 ó 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 3-metil-2-pentilo, y similares. Entre  
15 alquilo de C<sub>1-6</sub>, es de interés alquilo de C<sub>1-4</sub>.

El término "alqueno de C<sub>2-6</sub>", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y similares. Entre alqueno de C<sub>2-6</sub>, es de interés alqueno de C<sub>2-4</sub>.  
20

El término "alquino de C<sub>2-6</sub>", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un triple enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, y similares. Entre alquino de C<sub>2-6</sub>, es de interés alquino de C<sub>2-4</sub>.  
25

Cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alcanodiilo de C<sub>1-6</sub> define radicales hidrocarbonados saturados bivalentes de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,2-propanodiilo, 2,3-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo, y similares. Entre alcanodiilo de C<sub>1-6</sub>, es de interés alcanodiilo de C<sub>1-4</sub>.  
30

Alcoxi de C<sub>1-6</sub> significa alquilo de C<sub>1-6</sub>-oxi, en el que alquilo de C<sub>1-6</sub> es como se define anteriormente.

Como es usa aquí anteriormente, el término (=O) u oxo forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre, y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre. Siempre que un anillo o sistema de anillos esté sustituido con un grupo oxo, el átomo de carbono al cual está enlazado el oxo es un carbono saturado  
35

El radical Het es un heterociclo como se especifica en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. Ejemplos de Het comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazinilo, isotiazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazolilo, triazinilo, y similares. De entre los radicales Het, son de interés aquellos que son insaturados, en particular aquellos que tienen un carácter aromático. De interés adicional son aquellos radicales Het que tienen uno o dos nitrógenos.  
40

Cada uno de los radicales Het mencionados en este y en los párrafos siguientes puede estar opcionalmente sustituido con el número y clase de sustituyentes mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I). Algunos de los radicales Het mencionados en este párrafo y en los siguientes pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes hidroxilo. Tales anillos hidroxilo-sustituidos pueden existir como sus formas tautómeras que poseen grupos ceto. Por ejemplo, un resto 3-hidroxipiridazina puede existir en su forma tautómera 2H-piridazin-3-ona. Cuando Het es piperazinilo, está preferiblemente sustituido en su posición 4 con un sustituyente enlazado al nitrógeno de la posición 4 con un átomo de carbono, por ejemplo 4-alquilo de C<sub>1-6</sub>, 4-polihalo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>.  
45  
50

Radical Het interesantes comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazolilo, triazinilo, o cualquiera de tales heterociclos condensados con un anillo de benceno, tales como indolilo, indazolilo (en particular 1H-indazolilo), indolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo (en particular 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo), isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo (en particular 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo), quinazolinilo, ftalazinilo,  
55

bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

35 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos e intermedios que se mencionan aquí se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión “estereoisoméricamente puro” se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, como mínimo 90% de un isómero y como máximo 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro); más en particular, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100%, y lo más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 97% a 100%. Las expresiones “enantioméricamente puro” y “diastereoméricamente puro” deben entenderse de manera similar, pero haciendo referencia entonces al exceso enantiomérico, y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

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

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

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

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

10 El término "profármaco", como se usa a lo largo de este texto, significa los derivados farmacológicamente aceptables tales como ésteres, amidas y fosfatos, de manera que el producto resultante de la biotransformación *in vivo* del derivado es el fármaco activo como se define en los compuestos de fórmula (I). La referencia por Goodman y Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15) que describe profármacos se incorpora generalmente por la presente. Los profármacos tienen preferiblemente excelente solubilidad en agua, biodisponibilidad incrementada y son metabolizados fácilmente en los inhibidores 15 activos *in vivo*. Los profármacos de un compuesto de la presente invención pueden prepararse por modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto, de tal modo que las modificaciones se escinden, sea por manipulación habitual o *in vivo*, para dar el compuesto progenitor.

20 Se prefieren profármacos de ésteres farmacéuticamente aceptables que son hidrolizables *in vivo* y que derivan de aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo. Un éster hidrolizable *in vivo* es un éster que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol progenitor. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres alcoximetílicos C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metoximetílico, ésteres alcanoiloximetílicos C<sub>1-6</sub>, por ejemplo pivaloiloximetílico, ésteres ftalidílicos, ésteres cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>carboniloxi-alquílicos C<sub>1-6</sub>, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietílico; ésteres 1,3-dioxoleno-2-onilmetílicos, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxoleno-2-onilmetílico; y ésteres alcoxi C<sub>1-6</sub>carboniloxietílicos, por ejemplo 1- 25 metoxicarboniloxietílico, que pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

30 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres  $\alpha$ -aciloxialquílicos, y compuestos afines que como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se rompen para dar el grupo hidroxilo progenitor. Ejemplos de éteres  $\alpha$ -aciloxialquílicos incluyen acetoxi-metoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanoil, benzoil, fenilacetilo, y benzoil y fenilacetilo sustituidos, 35 alcocarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoil y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoil (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoil incluyen morfolino y piperazino enlazados a través de un átomo de nitrógeno anular vía un grupo metileno a la posición 3 o 4 del anillo benzoil.

35 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las cuales el contra-ion es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar uso también, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

40 Debe entenderse que las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables que se mencionan aquí anteriormente comprenden las formas terapéuticamente activas y no tóxicas de sales de adición de ácidos y bases que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con un ácido apropiado de este tipo. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por 45 ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, y los ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumarico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

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

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido pueden convertirse también en sus formas de sal de adición de metales o de aminas no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales apropiadas de bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y 55 alcalino-térreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

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

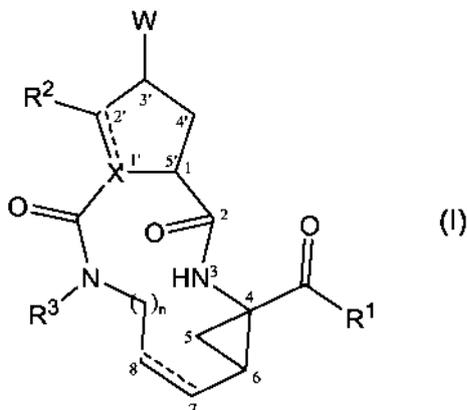
- 5 La expresión "amina cuaternaria", como se usa aquí anteriormente, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) pueden formar por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También pueden usarse otros agentes reaccionantes con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

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

- 15 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de fijación de metales, propiedades de formación de quelatos o de complejos, y por lo tanto pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Tales derivados metalados de los compuestos de fórmula (I) están destinados a ser incluidos dentro del alcance de la presente invención.

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

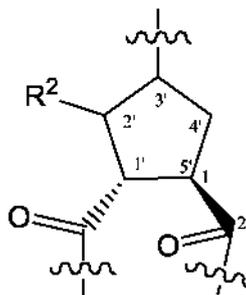
Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros asimétricos. A fin de hacer referencia más eficientemente a cada uno de estos centros asimétricos, se usará el sistema de numeración que se indica en la fórmula estructural siguiente:



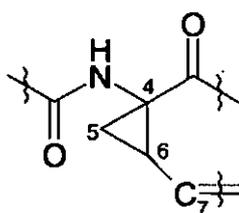
- 25 Los centros asimétricos están presentes en las posiciones 1, 4 y 6 del macrociclo, así como en el átomo de carbono 3' en el anillo de 5 miembros, en el átomo de carbono 2' cuando el sustituyente  $R^2$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , y en el átomo de carbono 1' cuando X es CH. Cada uno de estos centros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

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

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

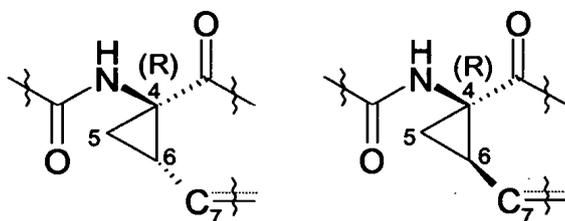


Los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo ciclopropilo como se representa en el fragmento estructural siguiente:

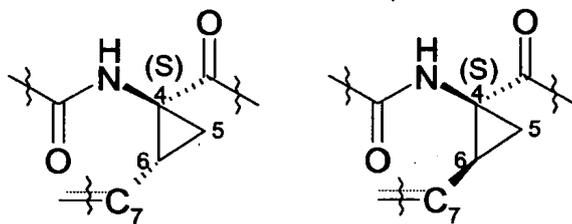


- 5 en el que C<sub>7</sub> representa el carbono de la posición 7, y los carbonos de las posiciones 4 y 6 son átomos de carbono asimétricos del anillo de ciclopropano.

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



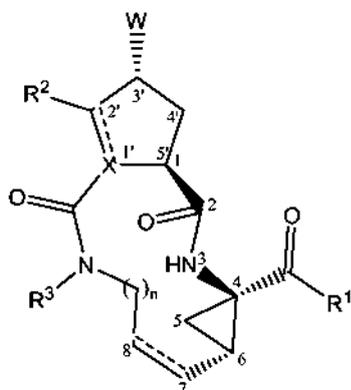
C7 syn con respecto al carbonilo    C7 syn con respecto a amida



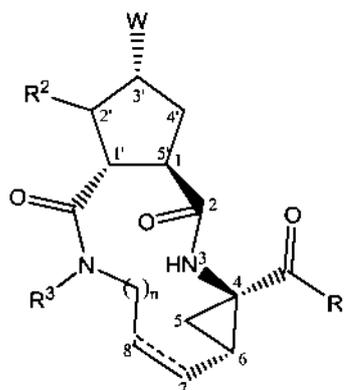
C7 syn con respecto al carbonilo    C7 syn con respecto a amida

- 15 Una realización se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que el carbono de la posición 7 tiene configuración syn respecto al carbonilo. Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que la configuración en el carbono en la posición 4 es R. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) son aquellos en los cuales el carbono en la posición 7 tiene configuración syn respecto al carbonilo y en los que la configuración en el carbono en la posición 4 es R.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) pueden incluir un resto de prolina (cuando X es N) o un resto de ciclopentilo o ciclopentenilo (cuando X es CH o C). Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que el sustituyente en la posición 1 (o 5'), y el sustituyente W en la posición 3' están en una configuración trans. Son de particular interés los compuestos de fórmula (I) en los que la posición 1 tiene la configuración correspondiente a L-prolina, y el sustituyente W en la posición 3' está en una configuración trans respecto a la posición 1. Preferiblemente, los

compuestos de fórmula (I) tienen la estereoquímica que se indica en las estructuras de fórmulas (I-a) y (I-b) a continuación:



(I-a)



(I-b)

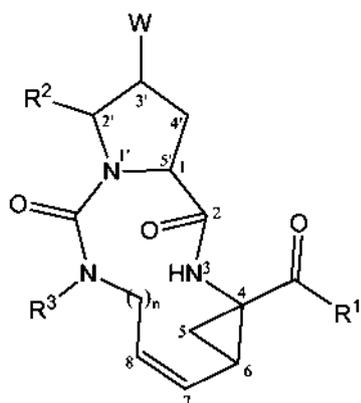
5 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o de fórmula (I-a), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en los que se aplica una o más de las condiciones siguientes:

- (a)  $R^2$  es hidrógeno;
- (b) X es nitrógeno;
- (c) está presente un doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8.

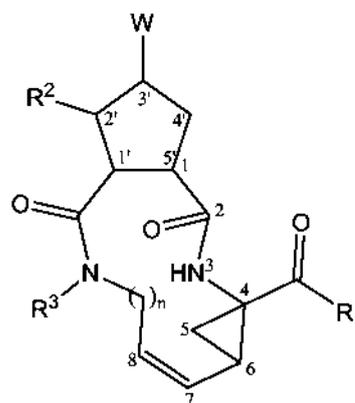
10 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o de fórmulas (I-a), (I-b), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en los que se aplica una o más de las condiciones siguientes:

- (a)  $R^2$  es hidrógeno;
- (b) X es CH;
- (c) está presente un doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8.

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



(I-c)

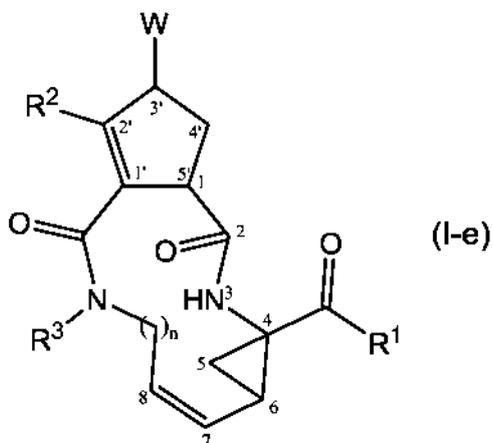


(I-d)

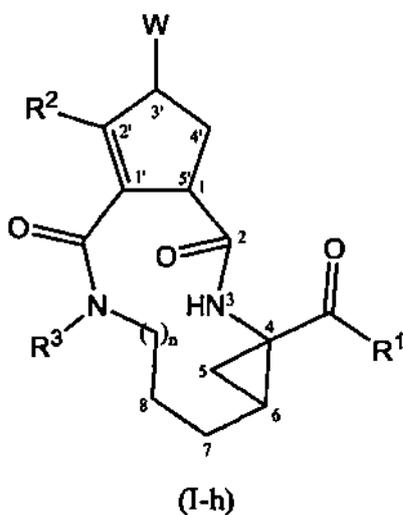
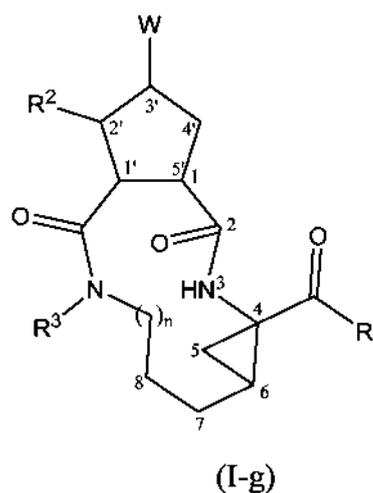
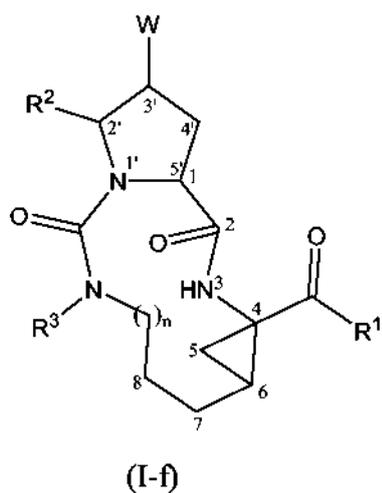
Entre los compuestos de fórmula (I-c) o (I-d), son de particular interés aquellos que tienen la configuración estereoquímica de los compuestos de fórmulas (I-a) y (I-b), respectivamente.

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

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



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



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

En (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y (I-h), siempre que sea aplicable, W, X, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se especifican en las definiciones de los compuestos de fórmula (I), o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados aquí.

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

10 Cuando n es 2, el resto -CH<sub>2</sub>- delimitado por "n" corresponde a etanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 3, el resto -CH<sub>2</sub>- delimitado por "n" corresponde a propanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 4, el resto -CH<sub>2</sub>- delimitado por "n" corresponde a butanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 5, el resto -CH<sub>2</sub>- delimitado por "n" corresponde a pentanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 6, el resto -CH<sub>2</sub>- delimitado por "n" corresponde a hexanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los que n es 4 ó 5.

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

- (a) R<sup>1</sup> es -OR<sup>11</sup>, en particular en el que R<sup>11</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, etilo, o *terc*-butilo, y muy preferiblemente en el que R<sup>11</sup> es hidrógeno; o
- 20 (b) R<sup>1</sup> es -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, en particular en el que R<sup>12</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, o arilo, por ejemplo en el que R<sup>12</sup> es metilo, ciclopropilo, o fenilo; o
- (c) R<sup>1</sup> es -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, en particular en el que R<sup>12</sup> es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, preferiblemente en el que R<sup>12</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cualquiera de los cuales está sustituido con alquilo de C<sub>1-4</sub>, es decir, con metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, o isobutilo.

25 Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> es -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, en particular en el que R<sup>12</sup> es ciclopropilo sustituido con alquilo de C<sub>1-4</sub>, es decir, con metilo, etilo, propilo, o isopropilo.

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> es -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, en particular en el que R<sup>12</sup> es 1-metilciclopropilo.

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

- (a) R<sup>2</sup> es hidrógeno;
- (b) R<sup>2</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, preferiblemente metilo.

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

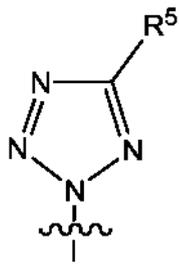
- (a) X es N, C (estando enlazado X por un doble enlace) o CH (estando enlazado X por un enlace sencillo) y R<sup>2</sup> es hidrógeno;
- (b) X es C (estando enlazado X por un doble enlace) y R<sup>2</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, preferiblemente metilo.

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

- (a) R<sup>3</sup> es hidrógeno;
- (b) R<sup>3</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- (d) R<sup>3</sup> es alcoxi de C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>.

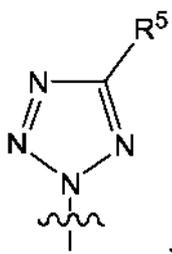
45 Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno, o alquilo de C<sub>1-6</sub>, más preferiblemente hidrógeno o metilo.

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



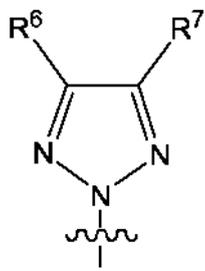
y R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo.

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



y R<sup>5</sup> es fenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-propoxifenilo, 4-butoxifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, o 4-piridilo.

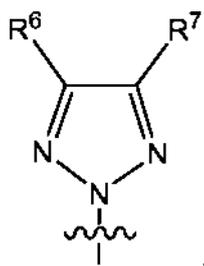
10 Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados aquí, en los que W es



wherein R<sup>6</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo; y

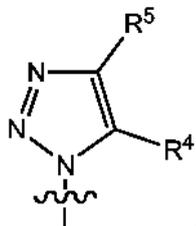
15 R<sup>7</sup> es hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo.

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



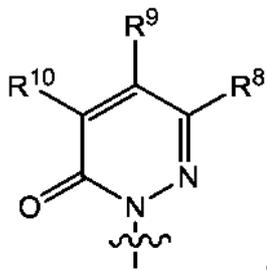
en la que R<sup>6</sup> es fenilo, m-metoxifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, o 2-tiazolilo; y R<sup>7</sup> es fenilo, p-metoxifenilo, o 4-etoxifenilo.

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



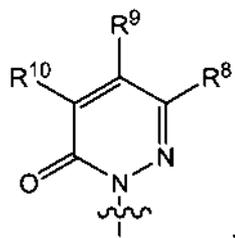
- 5 en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo; y R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo.

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



- 10 en la que uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo; mientras que los otros dos de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son, independientemente, hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo.

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



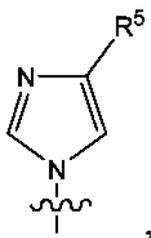
en la que R<sup>8</sup> es hidrógeno, 4-metoxifenilo, o fenilo;

en la que R<sup>9</sup> es hidrógeno, fenilo, 4-metoxifenilo, 3-piridilo, o tiazol-2-ilo;

- 20 en la que R<sup>10</sup> es hidrógeno, fenilo, 3-piridilo, o tiazol-2-ilo;

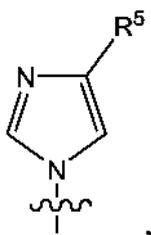
en la que cada uno de los tres sustituyentes R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> independientemente no es hidrógeno en la misma molécula.

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



en la que R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo.

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



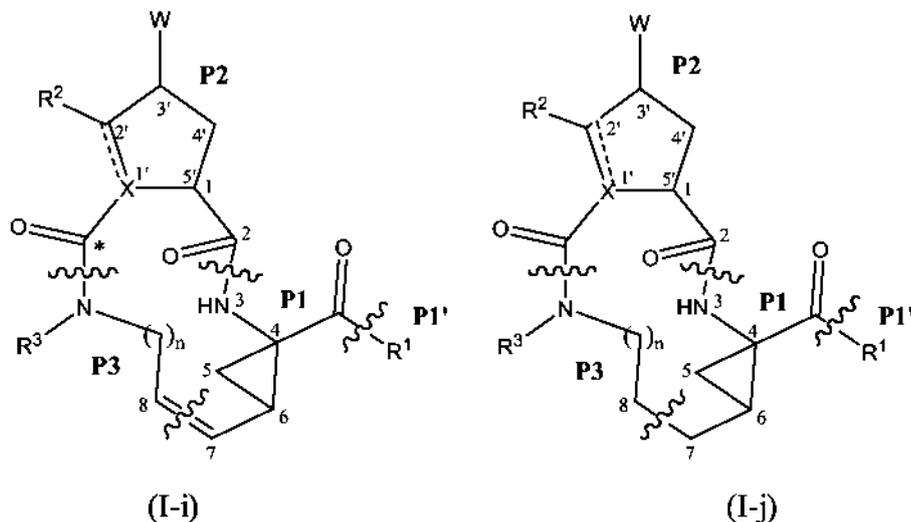
y R<sup>5</sup> es fenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-propoxifenilo, 4-butoxifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, o tiazol-2-ilo.

Los compuestos de fórmula (I) consisten en tres bloques de construcción P1, P2, P3. El bloque de construcción P1 contiene adicionalmente una cola P1'. El grupo carbonilo marcado con un asterisco en el compuesto (I-c) más abajo puede formar parte del bloque de construcción P2 o del bloque de construcción P3. Por razones de química, el bloque de construcción P2 de los compuestos de fórmula (I), en los que X es C, incorpora el grupo carbonilo unido a la posición 1'.

El enlace de los bloques de construcción P1 con P2, P2 con P3, y P1 con P1' (cuando R<sup>1</sup> es -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>) implica formar un enlace de amida. El enlace de los bloques P1 y P3 implica formación de doble enlace. El enlace de los bloques de construcción P1, P2 y P3 para preparar los compuestos (I-i) o (I-j) puede realizarse en cualquier secuencia dada. Uno de las etapas implica una ciclación, como resultado de la cual se forma el macrociclo.

Se representan a continuación compuestos (I-i) que son compuestos de fórmula (I) en la cual los átomos de carbono C7 y C8 están enlazados por un doble enlace, y compuestos (I-j) que son compuestos de fórmula (I) en la cual los átomos de carbono C7 y C8 están enlazados por un enlace sencillo.

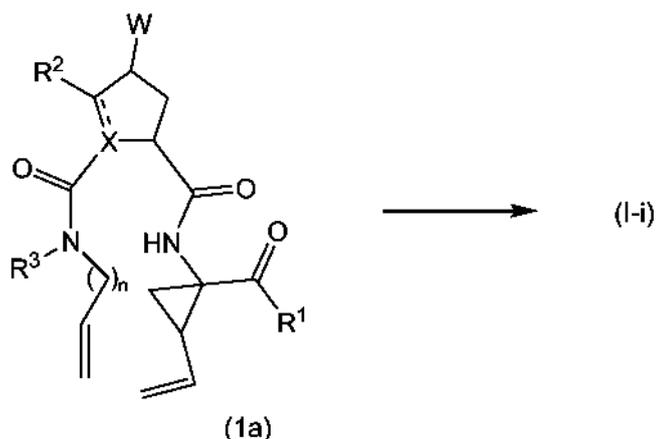
Los compuestos de fórmula (I-j) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I-i) correspondientes por reducción del doble enlace en el macrociclo.



Debe entenderse que los procedimientos de síntesis descritos aquí más adelante son aplicables tanto para los racematos, intermedios estereoquímicamente puros o productos finales, como para cualesquiera mezclas de estereoisómeros. Los racematos o mezclas estereoquímicas pueden separarse en formas estereoisómeras en cualquier etapa de los procedimientos de síntesis. En una realización, los intermedios y productos finales tienen la estereoquímica especificada anteriormente en los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b).

En una realización, los compuestos (I-i) se preparan formando primeramente los enlaces amida, y formando subsiguientemente el enlazamiento de doble enlace entre P3 y P1 con ciclación concomitante para formar el macrociclo.

En una realización preferida, los compuestos (I) en los que el enlace entre C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub> es un doble enlace, que son compuestos de fórmula (I-i), como se define anteriormente, se pueden preparar como se resume en el esquema de reacción siguiente:



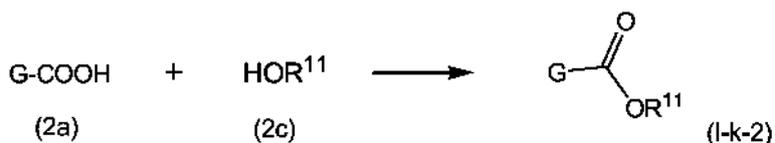
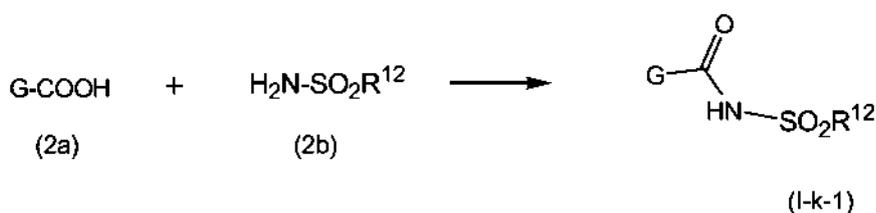
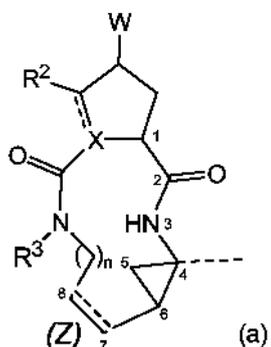
La formación del macrociclo puede llevarse a cabo vía una reacción de metátesis de olefinas en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como, por ejemplo, el catalizador basado en Ru dado a conocer por Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury,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

Pueden usarse catalizadores de rutenio estables en el aire, tales como cloruro de bis(triciclohexilfosfina)-3-fenil-1H-inden-1-iliden-rutenio (Neolyst M1®) o dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-[(feniltio)metileno]rutenio (IV). Otros catalizadores que pueden usarse son catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación, es decir, bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio y (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)-(triciclohexilfosfina)rutenio, respectivamente. De particular interés son los catalizadores de Hoveyda-Grubbs de primera y segunda generación, que son dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina)-rutenio(II) y 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutenio respectivamente. Asimismo, pueden usarse para esta reacción otros catalizadores que contienen otros metales de transición, tales como Mo.

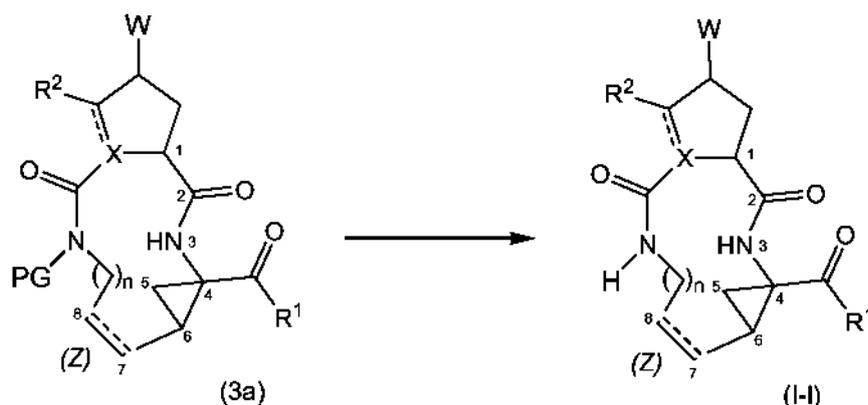
Las reacciones de metátesis pueden llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, éteres, por ejemplo THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, CHCl<sub>3</sub>, 1,2-dicloroetano y similares. Estas reacciones se realizan a temperaturas elevadas en atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) en los que el enlace entre C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub> en el macrociclo es un enlace sencillo, es decir, compuestos de fórmula (I-i), pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I-j) por una reducción del doble enlace C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub> en los compuestos de fórmula (I-i). Esta reducción puede efectuarse por hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, tal como, por ejemplo, Pt, Pd, Rh, Ru o níquel Raney. Es de interés Rh sobre alúmina. La reacción de hidrogenación se efectúa preferiblemente en un disolvente tal como, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, o un éter, tal como THF, o mezclas de los mismos. También puede añadirse agua a estos disolventes o mezclas de disolventes.

El grupo R<sup>1</sup> puede conectarse al bloque de construcción P1 en cualquier etapa de la síntesis, es decir, antes o después de la ciclación, o antes o después de la ciclación y reducción como se describe aquí anteriormente. Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> representa -NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, representándose dichos compuestos por la fórmula (I-k-1), se pueden preparar enlazando el grupo R<sup>1</sup> a P1 mediante la formación de un enlace de amida entre ambos restos. De forma similar, los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> representa -OR<sup>11</sup>, es decir, compuestos (I-k-2), se pueden preparar enlazando el grupo R<sup>1</sup> a P1 mediante la formación de un enlace de éster. En una realización, los grupos -OR<sup>11</sup> se introducen en la última etapa de la síntesis de los compuestos (I) como se resume en los esquemas de reacción siguientes, en los que G representa un grupo:

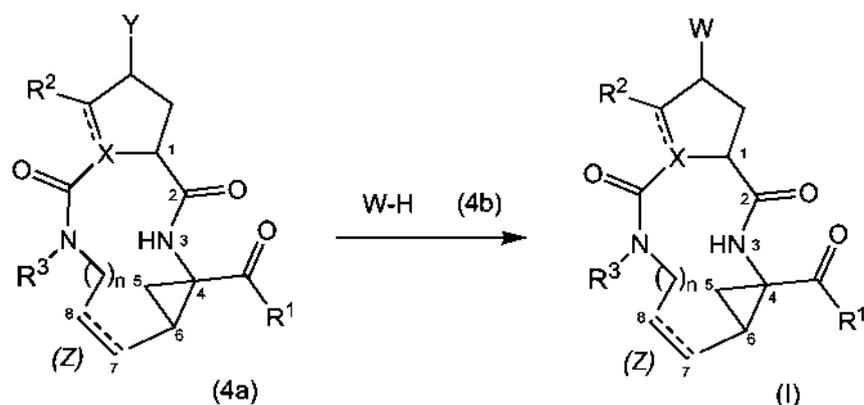


- El intermedio (2a) puede acoplarse con la amina (2b) mediante una reacción de formación de amida, tal como cualquiera de los procedimientos para la formación de un enlace amida descritos más adelante aquí. En particular, (2a) puede tratarse con un agente de acoplamiento, por ejemplo, *N,N'*-carbonil-diimidazol (CDI) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-3-pirrolidino-fosfonio (comercialmente disponible como PyBOP®), en un disolvente como THF, seguido de la reacción con la sulfonamida (2b) deseada en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o diisopropiletilamina. El intermedio (2a) puede acoplarse con el alcohol (2c) mediante una reacción de formación de éster. Por ejemplo, (2a) y (2c) se hacen reaccionar juntos con eliminación de agua, ya sea físicamente, por ejemplo mediante eliminación de agua de forma azeotrópica, o químicamente, usando un agente deshidratante. El intermedio (2a) puede convertirse también en una forma activada, por ejemplo un cloruro de ácido (G-CO-Cl) o un anhídrido de ácido mixto (G-CO-O-CO-R, siendo R, por ejemplo, alquilo de C<sub>1-4</sub>, o bencilo), y subsiguientemente se hace reaccionar con el alcohol (2c). Las reacciones de formación de ésteres se llevan a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como un carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino, por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o una amina terciaria, tal como las aminas mencionadas aquí en relación con las reacciones de formación de amidas, en particular una trialkilamina, por ejemplo trietilamina. Disolventes que pueden usarse en las reacciones de formación de ésteres comprenden éteres tales como THF; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; hidrocarburos tales como tolueno; disolventes apróticos polares tales como DMF, DMSO, DMA; y los disolventes análogos.
- Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno, representándose dichos compuestos mediante (I-1), también se pueden preparar por eliminación de un grupo protector PG de un intermedio correspondiente protegido en el nitrógeno (3a), como en el siguiente esquema de reacción. El grupo protector PG, en particular, es cualquiera de los grupos protectores de nitrógeno mencionados aquí más adelante, y puede eliminarse usando procedimientos mencionados aquí también más adelante:



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

- 5 Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio (4a) con un heterociclo (4b), como se reseña en el esquema de reacción siguiente en el que los diversos radicales tienen los significados especificados anteriormente:



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

- 10 En una realización, la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de arilación en O, e Y representa un grupo saliente. En particular, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base, preferiblemente una base fuerte, en un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo uno de los disolventes mencionados para la formación de un enlace de amida. En una realización, el material de partida (4a) se hace reaccionar con (4b) en presencia de una base que es lo bastante fuerte para sustraer un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo un álcali de hidruro de metal alcalino tal como LiH o hidruro de sodio, o un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido o etóxido de sodio o potasio, terc-butóxido de potasio, en un disolvente inerte para la reacción, tal como un disolvente dipolar aprótico, por ejemplo DMA, DMF y similares. El alcoholato resultante se hace reaccionar con el agente de arilación (4b), en el que Y es un grupo saliente como se ha mencionado anteriormente. La conversión de (4a) en (I) usando este tipo de reacción de arilación en O no cambia la configuración estereoquímica en el carbono que lleva el grupo Y o W.
- 15
- 20 De forma alternativa, la reacción de (4a) con (4b) se puede llevar a cabo también vía una reacción de Mitsunobu (Mitsunobu, 1981, Synthesis, enero, 1-28; Rano et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter et al., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706). Esta reacción comprende tratamiento del intermedio (4a), en el que Y es hidroxilo, con (4b), en presencia de trifenilfosfina y un agente de activación tal como un azocarboxilato de dialquilo, por ejemplo azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares. La reacción de Mitsunobu cambia la configuración estereoquímica en el carbono que lleva el grupo Y o W.
- 25

- Los materiales de partida W-H (4b) se pueden preparar a partir de productos conocidos o comercialmente disponibles. Los tetrazoles pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de nitrilo comercialmente disponibles con azida de sodio. Los derivados de triazol se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto alquínico y trimetilsilil-azida. Los compuestos alquínicos útiles están disponibles comercialmente o se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de Sonogashira, es decir, la reacción de un alquino primario, un haluro
- 30

de arilo y trietilamina en presencia de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh})_3$  y  $\text{CuI}$ , como se describe, por ejemplo, en A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.*, 2003, 5, 1841-1844. El sustituyente W puede modificarse también cuando se une al bloque de construcción P2, antes o después del acoplamiento del bloque de construcción P2 a los otros bloques de construcción P1 y P3.

- 5 En el documento WO 2004/072243 se han descrito ampliamente alternativas adicionales para el acoplamiento del grupo W sobre el bloque de construcción P2 en la preparación de compuestos de fórmula (I).

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

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

15 Los bloques de construcción P1 y P3 pueden enlazarse a una secuencia P1-P3. Si se desea, el enlace doble que une P1 y P3 puede reducirse. La secuencia P1-P3 así formada, reducida o no, puede acoplarse al bloque de construcción P2, y la secuencia P1-P3-P2 formada de este modo puede ciclarse subsiguientemente, por formación de un enlace amida.

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

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

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

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

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

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

55 Una formación preferida de enlace de amida se realiza empleando *N*-etiloxicarbonil-2-etiloxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) o *N*-isobutiloxi-carbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ). Al contrario que el procedimiento clásico del anhídrido, EEDQ e IIDQ no requieren base ni temperaturas de reacción bajas. Típicamente, el procedimiento implica

hacer reaccionar cantidades equimolares de los componentes carboxilo y amina en un disolvente orgánico (puede usarse una amplia variedad de disolventes). A continuación, se añaden EEDQ o IIDQ en exceso, y la mezcla se deja agitar a la temperatura ambiente.

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

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

Los grupos funcionales en los bloques de construcción que están enlazados entre sí pueden protegerse para evitar la formación de enlaces indeseables. Grupos protectores apropiados que pueden usarse se enumeran, por ejemplo, en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1999) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1987).

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

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

- 20
- 1) grupos acilo tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo, y *p*-toluenosulfonilo;
  - 2) grupos carbamato aromáticos tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z) y benciloxicarbonilos sustituidos, y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc);
  - 3) grupos carbamato alifáticos tales como *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, y aliloxicarbonilo;
- 25
- 4) grupos alquil-carbamato cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo;
  - 5) grupos alquilo tales como trifenilmetilo, bencilo o bencilo sustituido, tales como 4-metoxibencilo;
  - 6) trialquilsililo tales como trimetilsililo o t.Bu-dimetilsililo; y
  - 7) grupos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoílo. Grupos protectores de amino interesantes son Boc y Fmoc.

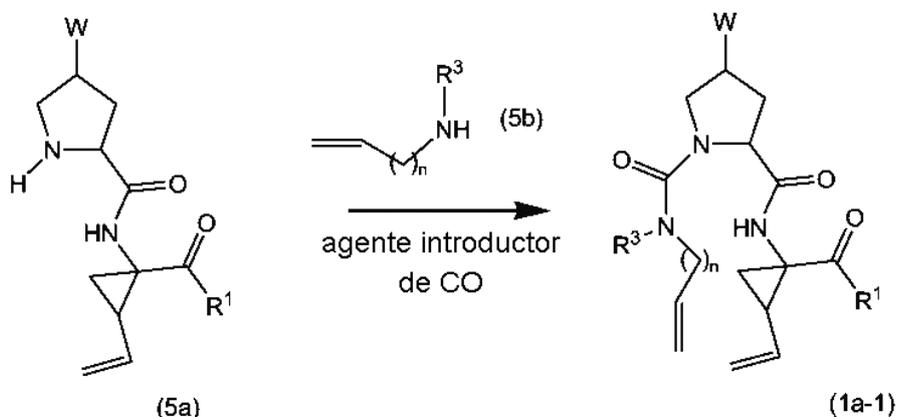
30 Preferiblemente, el grupo protector de amino se escinde antes de la siguiente etapa de acoplamiento. La eliminación de los grupos protectores de N puede realizarse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Cuando se usa el grupo Boc, los métodos de elección son ácido trifluoroacético, puro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

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

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

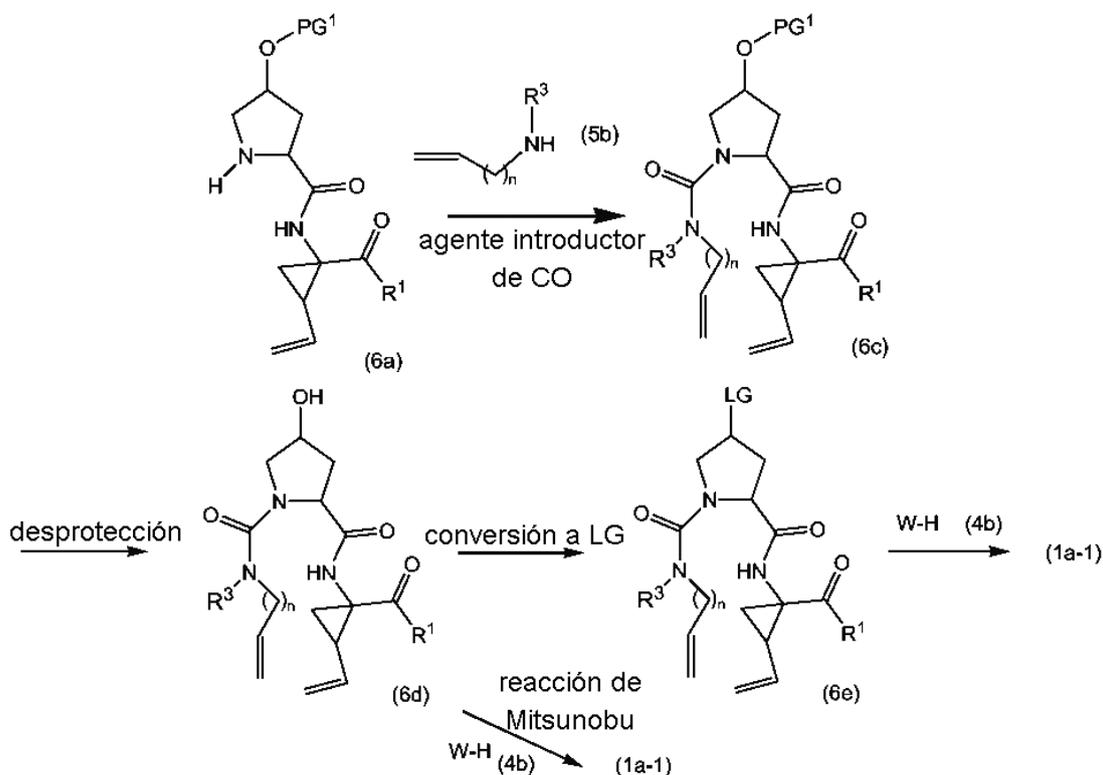
50 Cualquiera de los grupos protectores puede eliminarse en cualquier etapa del procedimiento de síntesis, pero preferiblemente los grupos protectores de cualquiera de las funcionalidades no implicadas en las etapas de reacción se eliminan una vez que se ha completado la construcción del macrociclo.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

Los intermedios de fórmula (1a) en los que X es N, estando representados dichos intermedios por la fórmula (1a-1), pueden prepararse partiendo de intermedios (5a), que se hacen reaccionar con una alquenamina (5b) en presencia de un agente introductor de carbonilo, como se resume en el esquema de reacción siguiente:



- 5 Los agentes de introducción de carbonilo (CO) incluyen fosgeno, o derivados de fosgeno tales como carbonil-  
 diimidazol (CDI), y similares. En una realización, se hace reaccionar (5a) con el agente de introducción de CO en  
 presencia de una base adecuada y un disolvente, que pueden ser las bases y disolventes usados en las reacciones  
 de formación de amida como se describen anteriormente. En una realización particular, la base es un  
 hidrogenocarbonato, por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, o una amina terciaria tal como trietilamina y similares, y el disolvente es  
 10 un éter o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, y similares. Después de ello, se añade la  
 amina (5b), obteniéndose así los intermedios (1a-1) como en el esquema anterior. Una ruta alternativa que usa  
 condiciones de reacción similares implica hacer reaccionar primeramente el agente de introducción de CO con la  
 amina (5b), y después hacer reaccionar el intermedio así formado con (5a).

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

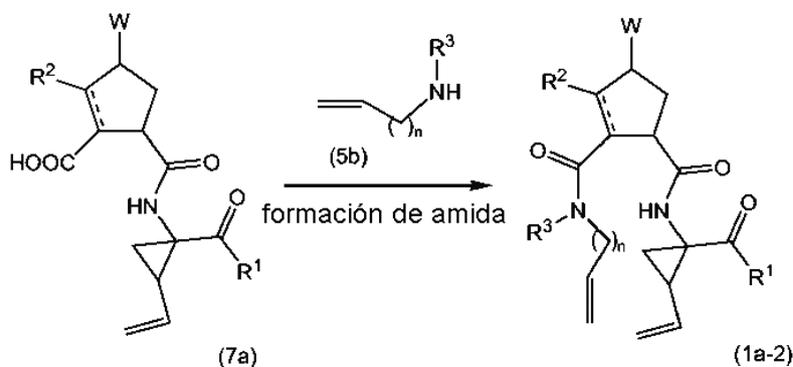


- 15 PG<sup>1</sup> es un grupo protector de O, que puede ser cualquiera de los grupos mencionados aquí, y en particular es un  
 grupo benzoilo o benzoilo sustituido, tal como 4-nitrobenzoilo. En el último caso, este grupo puede eliminarse por  
 reacción con un hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), en particular, cuando PG<sup>1</sup> es 4-nitrobenzoilo, con

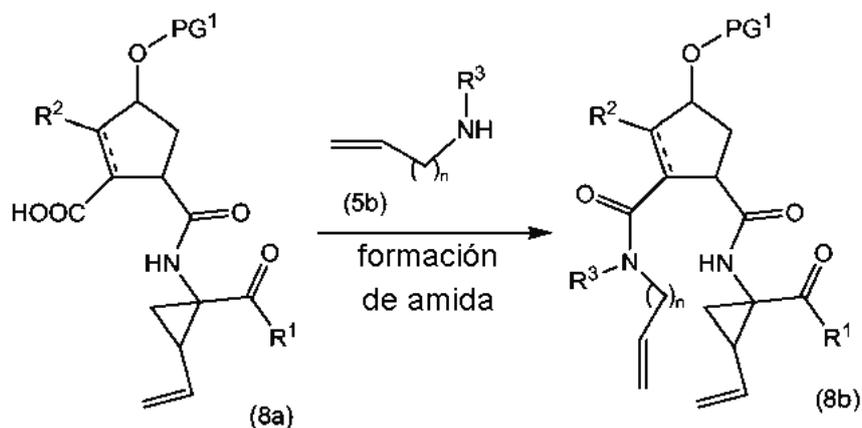
LiOH, en un medio acuoso que comprende agua y un disolvente orgánico soluble en agua tal como un alcohol (metanol, etanol) y THF.

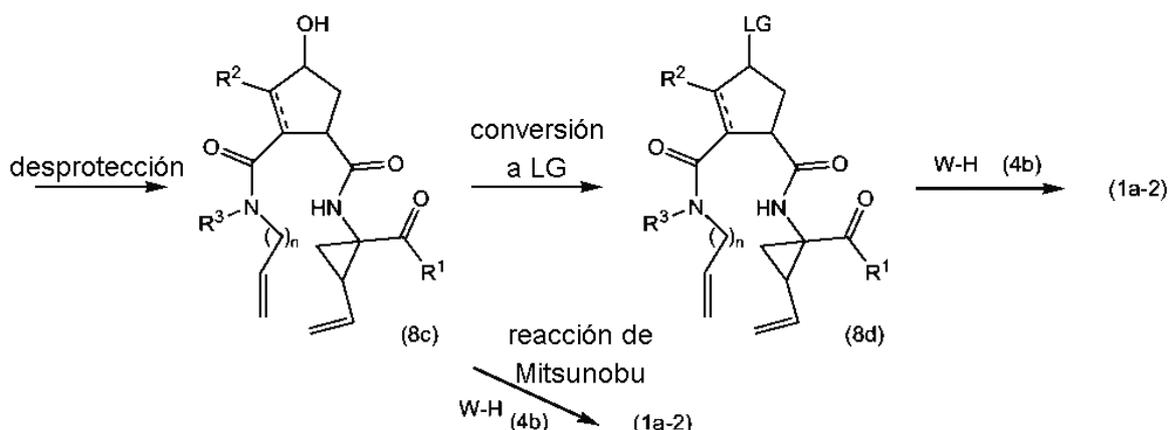
Los intermedios (6a) se hacen reaccionar con (5b) en presencia de un agente de introducción de carbonilo, similar a los arriba descritos, y esta reacción produce los intermedios (6c). Éstos se desprotegen, en particular, usando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente. Los intermedios así obtenidos (6d) se pueden convertir directamente en los intermedios diana (1a-1) mediante una reacción de Mitsunobu. El alcohol resultante en (6d) también se puede convertir en un grupo saliente LG, dando como resultado intermedios (6e), que se hacen reaccionar con los intermedios (4b) como se ha descrito arriba para la reacción de (4a) con (4b), y esta reacción da como resultado los intermedios (1a-1). La funcionalidad de alcohol se puede convertir en un grupo saliente vía procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar el alcohol con un reactivo halogenante tal como  $\text{SOCl}_2$  o  $\text{POCl}_3$ , o haciendo reaccionar el alcohol con un cloruro de sulfonilo, tal como tosilo, mesilo, pp.bromofenil sulfonilo, trifluorometilfenil sulfonilo y similares.

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



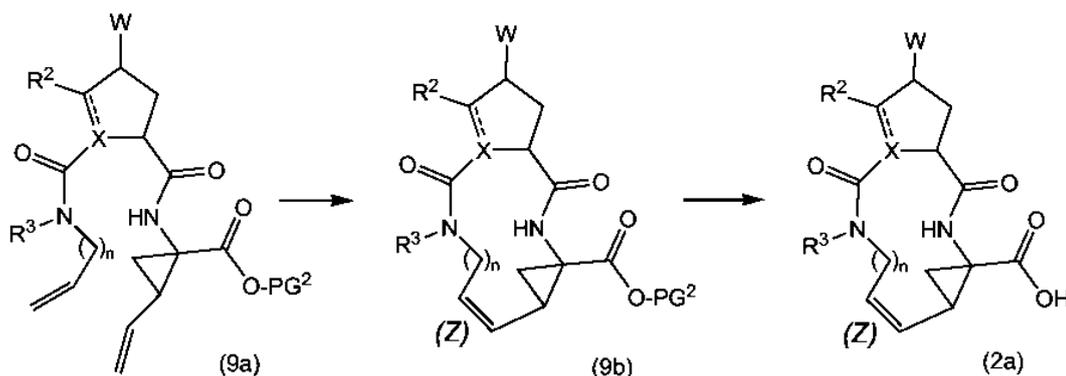
Los compuestos intermedios (1a-1) pueden prepararse alternativamente como sigue:





5 PG<sup>1</sup> es un grupo protector de O como se describe anteriormente. Se pueden usar las mismas condiciones de reacción como se describen anteriormente: formación de amida como se ha descrito anteriormente, eliminación de PG<sup>1</sup> como en la descripción de los grupos protectores, reacción de Mitsunobu con (4b) o conversión de la funcionalidad de alcohol en un grupo saliente, e introducción de W como en las reacciones de (4a) con los reactivos (4b).

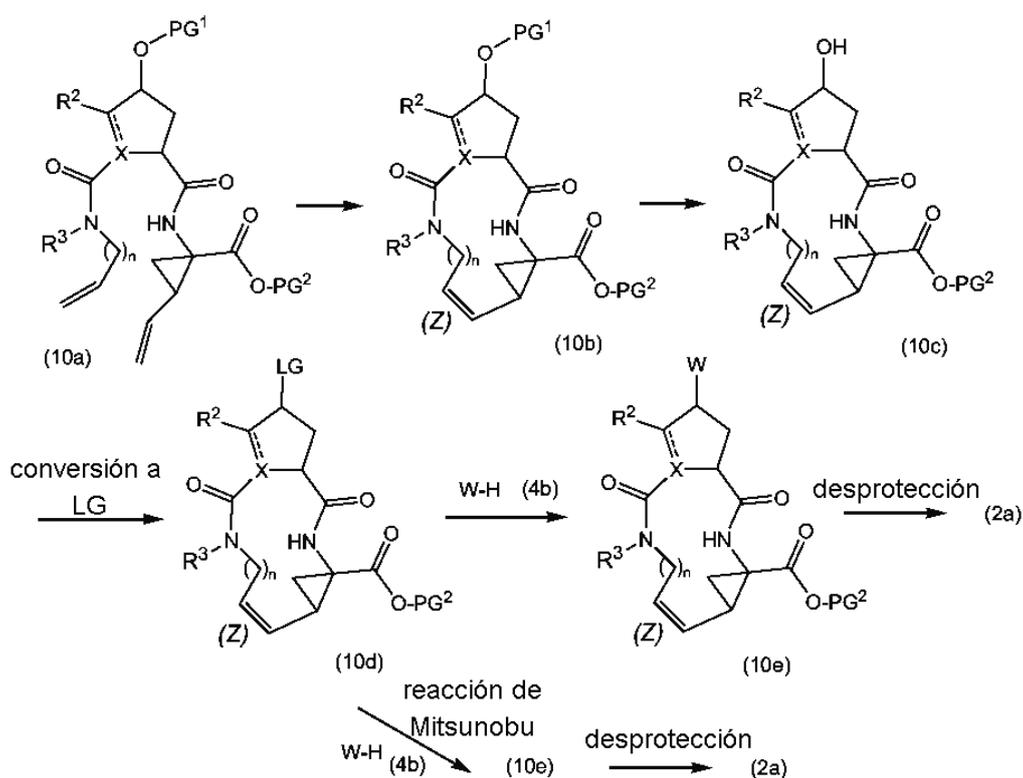
Los intermedios de fórmula (2a) se pueden preparar ciclando en primer lugar la amida abierta (9a) para dar un éster macrocíclico (9b), que se convierte a su vez en (2a) como sigue:



10 PG<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo, por ejemplo uno de los grupos protectores de carboxilo mencionados anteriormente, en particular un éster de alquilo de C<sub>1-4</sub> o bencílico, por ejemplo un éster metílico, etílico o t.butílico. La reacción de (9a) para dar (9b) es una reacción de metátesis, y se lleva a cabo como se describe anteriormente. El grupo PG<sup>2</sup> se elimina siguiendo los procedimientos también descritos anteriormente. Cuando PG<sup>1</sup> es un éster alquílico de C<sub>1-4</sub>, se elimina por hidrólisis alcalina, por ejemplo con NaOH o preferiblemente LiOH, en un disolvente acuoso, por ejemplo una mezcla de alcohol de C<sub>1-4</sub>/agua. Un grupo bencilo puede eliminarse por hidrogenación catalítica.

15

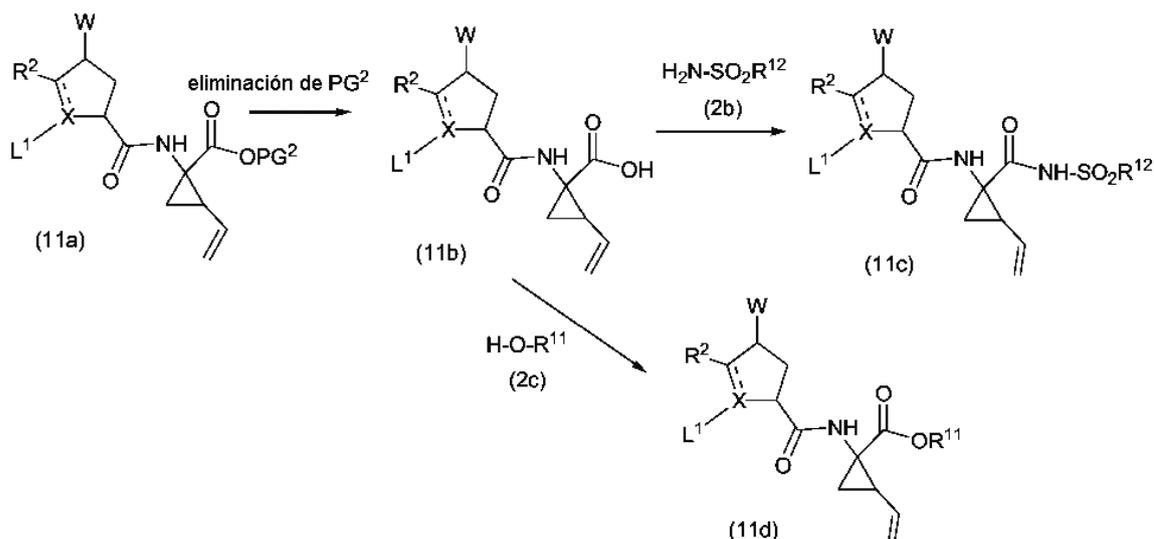
En una síntesis alternativa, los intermedios (2a) se pueden preparar según lo siguiente:



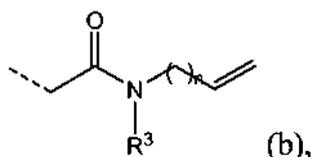
El grupo PG<sup>1</sup> se selecciona de tal modo que el mismo puede escindirse selectivamente a PG<sup>2</sup>. PG<sup>2</sup> puede ser, por ejemplo, ésteres metílico o etílico, que pueden eliminarse por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso, en cuyo caso PG<sup>1</sup>, por ejemplo, es t.butilo o bencilo. PG<sup>2</sup> puede ser ésteres t.butílicos eliminables en condiciones débilmente ácidas, o PG<sup>1</sup> puede ser ésteres bencílicos eliminables con ácido fuerte o por hidrogenación catalítica, siendo PG<sup>1</sup> en los dos últimos casos, por ejemplo, un éster benzoico tal como un éster 4-nitrobenzoico.

En primer lugar, los intermedios (10a) se ciclan para dar los ésteres macrocíclicos (10b), estos últimos se desprotegen por eliminación del grupo PG<sup>1</sup> para dar (10c), que se hace reaccionar con intermedios (4b) hasta los intermedios (10e), ya sea directamente vía una reacción de Mitsunobu, o introduciendo un grupo LG, y la sustitución subsiguiente con W-H. La eliminación del grupo protector de carboxilo PG<sup>2</sup> en (10e) produce (2a). La ciclación, la desprotección de PG<sup>1</sup> y PG<sup>2</sup>, la conversión a un grupo saliente LG, y el acoplamiento con (4b) son como se ha descrito anteriormente.

Algunos de los grupos R<sup>1</sup> pueden introducirse en cualquier etapa de la síntesis, ya sea como la última etapa, como se ha descrito anteriormente, o más tempranamente, antes de la formación del macrociclo. En el siguiente esquema, se introducen el grupo R<sup>1</sup>, que es -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> (que es como se especifica anteriormente):



En el esquema anterior, PG<sup>2</sup> es como se define anteriormente, y L<sup>1</sup> es un grupo P3

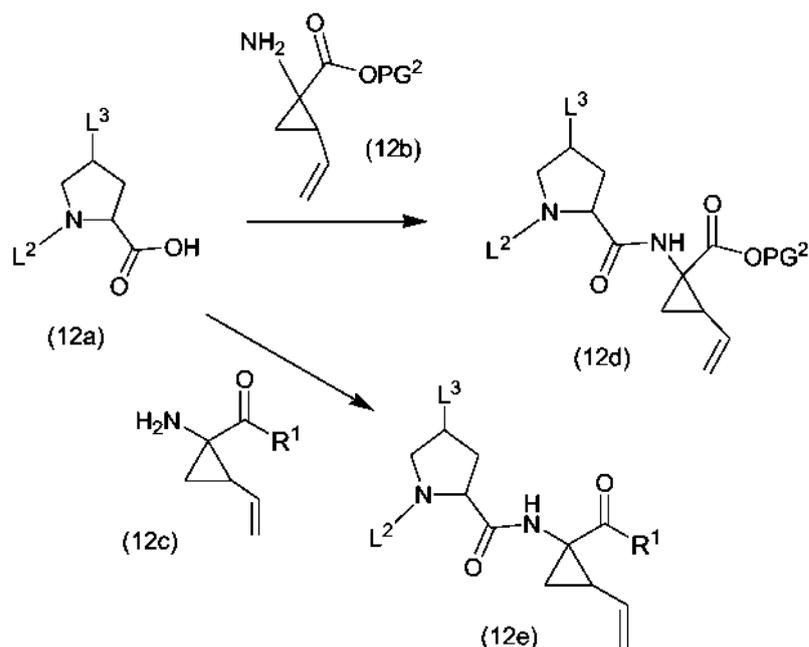


5 en el que n y R<sup>3</sup> son como se define anteriormente y en el que X es N; L<sup>1</sup> también puede ser un grupo protector de nitrógeno (PG, como se define anteriormente) y en el que X es C; L<sup>1</sup> puede ser también un grupo -COOPG<sup>2a</sup>, en el que el grupo PG<sup>2a</sup> es un grupo protector de carboxilo similar a PG<sup>2</sup>, pero en el que PG<sup>2a</sup> es escindible selectivamente a PG<sup>2</sup>. En una realización, PG<sup>2a</sup> es t.butilo y PG<sup>2</sup> es metilo o etilo.

Los intermedios (11c) y (11d), en los que L<sup>1</sup> representa un grupo (b), corresponden a los intermedios (1a), y pueden procesarse adicionalmente como se especifica anteriormente.

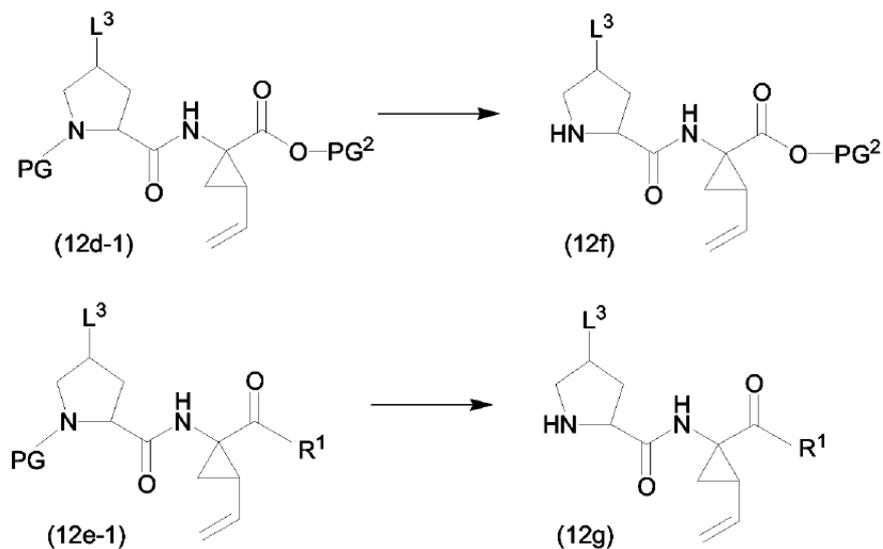
10 Acoplamiento de los bloques de construcción P1 y P2

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



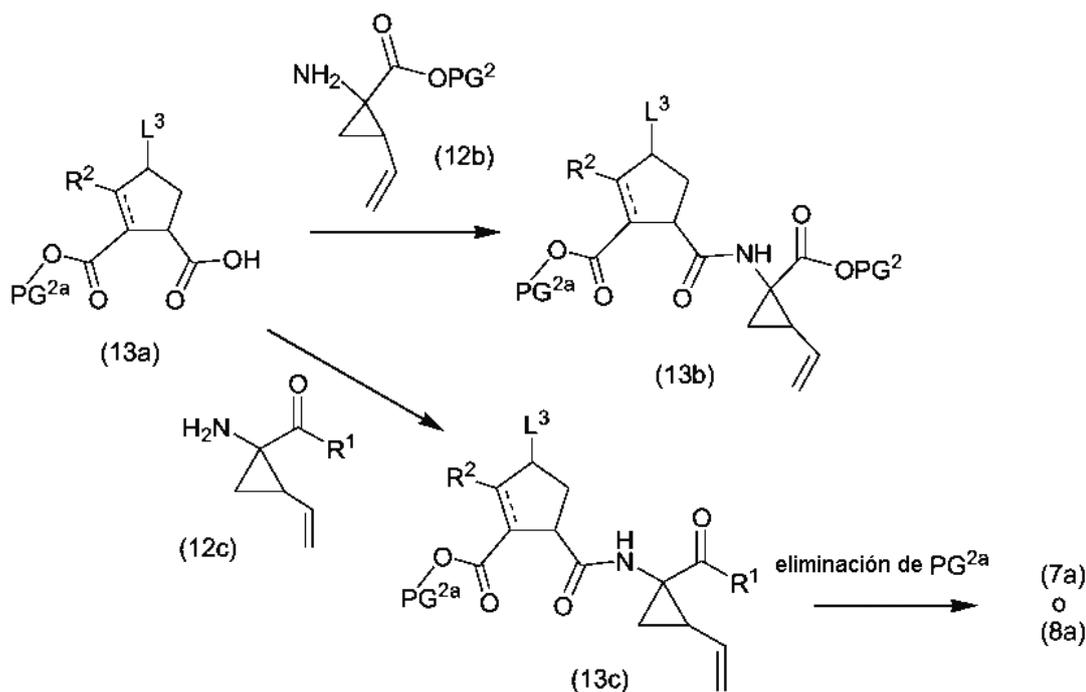
En el procedimiento del esquema anterior, un ciclopropil-aminoácido (12b) o (12c) se acopla a la función ácido del bloque de construcción P2 (12a) con la formación de un enlace de amida, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. Se obtienen intermedios (12d) o (12e). Cuando en los últimos L<sup>2</sup> es un grupo (b), los productos resultantes son secuencias P3-P2-P1 que engloban algunos de los intermedios (11c) o (11d) en el esquema de reacción previo. La eliminación del grupo protector de ácido en (12d), usando las condiciones apropiadas para el grupo protector usado, seguido del acoplamiento con una amina H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> (2b) o con HOR<sup>11</sup> (2c) como se ha descrito anteriormente, produce de nuevo los intermedios (12e), en los que -COR<sup>1</sup> son grupos amida o éster. Cuando L<sup>2</sup> es un grupo protector de N, puede eliminarse produciendo los intermedios (5a) o (6a). En una realización, PG en esta reacción es un grupo BOC, y PG<sup>2</sup> es metilo o etilo. Cuando adicionalmente L<sup>3</sup> es hidroxilo, el material de partida (12a) es Boc-L-hidroxiprolina. En una realización particular, PG es BOC, PG<sup>2</sup> es metilo o etilo, y L<sup>3</sup> es -W.

En una realización, L<sup>2</sup> es un grupo (b), y estas reacciones implican el acoplamiento de P1 a P2-P3, lo cual da como resultado los intermedios (1a-1) o (1a) mencionados anteriormente. En otra realización, L<sup>2</sup> es un grupo PG protector de N, que es como se especifica anteriormente, y la reacción de acoplamiento da como resultado intermedios (12d-1) o (12e-1), de los cuales puede eliminarse el grupo PG, usando condiciones de reacción mencionadas anteriormente, obteniéndose los intermedios (12-f) o (12g) respectivamente, que engloban los intermedios (5a) y (6a) como se especifica anteriormente:

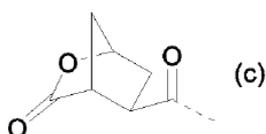


En una realización, el grupo  $L^3$  en los esquemas anteriores representa un grupo  $-O-PG^1$  que puede introducirse en un material de partida (12a) en el que  $L^3$  es hidroxilo. En este caso,  $PG^1$  se selecciona de tal modo que el mismo puede escindirse selectivamente al grupo  $L^2$ , que es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

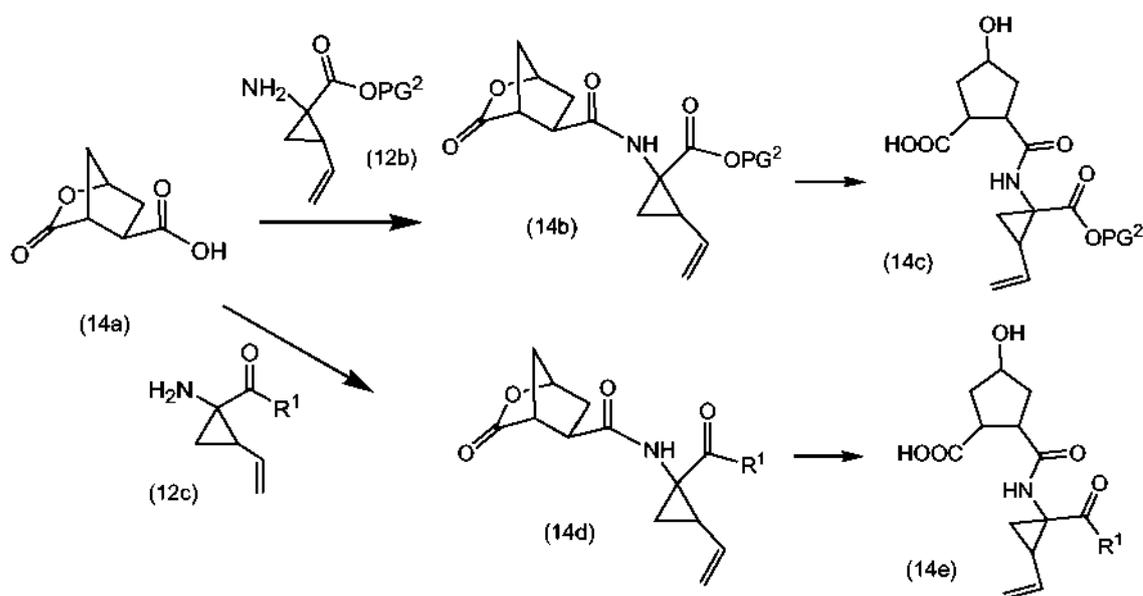
- 5 De manera similar, bloques de construcción P2 en los cuales X es C, que son derivados de ciclopentano o ciclopenteno, pueden enlazarse a bloques de construcción P1 tal como se resume en el esquema siguiente, en el cual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $L^3$ ,  $PG^2$  y  $PG^{2a}$  son grupos protectores de carboxilo.  $PG^{2a}$  se selecciona típicamente de tal modo que el mismo puede escindirse selectivamente a un grupo  $PG^2$ . La eliminación del grupo  $PG^{2a}$  en (13c) produce los intermedios (7a) u (8a), que pueden hacerse reaccionar con (5b) como se ha descrito anteriormente:



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



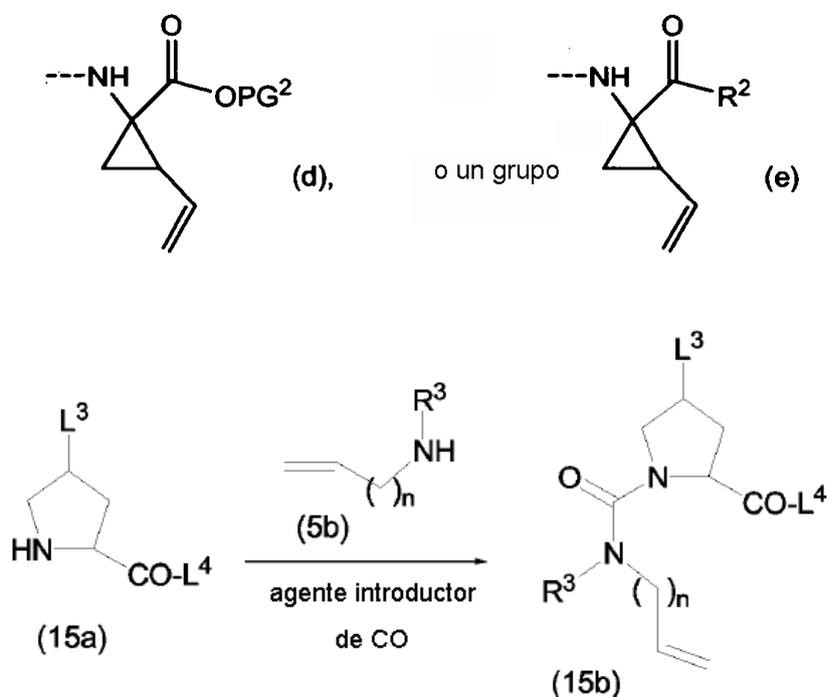
- 15 El ácido bicíclico (14a) se hace reaccionar con (12b) o (12c) de forma similar a como se ha descrito anteriormente, para dar (14b) y (14c) respectivamente, en el que la lactona se abre para dar los intermedios (14c) y (14e). Las lactonas pueden abrirse usando procedimientos de hidrólisis de éster,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



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

Acoplamiento de los bloques de construcción P3 y P2

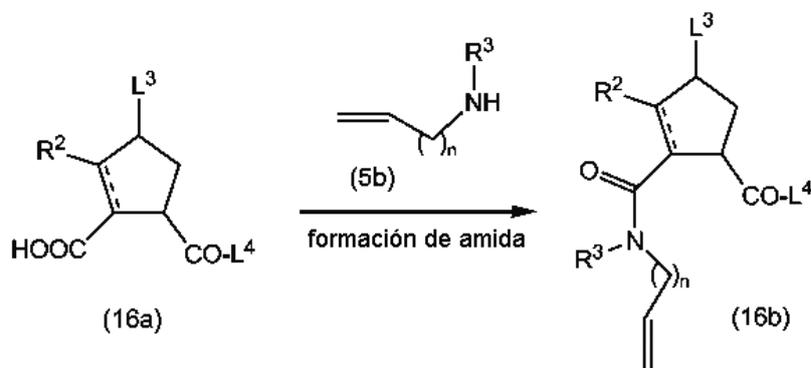
- 5 Para bloques de construcción P2 que tienen un resto pirrolidina, los bloques de construcción P3 y P2 o P3 y P2-P1 se enlazan usando una reacción de formación de carbamato siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el acoplamiento de (5a) o (6a) con (5b). Un procedimiento general para acoplar los bloques P2 que tienen un resto pirrolidina se representa en el esquema de reacción siguiente, en el cual L<sup>3</sup> es como se especifica anteriormente y L<sup>4</sup> es un grupo -O-PG<sup>2</sup>, un grupo



10

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

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



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

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

10 Los bloques de construcción individuales pueden prepararse primeramente y acoplarse a continuación juntos, o, como alternativa, los precursores de los bloques de construcción pueden acoplarse juntos y modificarse en una etapa posterior para obtener la composición molecular deseada.

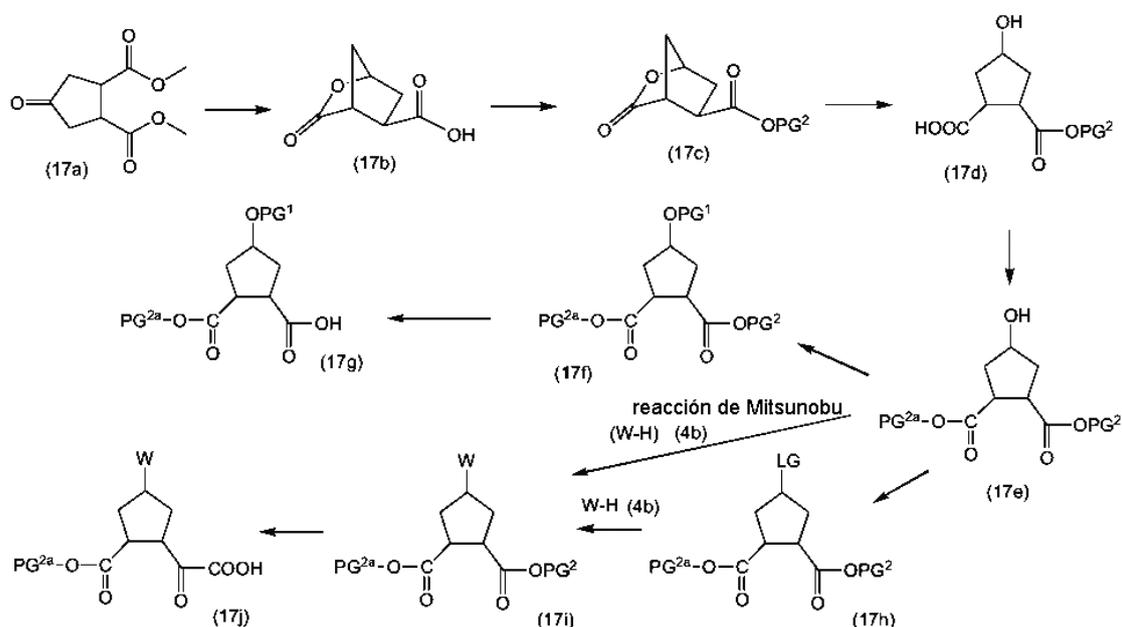
Las funcionalidades en cada uno de los bloques de construcción pueden protegerse para evitar reacciones secundarias.

#### Síntesis de los bloques de construcción P2

15 Los bloques de construcción P2 contienen un resto de pirrolidina, ciclopentano, o ciclopenteno sustituido con un grupo -W.

Los bloques de construcción P2 que contienen un resto de pirrolidina pueden derivar de hidroxiprolina comercialmente disponible.

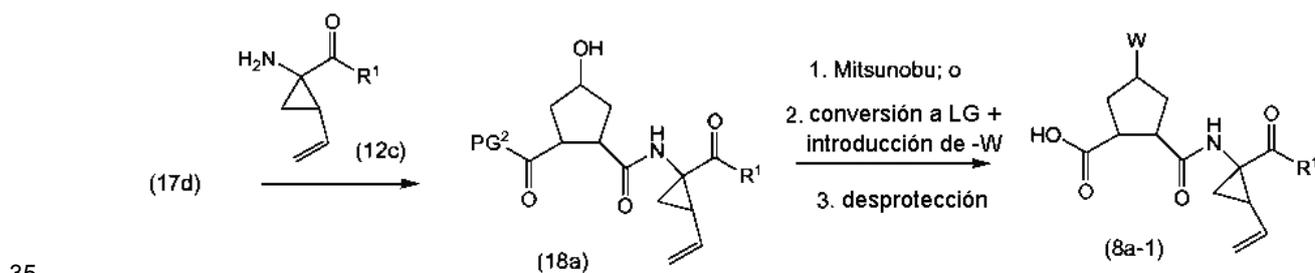
20 La preparación de los bloques de construcción P2 que contienen un anillo de ciclopentano puede realizarse como se muestra en el esquema siguiente:



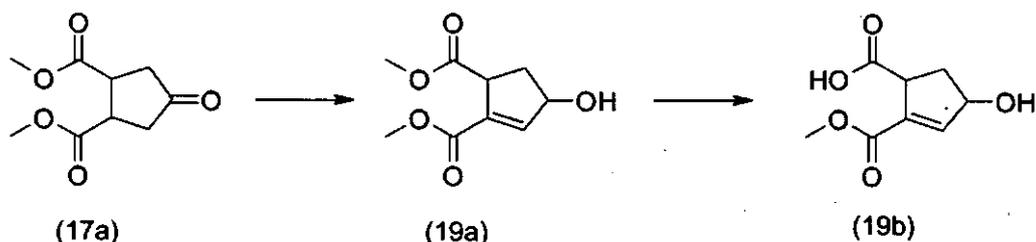
El ácido bicíclico (17b) puede prepararse, por ejemplo, a partir de 3,4-bis(metoxicarbonil)-ciclopentanona (17a), como ha sido descrito por Rosenquist et al. en Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. Una primera etapa en este procedimiento implica la reducción del grupo ceto con un agente reductor como borohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol, seguido de la hidrólisis de los ésteres y, finalmente, cierre del anillo para dar la lactona bicíclica (17b) usando procedimientos de formación de lactonas, en particular usando anhídrido acético en presencia de una base débil tal como piridina. La funcionalidad ácido carboxílico en (17b) puede protegerse después por introducción de un grupo protector de carboxilo apropiado, tal como un grupo PG<sup>2</sup>, que es como se ha especificado anteriormente, proporcionándose así el éster bicíclico (17c). En particular, el grupo PG<sup>2</sup> es lábil a ácidos, tal como un grupo t.butilo, y se introduce por ejemplo por tratamiento con isobuteno en presencia de un ácido de Lewis o con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como una amina terciaria como dimetilaminopiridina o trietilamina en un disolvente como diclorometano. La apertura de lactona de (17c) usando las condiciones de reacción descritas anteriormente, en particular con hidróxido de litio, produce el ácido (17d), que puede usarse posteriormente en reacciones de acoplamiento con los bloques de construcción P1. El ácido libre en (17d) puede protegerse también, preferiblemente, con un grupo protector de ácido PG<sup>2a</sup>, que puede escindirse selectivamente a PG<sup>2</sup>, y la función hidroxilo puede convertirse en un grupo -OPG<sup>1</sup> o en un grupo -W. Los intermedios (17e) pueden convertirse en los intermedios (17i) al introducir un grupo W usando la reacción de Mitsunobu. Como alternativa, la funcionalidad de alcohol en (17e) se puede convertir en un grupo saliente, y el intermedio resultante (17h) se puede hacer reaccionar con un reactivo (4b) para dar los intermedios (17i). Los productos obtenidos por la eliminación del grupo PG<sup>2</sup> son los intermedios (17g) y (17j), que corresponden a los intermedios (13a) o (16a) especificados anteriormente.

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

En una realización, los intermedios (17d) se acoplan a bloques P1 (12b) o (12c), reacciones de acoplamiento que corresponden al acoplamiento de (13a) o (16a) con los mismos bloques P1, usando las mismas condiciones. La introducción subsiguiente de un sustituyente -W como se ha descrito anteriormente, seguido de la eliminación del grupo de protección de ácido PG<sup>2</sup> proporciona los intermedios (8a-1), que son una subclase de los intermedios (7a), o parte de los intermedios (16a). Los productos de reacción de la eliminación de PG<sup>2</sup> pueden acoplarse adicionalmente a un bloque de construcción P3. En una realización, PG<sup>2</sup> en (17d) es t.butilo, que puede eliminarse en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

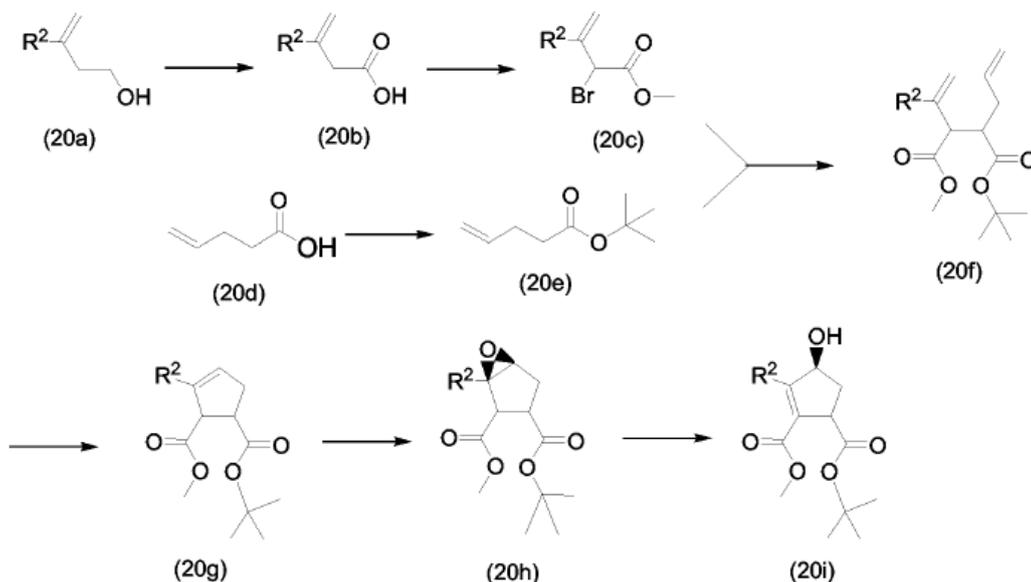


Un bloque de construcción P2 insaturado, es decir, un anillo de ciclopenteno, puede prepararse como se ilustra en el esquema siguiente:



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

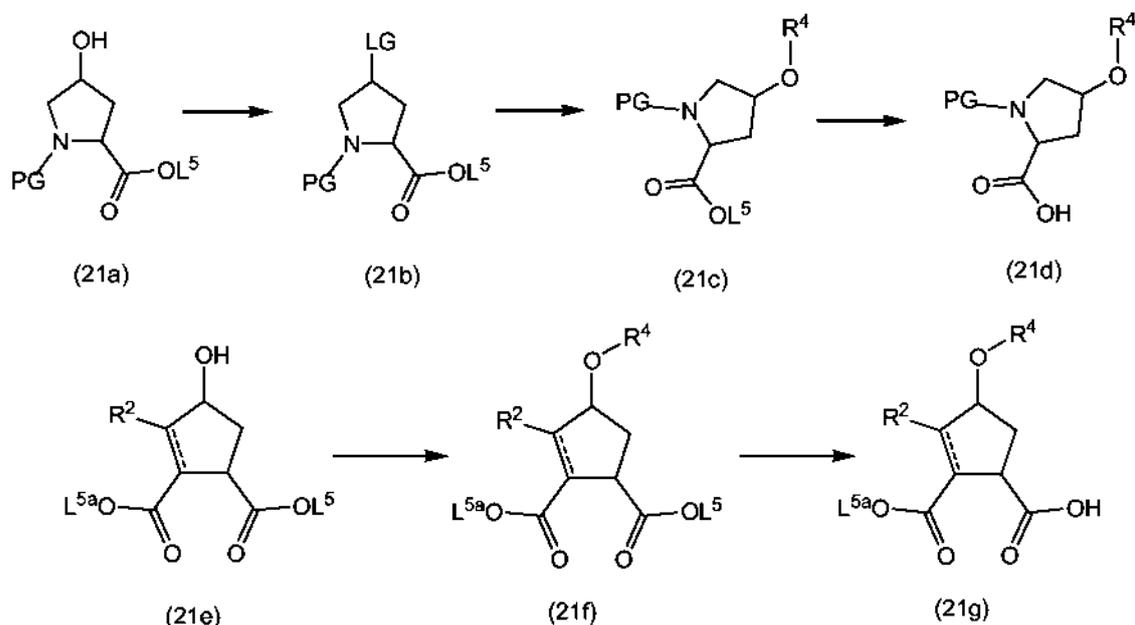
Un bloque de construcción P2 insaturado en el que R<sup>2</sup> puede ser también distinto de hidrógeno, puede prepararse como se muestra en el esquema siguiente:



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

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

30 Los grupos W pueden introducirse en los bloques de construcción P2 convirtiendo los intermedios hidroxilo-sustituídos (21a) en (21b) y haciendo reaccionar estos últimos con intermedios (4b) como se ha descrito arriba para la síntesis de (I) a partir de (4a). Estas reacciones se representan en los esquemas siguientes, en los que PG es un grupo protector de N, y L<sup>5</sup> y L<sup>5a</sup>, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un grupo protector de carboxilo PG<sup>2</sup> o PG<sup>2a</sup>. Los grupos PG, PG<sup>2</sup> y PG<sup>2a</sup> son como se ha especificado anteriormente. Cuando los grupos L<sup>5</sup> y L<sup>5a</sup> son PG<sup>2</sup> o PG<sup>2a</sup>, se seleccionan de tal modo que cada grupo se escinde selectivamente en el otro. Por ejemplo, uno de L<sup>5</sup> y L<sup>5a</sup> puede ser un grupo metilo o etilo, y el otro un grupo bencilo o t.butilo.

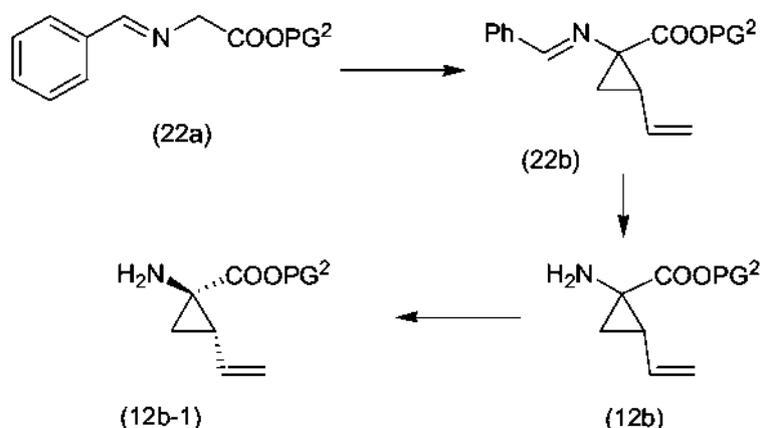


En otra realización, el grupo PG es BOC, L<sup>5</sup> es hidrógeno, y el material de partida (21a) es BOC-hidroxi prolina disponible comercialmente, o cualquier otra forma estereoisómera de la misma, por ejemplo BOC-L-hidroxi prolina, en particular el isómero trans de la última. Cuando L<sup>5</sup> en (21c) es un grupo protector de carboxilo, puede eliminarse siguiendo procedimientos descritos anteriormente para (21 d). En una realización, PG en (21 c) es Boc y L<sup>5</sup> es un éster alquílico inferior, en particular un éster metílico o éster etílico. La hidrólisis del último éster al ácido puede realizarse por procedimientos estándar, por ejemplo hidrólisis ácida con ácido clorhídrico en metanol, o con un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, en particular con LiOH. En otra realización, los análogos de ciclopentano o ciclopenteno hidroxí-sustituidos (21e) se convierten en (21f), que, cuando L<sup>5</sup> y L<sup>5a</sup> son PG<sup>2</sup> o PG<sup>2a</sup>, pueden convertirse en los ácidos (21g) correspondientes por eliminación del grupo PG<sup>2</sup>. La eliminación de PG<sup>2a</sup> en (21f) conduce a intermedios similares.

#### Síntesis de los bloques de construcción P1

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

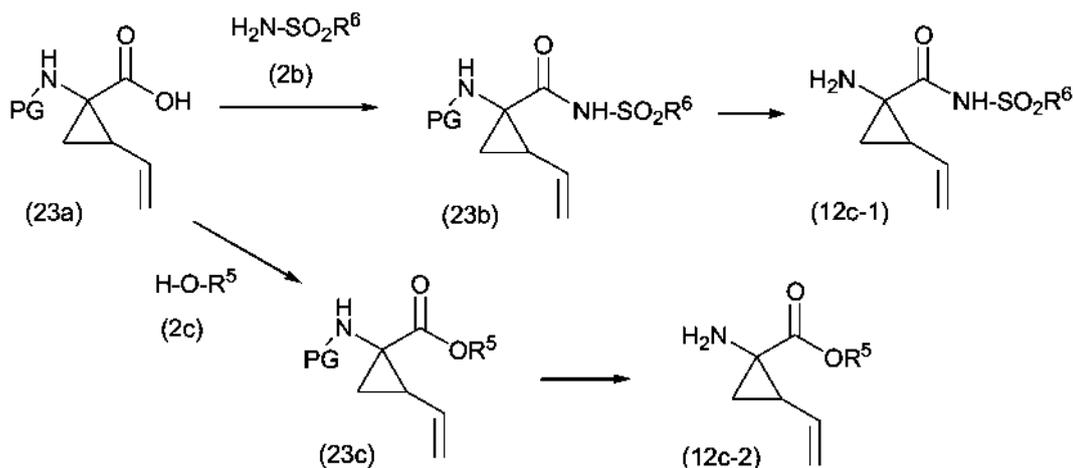
En particular, el éster amino-vinil-ciclopropilético (12b) puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 00/09543, o como se ilustra en el esquema siguiente, en el que PG<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo como se ha especificado anteriormente:



El tratamiento de la imina (22a), disponible comercialmente u obtenible fácilmente, con 1,4-dihalobuteno en presencia de una base, produce (22b) que, después de hidrólisis, proporciona el ciclopropilaminoácido (12b), que tiene el sustituyente alilo en configuración *syn* respecto al grupo carboxilo. La resolución de la mezcla enantiomérica (12b) da como resultado (12b-1). La resolución se realiza usando procedimientos conocidos en la técnica tales como

separación enzimática; cristalización con un ácido quiral; o derivatización química; o por cromatografía quiral en columna. Los intermedios (12b) o (12b-1) se pueden acoplar a los derivados de prolina apropiados como se describe anteriormente.

- 5 Los bloques de construcción P1 para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que  $R^1$  es  $-\text{OR}^{11}$  o  $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ , se pueden preparar haciendo reaccionar los aminoácidos (23a) con el alcohol o amina apropiado, respectivamente, en condiciones estándar para formación de ésteres o amidas. Los ciclopropil-aminoácidos (23a) se preparan introduciendo un grupo PG protector de N, y eliminando PG<sup>2</sup>, y los aminoácidos (23a) se convierten en las amidas (12c-1) o los ésteres (12c-2), que son subgrupos de los intermedios (12c), como se reseña en el esquema de reacción siguiente, en el que PG es como se ha especificado arriba.



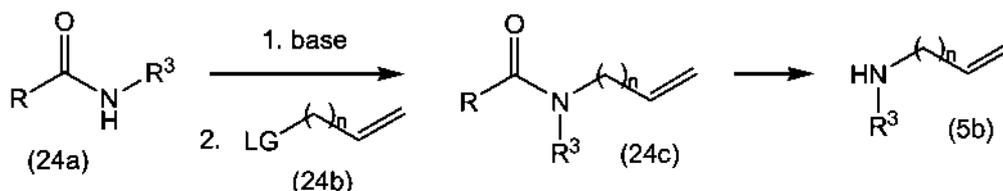
- 10 La reacción de (23a) con la amina (2b) es un procedimiento de formación de amidas. La reacción similar con (2c) es una reacción de formación de ésteres. Ambas pueden realizarse siguiendo los procedimientos anteriormente descritos. Esta reacción proporciona intermedios (23b) o (23c), de los cuales se elimina el grupo protector de amino por métodos estándar, tales como los anteriormente descritos. Esto da a su vez como resultado el intermedio (12c-1) deseado. Los materiales de partida (23a) se pueden preparar a partir de los intermedios (12b) anteriormente mencionados al introducir primeramente un grupo PG protector de N y eliminar subsiguientemente el grupo PG<sup>2</sup>.
- 15

- En una realización, la reacción de (23a) con (2b) se realiza por tratamiento del aminoácido con un agente de acoplamiento, por ejemplo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) o similar, en un disolvente como THF, seguido de la reacción con (2b) en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). De forma alternativa, el aminoácido puede tratarse con (2b) en presencia de una base como diisopropilamina, seguido del tratamiento con un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (disponible comercialmente como PyBOP®) para efectuar la introducción del grupo sulfonamida.
- 20

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

- 25 Síntesis de los bloques de construcción P3

Los bloques de construcción P3 están disponibles comercialmente, o se pueden preparar de acuerdo con metodologías conocidas por los expertos en la técnica. Una de estas metodologías se muestra en el esquema siguiente y usa aminas monoaciladas, tales como trifluoroacetamida o una amina protegida con Boc.

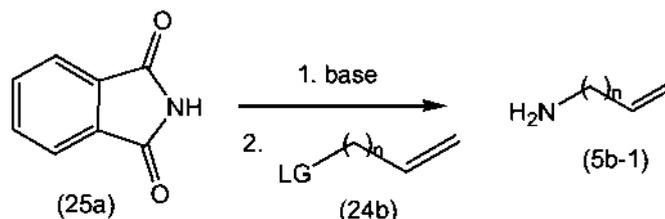


- 30 En el esquema anterior, R, junto con el grupo CO, forma un grupo protector de N, en particular R es *t*-butoxi, trifluorometilo;  $\text{R}^3$  y  $n$  son como se definen anteriormente, y LG es un grupo saliente, en particular halógeno, por ejemplo cloro o bromo.

Las aminas monoaciladas (24a) se tratan con una base fuerte, tal como hidruro de sodio, y se hacen reaccionar

subsiguientemente con un reactivo LG-alquenilo C<sub>5-8</sub> (24b), en particular haloalquenilo de C<sub>5-8</sub>, para formar las aminas protegidas correspondientes (24c). La desprotección de (24c) proporciona (5b), que son bloques de construcción P3. La desprotección dependerá del grupo funcional R; así, si R es *t*-butoxi, la desprotección de la amina correspondiente protegida con Boc puede realizarse con un tratamiento ácido, por ejemplo ácido trifluoroacético. Alternativamente, cuando R es por ejemplo trifluorometilo, la eliminación del grupo R se realiza con una base, por ejemplo hidróxido de sodio.

El esquema siguiente ilustra otro método adicional para preparar un bloque de construcción P3, a saber, una síntesis de Gabriel de alquenil C<sub>5-8</sub>aminas primarias, que puede llevarse a cabo por tratamiento de una ftalimida (25a) con una base, tal como NaOH o KOH, y con (24b), que es como se ha especificado anteriormente, seguido de la hidrólisis de la N-alquenil-imida intermedia para generar una alquenil C<sub>5-8</sub>amina primaria (5b-1):



En el esquema anterior, n es como se define anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- ARN de HCV o en la concentración de enzimas informadoras asociadas. Se conocen en el campo ensayos para la evaluación de la citotoxicidad celular basados por ejemplo en la actividad de enzimas mitocondriales usando tintes rédox fluorógenos tales como resazurina. Adicionalmente, existen contrafiltros celulares para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad de genes informadores asociados, tales como luciferasa de luciérnaga. Tipos de células apropiados pueden equiparse por transfección estable con un gen informador de luciferasa cuya expresión depende de un promotor génico constitutivamente activo, y dichas células pueden usarse como contrafiltro para eliminar los inhibidores no selectivos.
- Debido a sus propiedades antivirales, en particular sus propiedades anti-HCV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, *N*-óxidos, sales de adición, y formas estereoquímicamente isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos que sufren una infección viral, particularmente una infección de HCV, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular flavivirus tales como HCV.
- Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden usarse por tanto como medicamentos. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a individuos infectados por virus o a individuos propensos a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, en particular la infección de HCV.
- La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos o cualquier subgrupo de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, particularmente infección de HCV.
- La presente descripción se refiere adicionalmente a un compuesto para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente infectado por un virus, o que se encuentra en riesgo de ser infectado por un virus, en particular por HCV, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad antiviralmente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se especifica aquí, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), como se especifican aquí.
- Asimismo, la combinación de compuestos anti-HCV conocidos con anterioridad, tales como, por ejemplo, interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferón- $\alpha$  pegilado y/o ribavirina, y un compuesto de fórmula (I) puede usarse como medicamento en una terapia de combinación. La expresión "terapia de combinación" se refiere a un producto que contiene obligadamente (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) opcionalmente otro compuesto anti-HCV, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones de HCV, en particular, en el tratamiento de infecciones con HCV.
- Los compuestos anti-HCV engloban agentes seleccionados de un inhibidor de la polimerasa de HCV, un inhibidor de la proteasa de HCV, un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV, y un agente inmunomodulador, un agente antiviral, y combinaciones de los mismos.
- Los inhibidores de la polimerasa de HCV incluyen, pero no se limitan a, NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, HCV-371, HCV-086, HCV-796 y R-1479.
- Los inhibidores de las proteasas de HCV (inhibidores NS2-NS3 e inhibidores NS3-NS4A) incluyen, pero no se limitan a, los compuestos del documento WO 02/18369 (véase, por ejemplo, página 273, líneas 9-22 y página 274, línea 4 a página 276, línea 11); BILN-2061, VX-950, GS-9132 (ACH-806), SCH-503034, y SCH-6. Otros agentes que pueden usarse son los descritos en los documentos WO 98/17679, WO 00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO 99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO 2005/073216, WO 2005073195 (Medivir) y agentes estructuralmente similares.
- Inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del HCV, incluyendo helicasa NS3; inhibidores de metaloproteasas, inhibidores oligonucleotídicos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; siRNA's tales como SIRPLEX-140-N y similares; RNA de horquilla corta (shRNA) codificado por vector; DNAsimas; ribozimas específicas de HCV tales como heptazima, RPI.13919 y similares; inhibidores de entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de alfa glucosidasas tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002; y BIVN 401.
- Agentes inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a: compuestos de isoformas de interferón naturales y recombinantes, incluyendo  $\alpha$ -interferón,  $\beta$ -interferón,  $\gamma$ -interferón,  $\omega$ -Advaferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta®, Feron® y similares; compuestos de interferón derivatizados con polietilenglicol (pegilados), tales como PEG interferón- $\alpha$ -2a (Pegasys®), PEG interferón- $\alpha$ -2b (PEG-Intron®), IFN- $\alpha$ -con1 pegilado y similares; formulaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón tales como el interferón albuferón  $\alpha$  fusionado con albúmina y similares; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, tales como resiquimod y similares; interleuquinas; compuestos que mejoran el desarrollo de respuesta de las células T adyuvantes tipo 1, tales como SCV-07 y similares; agonistas de los receptores de tipo TOLL tales como CpG-10101 (actilón), isatoribina y similares; timosina  $\alpha$ -1; ANA-245; ANA-246; dihidrocloruro de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligén; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y similares; y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 y similares.

Otros agentes antivirales incluyen, pero no se limitan a, ribavirina, amantadina, viremida, nitazoxanida, telbivudina; NOV-205; taribavirina; inhibidores de la entrada de ribosoma interno; inhibidores virales de amplio espectro, tales como inhibidores IMPDH (por ejemplo los compuestos de los documentos US 5.807.876, US 6.498.178, US 6.344.465, US 6.054.472, WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331, y ácido micofenólico y derivados del mismo, e incluyendo, pero sin limitarse a, VX-950, merimepodib (VX-497, VX-148, y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

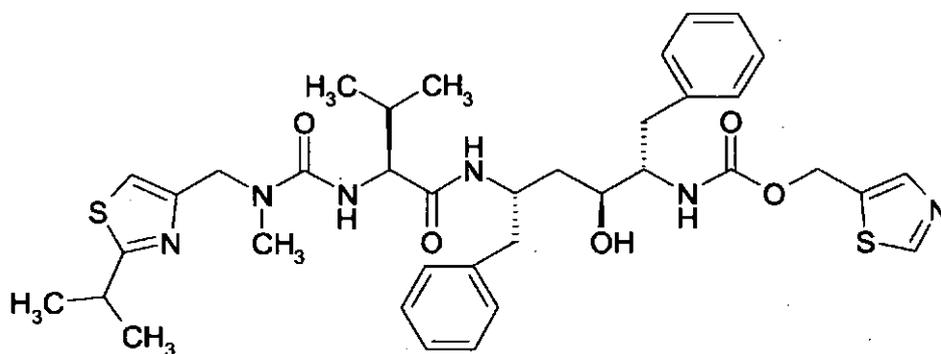
De este modo, para combatir o tratar infecciones de HCV, los compuestos de fórmula (I) pueden co-administrarse en combinación con, por ejemplo, interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferón- $\alpha$  pegilado y/o ribavirina, así como agentes terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra epítomos de HCV, ARN interferente pequeño (Si RNA), ribozimas, DNazimas, ARN antisentido, antagonistas de molécula pequeña de, por ejemplo, proteasa NS3, helicasa NS3 y polimerasa NS5B.

De acuerdo con ello, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se define anteriormente para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad de HCV en un mamífero infectado con virus HCV, en el que dicho medicamento se usa en una terapia de combinación, comprendiendo preferiblemente dicha terapia de combinación un compuesto de fórmula (I) y otro compuesto inhibidor de HCV, por ejemplo IFN- $\alpha$  (pegilado) y/o ribavirina.

En otro aspecto adicional, se proporcionan combinaciones de un compuesto de fórmula (I) como se especifica aquí, y un compuesto anti-HIV. Los últimos son preferiblemente aquellos inhibidores de HIV que tienen un efecto positivo sobre el metabolismo de los fármacos y/o agentes farmacocinéticos que mejoran la biodisponibilidad. Un ejemplo de un inhibidor de HIV es ritonavir.

Como tal, la presente invención proporciona adicionalmente una combinación que comprende (a) un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto ritonavir, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y métodos para su preparación se describen en el documento WO 94/14436. Para formas de dosificación preferidas de ritonavir, véase el documento US6.037.157, y los documentos citados allí: US 5.484.801, US 08/402.690, y WO 95/07696 y WO 95/09614. Ritonavir tiene la fórmula siguiente:



En una realización adicional, la combinación comprende (a) un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende adicionalmente un compuesto anti-HCV adicional seleccionado de los compuestos que se describen aquí.

En una realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar una combinación como se describe aquí, que comprende la etapa de combinar un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización alternativa de esta invención proporciona un procedimiento en el cual la combinación comprende uno o más agentes adicionales como se describen aquí.

Las combinaciones de la presente invención pueden usarse como medicamentos. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a individuos infectados con HCV de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con HCV y otros flavi- y pestivirus patógenos. Por consiguiente, las combinaciones de la presente invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento útil para tratar, prevenir

o combatir una infección o enfermedad asociada con infección de HCV en un mamífero, en particular para tratar las afecciones asociadas con HCV y otros flavi- y pestivirus patógenos.

5 En una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descritas aquí y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, la composición farmacéutica comprende además un agente adicional seleccionado de un inhibidor de la polimerasa de HCV, un inhibidor de la proteasa de HCV, un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV, un agente inmunomodulador, un agente antiviral, y combinaciones de los mismos.

10 Las composiciones pueden formularse en formas adecuadas de dosificación farmacéutica, tales como las formas de dosificación anteriormente descritas. Cada uno de los ingredientes activos pueden formularse por separado y las formulaciones pueden co-administrarse, o puede proporcionarse una formulación que contiene ambos, y en caso deseado otros ingredientes activos.

15 Como se usa aquí, debe entenderse que el término “composición” engloba un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.

20 En una realización, las combinaciones proporcionadas aquí pueden formularse también como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia de VIH. En tal caso, el compuesto de fórmula general (I), o cualquier subgrupo del mismo, se formula en una composición farmacéutica que contiene otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y se formula por separado ritonavir en una composición farmacéutica que contiene otros excipientes farmacéuticamente aceptables. De forma conveniente, estas dos composiciones farmacéuticas separadas pueden formar parte de un kit para uso simultáneo, separado o secuencial.

25 De este modo, los componentes individuales de la combinación de la presente invención pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el curso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o unitarias. Debe entenderse por tanto que la presente invención engloba la totalidad de dichos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno, y el término “administración” debe interpretarse de acuerdo con ello. En una realización preferida, las formas de dosificación separadas se administran aproximadamente al mismo tiempo.

30 En una realización, la combinación de la presente invención contiene una cantidad de ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es suficiente para mejorar clínicamente la biodisponibilidad del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) con relación a la biodisponibilidad cuando dicho inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) se administra solo.

35 En otra realización, la combinación de la presente invención contiene una cantidad de ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es suficiente para aumentar al menos una de las variables farmacocinéticas del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I), seleccionada de  $t_{1/2}$ ,  $C_{min}$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{SS}$ , AUC a las 12 horas, o AUC a las 24 horas, con relación a dicha al menos una variable farmacocinética cuando el inhibidor de la proteasa de NS3/4a de HCV de fórmula (I) se administra solo.

40 Una realización adicional se refiere a un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV, que comprende administrar a un individuo que necesita dicha mejora una combinación como se define aquí, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cada componente de dicha combinación.

45 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un mejorador de al menos una de las variables farmacocinéticas de un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I), seleccionada de  $t_{1/2}$ ,  $C_{min}$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{SS}$ , AUC a las 12 horas, o AUC a las 24 horas; con la condición de que dicho uso no se practica en el cuerpo humano o animal.

El término “individuo”, como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

50 La biodisponibilidad se define como la fracción de dosis administrada que alcanza la circulación sistémica.  $t_{1/2}$  representa la semivida o el tiempo requerido para que la concentración en plasma descienda a la mitad de su valor original.  $C_{SS}$  es la concentración en estado estacionario, es decir, la concentración para la cual la tasa de aporte de fármaco es igual a la tasa de eliminación.  $C_{min}$  se define como la concentración más baja (mínima) medida durante el intervalo de dosificación.  $C_{max}$  representa la concentración más alta (máxima) medida durante el intervalo de dosificación. AUC se define como el área bajo la curva concentración en plasma-tiempo durante un periodo de tiempo definido.

55 Las combinaciones de esta invención pueden administrarse a humanos en intervalos de dosificación específicos para cada componente comprendido en dichas combinaciones. Los componentes comprendidos en dichas

combinaciones pueden administrarse juntos o por separado. Los inhibidores de la proteasa NS3/4a de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos, y ritonavir o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden tener niveles de dosificación del orden de 0,02 a 5,0 gramos por día.

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

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

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

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

40 De acuerdo con una realización, el inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) y ritonavir pueden co-administrarse una o dos veces al día, preferiblemente por vía oral, en el que la cantidad de los compuestos de fórmula (I) por dosis es de alrededor de 1 a alrededor de 2500 mg, y la cantidad de ritonavir por dosis es de 1 a alrededor de 2500 mg. En otra realización, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son desde alrededor de 50 a alrededor de 1500 mg del compuesto de fórmula (I) y desde alrededor de 50 a  
45 alrededor de 1500 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son de alrededor de 100 a alrededor de 1000 mg del compuesto de fórmula (I) y de alrededor de 100 a alrededor de 800 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son de alrededor de 150 a alrededor de 800 mg del compuesto de fórmula (I) y de alrededor de 100 a alrededor de 600 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para  
50 co-administración una o dos veces al día son de alrededor de 200 a alrededor de 600 mg del compuesto de fórmula (I) y de alrededor de 100 a alrededor de 400 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son de alrededor de 200 a alrededor de 600 mg del compuesto de fórmula (I) y de alrededor de 20 a alrededor de 300 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son de alrededor de 100 a alrededor de 400 mg del compuesto  
55 de fórmula (I) y de alrededor de 40 a alrededor de 100 mg de ritonavir.

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

ejemplares del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para dosificación una o dos veces al día incluyen 1200/400, 800/400, 600/400, 400/200, 600/200, 600/100, 500/100, 400/50, 300/50, y 200/50.

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

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

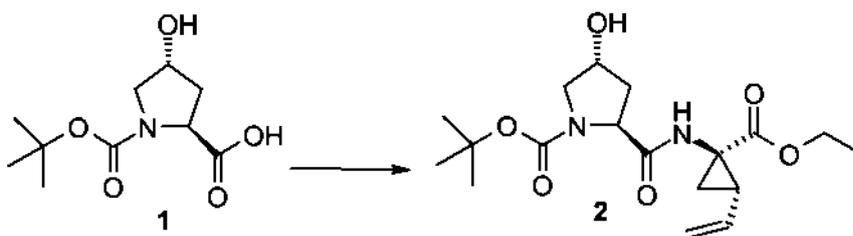
Los compuestos y combinaciones de la presente invención pueden usarse en ensayos diana-análito de alto rendimiento tales como los que miden la eficacia de dicha combinación en el tratamiento del HCV.

### Ejemplos

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

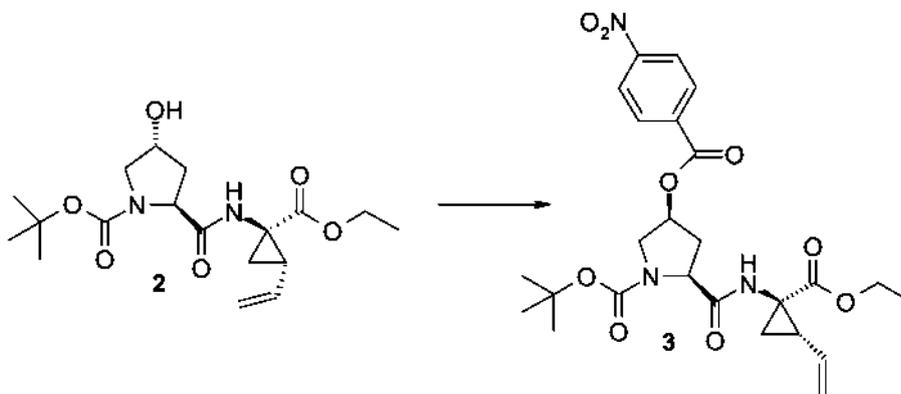
**Ejemplo 1: Preparación de ácido 17-(5-feniltetrazol-2-il)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]octadec-7-en-4-carboxílico (9).**

Etapa A



Se disolvieron en DMF (60 ml) y se enfriaron hasta 0°C en un baño de hielo hidroxiprolina **1** protegida con Boc (4,0 g, 17,3 mmoles), HATU (6,9 g, 18,2 mmoles) y el éster etílico del ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico (3,5 g, 18,3 mmoles). Después, se añadió DIPEA (6,0 ml). El baño de hielo se retiró, y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 12 h. Después se añadió diclorometano, y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, ácido cítrico, agua, salmuera, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente éter hasta éter/metanol, 93:7) dio 6,13 g (96%) del producto diana **2** como un aceite.

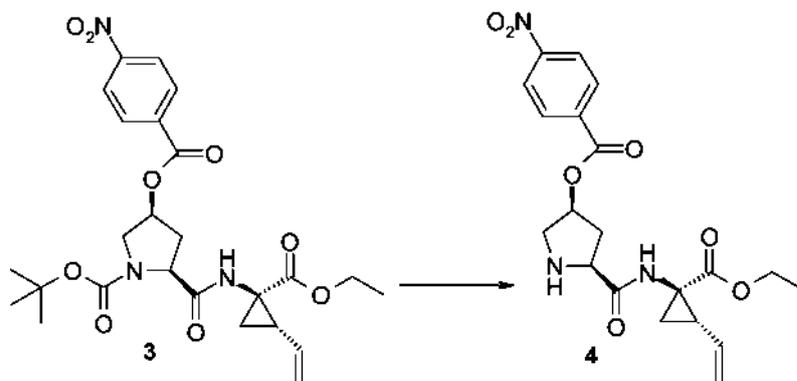
Etapa B



Se disolvieron en THF (130 ml) Compuesto **2** (6,13 g, 16,6 mmoles), ácido 4-nitrobenzoico (4,17 g, 25 mmoles) y PPh<sub>3</sub> (6,55 g, 25 mmoles). La disolución se enfrió a 0°C, y se añadió lentamente DIAD (5,1 g, 25 mmoles). Entonces el enfriamiento se retiró, y la mezcla se dejó en condiciones ambientales durante 12 h. Se añadió

hidrogenocarbonato de sodio acuoso (60 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente pentano/éter, 2:1 hasta pentano/éter/metanol, 30:68:2) proporcionó 6,2 g (72%) del producto deseado **3**:  $m/z = 518$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Etapa C

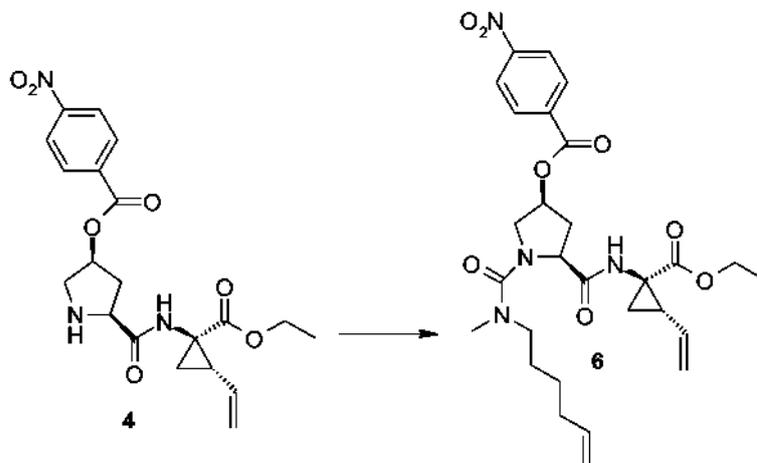


5

Se disolvió Compuesto **3** (6,2 g, 12 mmoles) en una mezcla enfriada con hielo de ácido trifluoroacético al 33% en diclorometano. El baño de hielo se retiró entonces, y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó, y después el residuo se repartió entre carbonato de sodio 0,25 M y diclorometano, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó para dar 4,8 g (95 %) del producto diana **4** como un polvo amarillento:  $m/z = 418$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

10

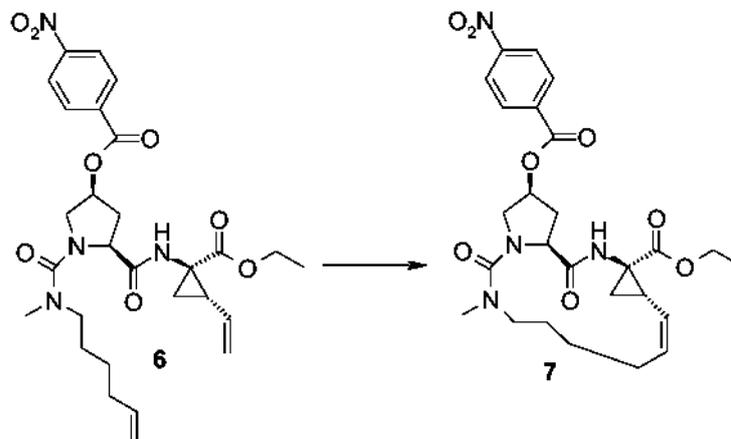
## Etapa D



15

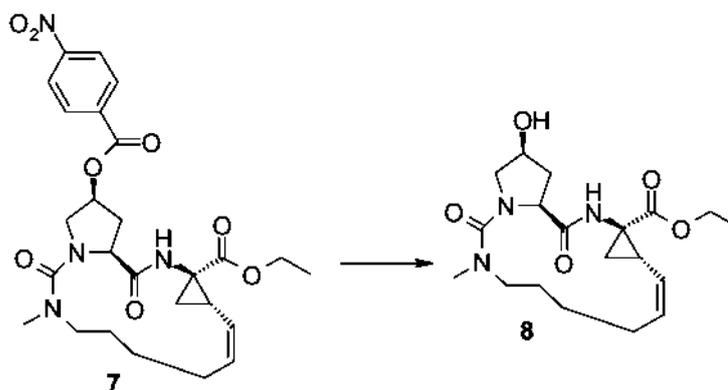
Se añadió una cucharada de hidrogenocarbonato de sodio a una disolución de **4** (4,5 g, 10,8 mmoles) en THF (160 ml). Después se añadió fosgeno (11,3 ml, 20% en tolueno). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h, después se filtró y se volvió a disolver en diclorometano (160 ml). Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (una cucharada) seguido de hidrócloruro de *N*-metil-*N*-hexen-5-ilo (2,9 g, 21,6 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura ambiente toda la noche. El tratamiento y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente éter hasta éter/metanol 97:3) dieron 5,48 g (91%) del producto diana **6**:  $m/z = 557$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Etapa E



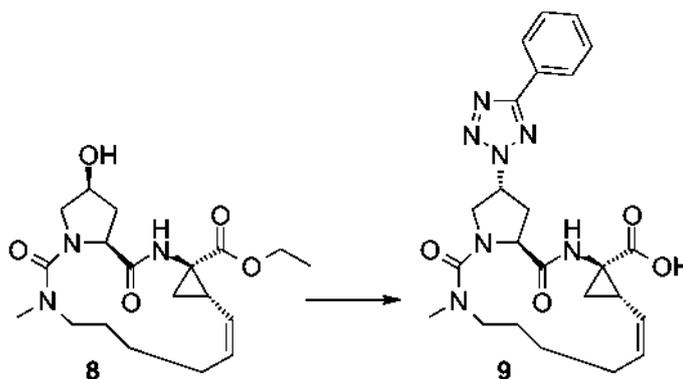
- 5 Se disolvió Compuesto **6** (850 mg, 1,53 mmoles) en 1,5 l de 1,2-dicloroetano desgasificado y seco, y se puso a reflujo en una atmósfera de argón durante 12 h. Se añadió un depurador (MP-TMT, P/N 800470 de Argonaut technologies, ½ cucharadita), y la mezcla se agitó durante 2 h, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se cristalizó en diclorometano/n-hexano para producir 600 mg (74%) del producto diana **7**:  $m/z = 529$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa F



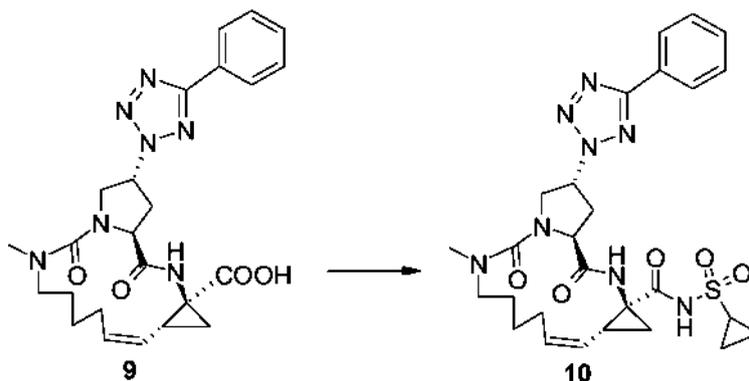
- 10 Se disolvió Compuesto **7** (200 mg, 0,38 mmoles) en una mezcla de metanol/THF/agua, 1:2:1, (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Después se añadió lentamente hidróxido de litio (1,9 ml, 1 M en agua). La mezcla se agitó durante 4 h a 0°C, después se neutralizó con ácido acético acuoso (20 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La purificación mediante cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 96:4) dio 120 mg del compuesto diana **8** como un polvo grisáceo:  $m/z = 380$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 15 Etapa G



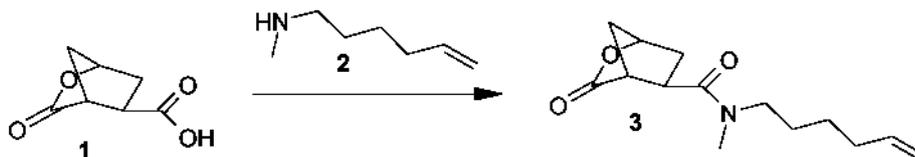
Se añadió DIAD (218  $\mu$ l, 1,11 mmoles) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno a una disolución de **8** (280 mg, 0,738 mmoles), 5-fenil-1*H*-tetrazol (150 mg, 1,03 mmoles) y trifetilfosfina (271 mg, 1,03 mmoles) en THF seco (15 ml). Después la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 1,5 h el disolvente se evaporó, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/heptano, 3:7). Este producto se volvió a disolver en THF (15 ml) y MeOH (10 ml). Después se añadió una disolución de LiOH (200 mg) en agua (3 ml). Después de 48 h el disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre agua y éter. La capa acuosa se acidificó (pH = 3) y se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se cristalizó en éter para dar el compuesto diana **9**.

**Ejemplo 2: Preparación de N-[17-(5-feniltetrazol-2-il)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (10).**



Una mezcla de **9** (50 mg, 0,104 mmoles) y CDI (68 mg, 0,418 mmoles) en THF seco (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió ciclopropilsulfonamida (101 mg, 0,836 mmoles). Después se añadió DBU (73 mg, 0,481 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h, y después se calentó a 55°C durante 24 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre AcOEt y agua ácida (pH = 3). El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo, 1:1:1). El residuo se cristalizó en Et<sub>2</sub>O, se filtró para dar el compuesto diana contaminado con la ciclopropilsulfonamida. Este material se trituroó en 1,5 ml de agua, se filtró, se lavó con agua y se secó toda la noche en la bomba de alto vacío para dar el compuesto diana.

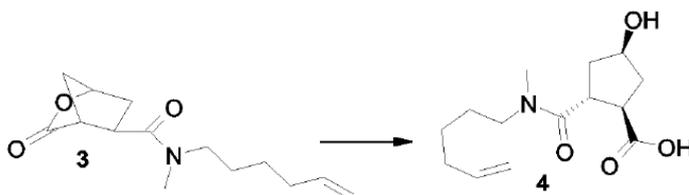
**Ejemplo 3: Preparación de ácido 17-(5-feniltetrazol-2-il)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]octadec-7-en-4-carboxílico (9).**



Se añadió a 0°C ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-5-carboxílico (**1**, 500 mg, 3,2 mmoles) en 4 ml de DMF a HATU (1,34 g, 3,52 mmoles) y N-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3,84 mmoles) en DMF (3 ml), seguido de DIEA. Tras agitar durante 40 min. a 0°C, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h. Después, el disolvente se

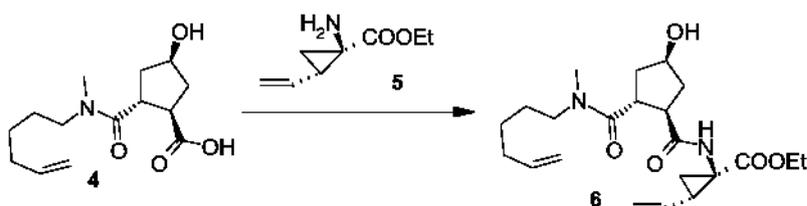
evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (70 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo, 2:1) produjo 550 mg (68%) del producto diana como un aceite incoloro:  $m/z = 252$  (M+H)<sup>+</sup>.

## 5 Etapa B



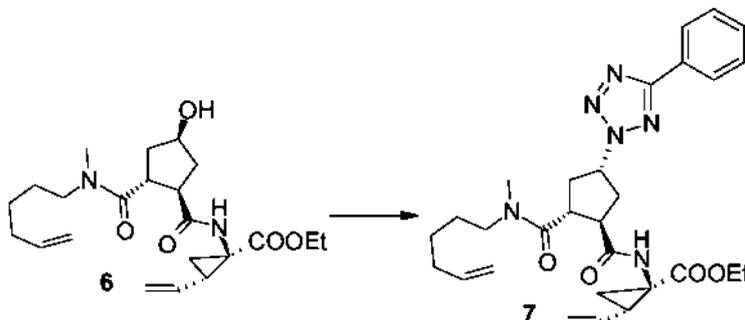
Una disolución de LiOH (105 mg en 4 ml de agua) se añadió a 0°C a la lactonamida **3**. Después de 1 h, la conversión estaba terminada (HPLC). La mezcla se acidificó a pH 2-3 con HCl 1N, se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se evaporó, se co-evaporó con tolueno varias veces, y se secó a alto vacío toda la noche para dar 520 mg (88%) del producto diana:  $m/z = 270$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa C



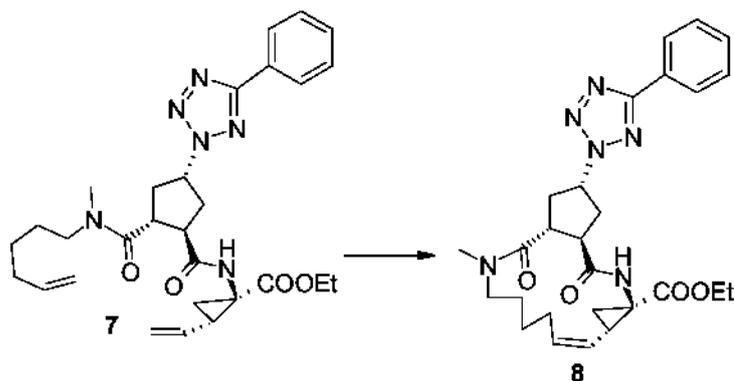
El hidrocloreuro de éster etílico del ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico (4,92 g, 31,7 mmoles) y HATU (12,6 g, 33,2 mmoles) se añadieron a **4** (8,14 g, 30,2 mmoles). La mezcla se enfrió en un baño de hielo en argón, y después se añadieron sucesivamente DMF (100 ml) y DIPEA (12,5 ml, 11,5 mmoles). Después de 30 min. a 0°C, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N (20 ml) y NaCl saturado (2 x 20 ml), y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo, 1:1:1) produjo 7,41 g (60%) del producto diana **6** como un aceite incoloro:  $m/z = 407$  (M+H)<sup>+</sup>.

## 20 Etapa D



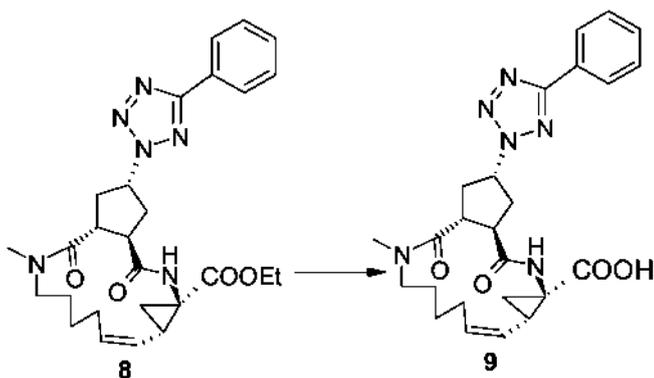
Se añadió a 0°C en una atmósfera de nitrógeno DIAD (218  $\mu$ l, 1,11 mmoles) a una disolución de **6** (300 mg, 0,738 mmoles), 5-fenil-1H-tetrazol (150 mg, 1,03 mmoles) y trifetilfosfina (271 mg, 1,03 mmoles) en THF seco (15 ml). Después la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 1,5 h el disolvente se evaporó, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/heptano, 3:7) para dar 142 mg (43%) del producto diana **7**:  $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa E



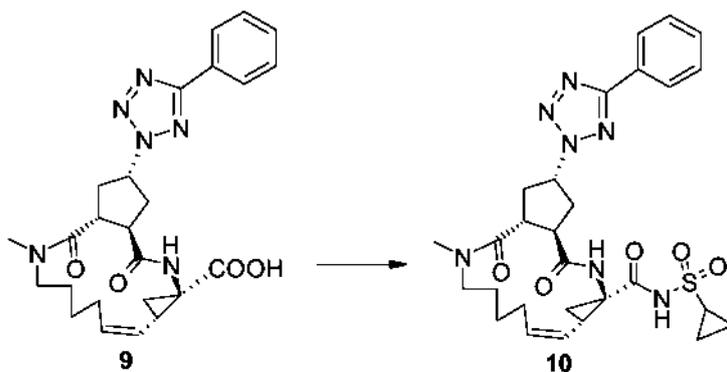
Una disolución de **7** (175 mg, 0,33 mmoles) y catalizador de 1<sup>a</sup> generación Hoveida-Grubbs (39 mg, 0,066 mmoles) en 1,2-dicloroetano desgasificado y seco (200 ml) se calentó a 70°C en nitrógeno durante 12 h. Después el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O; 3:1:1) para dar 83 mg (50%) del producto diana:  $m/z = 507 (M+H)^+$ .

Etapa F



Una disolución de LiOH (200 mg) en agua (3 ml) se añadió a una disolución agitada de **8** en THF (15 ml) y MeOH (10 ml). Después de 48 h el disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre agua y éter. La capa acuosa se acidificó (pH = 3) y se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se cristalizó en éter para dar 68 mg (87%) del compuesto diana **9**:  $m/z = 479 (M+H)^+$ .

**Ejemplo 4: Preparación de N-[17-(5-feniltetrazol-2-il)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**10**).**

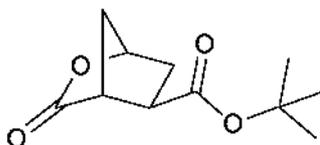


Una mezcla de **9** (50 mg, 0,104 mmoles) y CDI (68 mg, 0,418 mmoles) en THF seco (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadió ciclopropilsulfonamida (101 mg, 0,836 mmoles). Después se añadió DBU (73 mg, 0,481 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h, y después se calentó a 55°C durante 24 h. El disolvente se

5 evaporó, y el residuo se repartió entre AcOEt y agua ácida (pH = 3). El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo, 1:1:1). El residuo se cristalizó en Et<sub>2</sub>O, se filtró para dar el compuesto diana contaminado con la ciclopropilsulfonamida. Este material se trituró en 1,5 ml de agua, se filtró, se lavó con agua y se secó toda la noche en la bomba de alto vacío para dar 28 mg (46%) del compuesto diana como un polvo blanco: m/z = 582 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 5

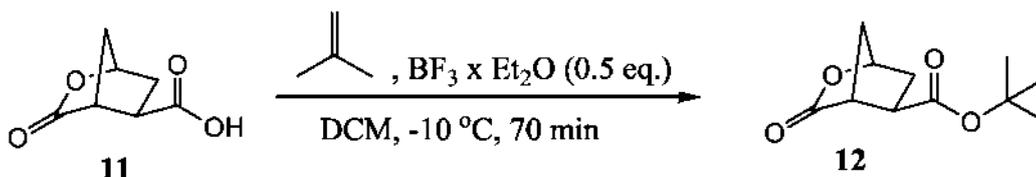
Síntesis de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (**12**)



10 Se añadieron DMAP (14 mg, 0,115 mmoles) y Boc<sub>2</sub>O (252 mg, 1,44 mmoles) a una disolución agitada de **11** (180 mg, 1,15 mmoles) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en una atmósfera de argón inerte a 0°C. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tolueno/acetato de etilo, gradiente 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1) que dio el compuesto del título (124 mg, 51%) como cristales blancos.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,45 (s, 9H), 1,90 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,10-2,19 (m, 3H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 4,99 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 27,1, 33,0, 37,7, 40,8, 46,1, 81,1, 81,6, 172,0, 177,7.

Método alternativo para la preparación del compuesto 12



20 Se disolvió Compuesto **11** (13,9 g, 89 mmoles) en diclorometano (200 ml) y después se enfrió hasta aproximadamente -10°C en nitrógeno. Entonces se burbujeó isobutileno en la disolución hasta que el volumen total se hubo incrementado hasta aproximadamente 250 ml, lo que dio una "disolución turbia". Se añadió BF<sub>3</sub> x Et<sub>2</sub>O (5,6 ml, 44,5 mmoles, 0,5 eq.), y la mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente -10°C en nitrógeno. Después de 10 min. se obtuvo una disolución transparente. La reacción se monitorizó mediante TLC (EtOAc-tolueno 3:2 acidificado con unas pocas gotas de ácido acético y hexano-EtOAc 4:1, tiñendo con disolución de permanganato básica). A los 70 min., sólo quedaban trazas de compuesto **11**, y se añadió a la mezcla de reacción NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (200 ml), que se agitó entonces vigorosamente durante 10 min. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 150 ml), después se secó con sulfito de sodio, se filtró y se concentró en un aceite que contenía gotitas pequeñas. Al añadir hexano al residuo, el producto colapsó. La adición de más hexano y el calentamiento hasta reflujo dio a una disolución transparente de la que cristalizó el producto. Los cristales se recogieron mediante filtración y se lavaron con hexano (rt), después se secaron al aire durante 72 h dando agujas incoloras (12,45 g, 58,7 mmoles, 66% de la primera cosecha).

### Ejemplo 6: Actividad de los compuestos de fórmula (I)

Ensayo de replicones

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

40 El ensayo usaba la línea de células Huh-7 luc/neo transfectada de manera estable (a la que se hace referencia en lo sucesivo como Huh-Luc). Esta línea de células alberga un ARN que codifica un constructo de expresión bicistrónico que comprende las regiones NS3-NS5B de tipo salvaje del HCV tipo 1b traducidas desde un Sitio de Entrada al Ribosoma Interno (IRES) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV), precedidas por una porción informadora (fL-luciferasa), y una porción marcadora seleccionable (neo<sup>R</sup>, neomicina fosfotransferasa). El constructo está limitado por NTRs (regiones no traducidas) 5' y 3' del HCV tipo 1b. El cultivo continuado de las células del replicón en presencia de G418 (neo<sup>R</sup>) depende de la replicación del ARN de HCV. Las células del replicón transfectadas

establemente que expresan ARN de HCV, que se replica autónomamente y a niveles elevados, que codifica *entre otros* luciferasa, se usan para cribar los compuestos antivirales.

5 Las células del replicón se colocaron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de ensayo y de control, que se añadieron a diversas concentraciones. Después de una incubación de 3 días, la replicación del HCV se midió por ensayo de la actividad de luciferasa (usando sustratos y reactivos estándar de ensayo de luciferasa, y un procesador de imágenes de microplacas Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Las células del replicón en los cultivos de control tienen expresión elevada de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de luciferasa se monitorizó en las células Huh-Luc, haciendo posible una curva respuesta frente a la dosis para cada compuesto de ensayo. Después se calcularon los valores EC50, valor que representa la cantidad del compuesto requerida para reducir al 50% el nivel de actividad de luciferasa detectada, o más específicamente, la capacidad del ARN del replicón de HCV enlazado genéticamente para replicarse.

#### Ensayo de inhibición

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

20 La inhibición de la enzima proteasa NS3 de longitud total de la hepatitis C se midió esencialmente como se describe en Poliakov, 2002 Prot. Expression & Purification 25, 363-371. De forma breve, la hidrólisis de un sustrato depsipéptido, Ac-DED(Edans)EEAbu<sub>11</sub>[COO]ASK(DabcyI)-NH<sub>2</sub> (AnaSpec, San José, USA), se midió espectrofluorométricamente en presencia de un cofactor peptídico KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, Suecia). [Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]. La enzima (1 nM) se incubó en 50 mM de HEPES, pH 7,5, 10 mM de DTT, 40% de glicerol, 0,1% de n-octil-D-glucósido, con 25 μM de cofactor NS4A e inhibidor a 30°C durante 10 min, después de lo cual la reacción se inició por adición de 0,5 μM de sustrato. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, se trataron con ultrasonidos durante 30 s y se agitaron vigorosamente. Las disoluciones se guardaron a -20°C entre las medidas.

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

30 La Tabla 1 siguiente enumera compuestos que se prepararon de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos anteriores. También se representan en la Tabla 1 las actividades de los compuestos ensayados.

Tabla 1

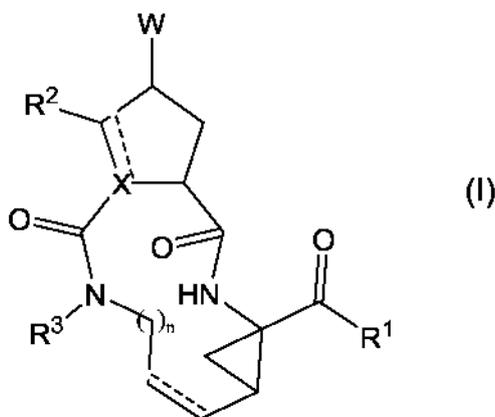
Compuesto nº	Ejemplo nº	EC <sub>50</sub> (μM) Ensayo de replicón	K <sub>i</sub> (nM) Ensayo enzimático
9	Ejemplo 3	>10	>1000
10	Ejemplo 4	3,427	30



5 cada arilo, como grupo o parte de un grupo, es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, azido, mercapto, polihalo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, polihalo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo, 4-alquil C<sub>1-6</sub>-carbonil-piperazinilo, morfolinilo; en el que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales alquilo de C<sub>1-6</sub>; y

10 cada Het, como grupo o parte de un grupo, es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, azido, mercapto, polihalo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, polihalo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo, 4-alquil C<sub>1-6</sub>-carbonil-piperazinilo, morfolinilo; en el que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo de C<sub>1-6</sub>.

15 2. Un compuesto que tiene la fórmula



y los *N*-óxidos, sales, y estereoisómeros del mismo,

en la que cada línea discontinua (representada por ----) representa un doble enlace opcional;

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

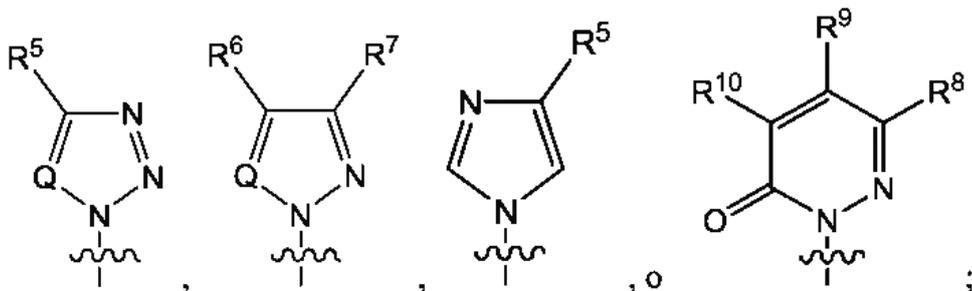
20 R<sup>1</sup> es -OR<sup>11</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, y cuando X es C o CH, R<sup>2</sup> también puede ser alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>;

n es 3, 4, 5, ó 6;

W es un heterociclo de fórmula



25

Q es N o CR<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo;

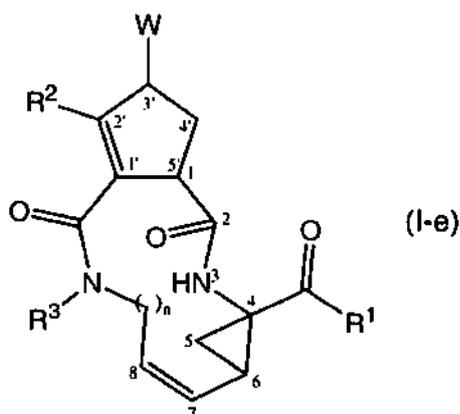
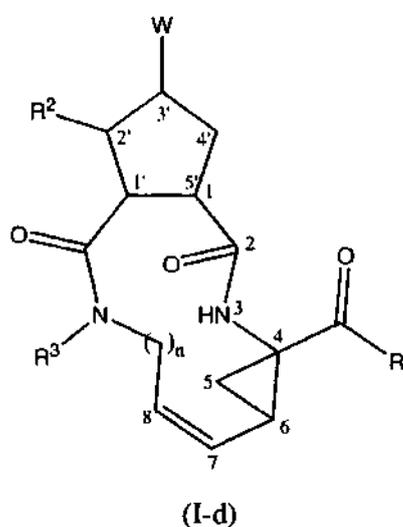
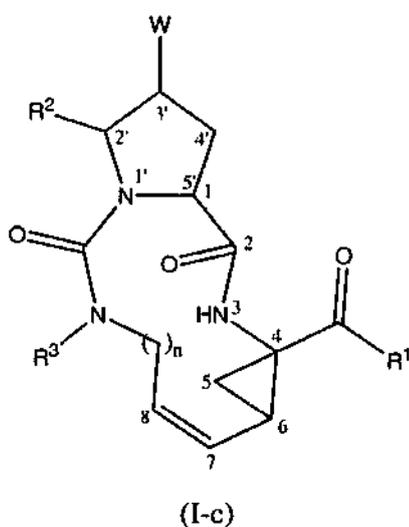
R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo;

5 uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo; mientras que el otro de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> es hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo;

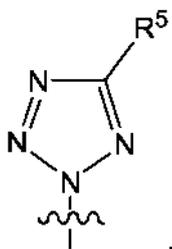
uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo; mientras que los otros dos de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, independientemente, son hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> o con alcoxi de C<sub>1-6</sub>; tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; o piridilo;

10 R<sup>11</sup> es hidrógeno; o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-c), (I-d), o (I-e):

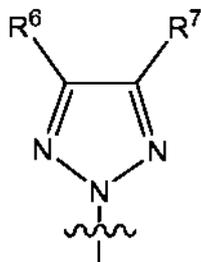


4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que W es



y R<sup>5</sup> es fenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-propoxifenilo, 4-butoxifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, o 4-piridilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que W es



5 en la que R<sup>6</sup> es fenilo, m-metoxifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, o 2-tiazolilo; y

R<sup>7</sup> es fenilo, p-metoxifenilo, o 4-etoxifenilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3-5, en el que R<sup>1</sup> es -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> es metilo, ciclopropilo, o fenilo.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 distinto de un N-óxido o sal.

10 8. Una combinación que comprende

(a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

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

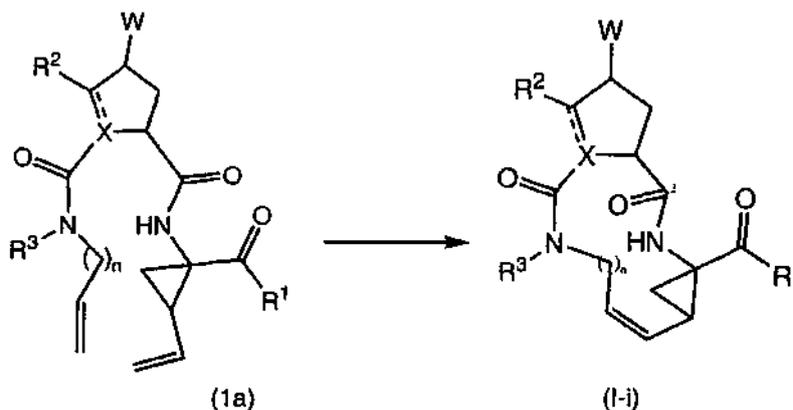
15 9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo, y, como ingrediente activo, una cantidad eficaz como antiviral de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 6, o una combinación según la reivindicación 8.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 6, o una combinación según la reivindicación 8, para uso como un medicamento.

20 11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 6, o una combinación según la reivindicación 8, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del HCV.

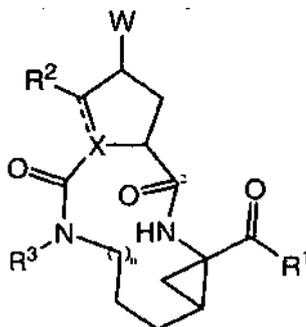
12. Un procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicho procedimiento comprende:

25 (a) preparar un compuesto de fórmula (I) en el que el enlace entre C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub> es un enlace doble, que es un compuesto de fórmula (I-i), por formación de un enlace doble entre C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>, en particular vía una reacción de metátesis de olefinas, con ciclación concomitante para dar el macrociclo, como se resume en el esquema de reacción siguiente:



(b) convertir un compuesto de fórmula (I-i) en un compuesto de fórmula (I), en el que el enlace entre C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>

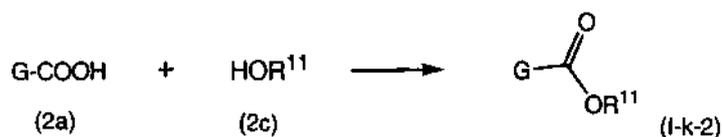
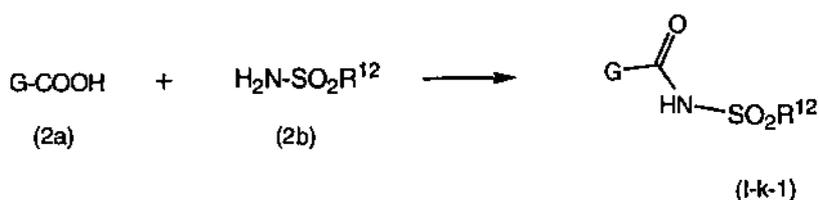
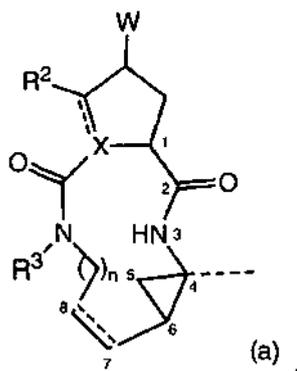
en el macrociclo es un enlace sencillo, es decir, un compuesto de fórmula (I-j):



(I-j)

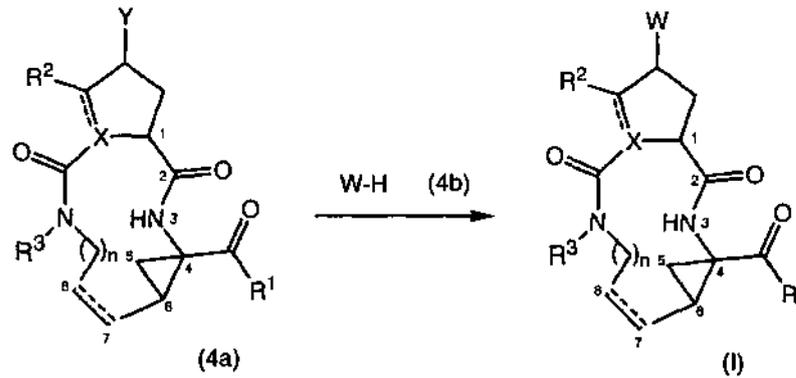
mediante una reducción del enlace doble C7-C8 en los compuestos de fórmula (I-i);

- 5 (c) preparar un compuesto de fórmula (I), en la que  $R^1$  representa  $-NHSO_2R^{12}$ , representándose dichos compuestos por la fórmula (I-k-1), al formar un enlace de amida entre un intermedio (2a) y una sulfonilamina (2b), o preparando un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa  $-OR^{11}$ , es decir, un compuesto (I-k-2), al formar un enlace de éster entre un intermedio (2a) y un alcohol (2c), como se resume en el esquema siguiente, en el cual G representa un grupo:



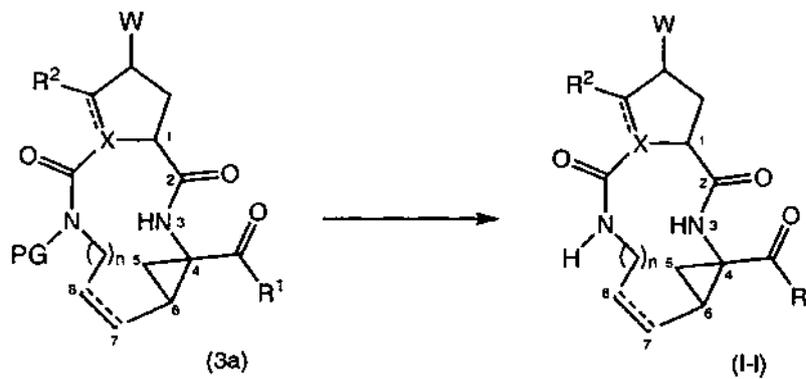
10

(d) hacer reaccionar un intermedio (4a) con un intermedio (4b) como se resume en el siguiente esquema de reacción:



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

- 5 (e) preparar un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^3$  es hidrógeno, representándose dicho compuesto mediante (I-I), a partir de un intermedio correspondiente protegido en el nitrógeno (3a), en el que PG representa un grupo protector de nitrógeno:



(f) convertir compuestos de fórmula (I) entre sí mediante una reacción de transformación de grupos funcionales;

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